

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno X - N. 3, 2020
ISSN 2279-9729



-
- 3** EDITORIALE _____ *a cura del Board Scientifico*
- 4** **Aggiornamento da ESC:
SGLT2I e scompenso cardiaco** _____ *Massimo Iacoviello*
- 9** **Aderenza e compliance in era post-COVID-19:
strumenti per massimizzarle** _____ *Irene Caruso*
- 14** **Intelligenza artificiale e diabete:
telescreening per la retinopatia diabetica** _____ *Roberto Perilli*
- 19** **Le nefropatie diabetiche: come il fenotipo
clinico influenza le strategie di prevenzione** _____ *Giuseppe Penno*
-

Beyond Glycemia

Anno X - N. 3, 2020
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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

Direttore Responsabile Mauro Rissa

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Tiratura 4.000 copie

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



EDITORIALE

Cari Lettori,
anche il terzo numero di Beyond Glycemia di quest'anno si focalizza sulle complicanze del diabete, sia micro che macrovascolari e sugli strumenti per prevenirle, diagnosticarle precocemente e curarle.

L'interesse per i farmaci inibitori di SGLT2 cresce ad ogni nuovo trial che viene concluso e pubblicato. In questo numero Massimo Iacoviello descrive e commenta i risultati del trial EMPEROR-reduced, presentato al convegno della European Society of Cardiology e ripreso, particolarmente per il sottogruppo dei pazienti con diabete mellito di tipo 2, nel recentissimo congresso della European Association for the Study of Diabetes. Come efficacemente Massimo Iacoviello riporta il suo studio dimostra come empagliflozin offra significativa protezione nei confronti della ospedalizzazione per scompenso e della progressione della insufficienza renale soggetti con ridotta frazione di eiezione ventricolare, sia che essi siano o non siano affetti da diabete mellito di tipo 2.

Ma, ovviamente, il più utile ed efficace dei farmaci non potrà avere effetto se non viene assunto: Irene Caruso discute quindi in questo numero le problematiche relative alla aderenza ed alla compliance al trattamento nelle persone con diabete. La trattazione non può ovviamente prescindere dagli effetti che la pandemia in corso ha avuto anche sui soggetti, quali quelli affetti da patologie croniche come il diabete, che hanno visto interrotto o "rallentato" o comunque reso più difficile il loro rapporto con lo specialista di fiducia. L'articolo individua nella semplificazione della terapia una delle possibili strategie per aumentare aderenza e compliance e descrive come l'uso di farmaci in combinazione fissa "intelligente" possa aiutare in questo scopo.

Nel terzo articolo di questo numero Roberto Perilli descrive invece come la tecnologia informatica e, forse, in un futuro prossimo anche la Intelligenza Artificiale possano aiutare a far fronte all'immenso lavoro che il costante aumento della prevalenza del diabete comporta anche relativamente allo screening delle sue complicanze più comuni. Ecco quindi la necessità di implementare, secondo in modello già seguito con successo nel Regno Unito, un piano di screening per la retinopatia diabetica che poggia sull'esame del fondo eseguito in retinografia (con il retinografo preferibilmente situato nei centri di diabetologia, migliorando così la logistica ed il comfort per il paziente) e la refertazione eseguita dallo specialista oculista "a distanza" con la possibilità molto prossima che un primo screening delle immagini possa essere fatto in automatico da un sistema di Intelligenza Artificiale.

Un'altra complicanza del diabete ad alta prevalenza è la nefropatia e Giuseppe Penno, nell'ultimo articolo di questo numero, ci aggiorna sugli approfondimenti nosografici di questa complicanza, descrivendoci come la nefropatia diabetica stia "cambiando volto" e come la presenza o meno di micro o macro albuminuria possa cambiare l'approccio prognostico e terapeutico alla patologia.

Siamo fiduciosi che, grazie al prezioso contributo degli Autori, anche questa volta abbiamo assemblato aggiornamenti ed informazioni che possano stimolare il ragionamento ed aiutare nella pratica clinica. Ma a dire questo non dobbiamo essere Noi. Speriamo siate invece Voi a pensarlo dopo aver letto queste pagine.

Buona Lettura

Il Board Scientifico

Aggiornamento da ESC: SGLT2i e scompenso cardiaco

Massimo Iacoviello

Professore Associato di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare,
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

In occasione dell'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) sono stati presentati i risultati dello studio EMPEROR-reduced (1), che ha testato l'efficacia di empaglifozin verso placebo in pazienti con scompenso cardiaco e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro compromessa (HFrEF). L'empaglifozin è uno degli inibitori del costrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) che agiscono a livello del tubulo contorto prossimale renale, inibendo il riassorbimento di glucosio e determinando un'azione glicosurica ed ipoglicemizzante (2). Inizialmente, gli SGLT2i sono stati testati, per il trattamento del diabete mellito, ma, nel corso degli ultimi anni, gli studi randomizzati, che si sono susseguiti, hanno dimostrato che i loro effetti vanno ben oltre la semplice azione ipoglicemizzante.

Nel primo di questi studi, l'EMPA-REG OUTCOME (3-4), disegnato per dimostrare la sicurezza cardiovascolare del farmaco e consentire l'approvazione da parte di FDA, l'empaglifozin ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, la mortalità totale e cardiovascolare ed il rischio di progressione del danno renale rispetto al placebo.

All'EMPA-REG OUTCOME hanno fatto seguito gli studi controllati randomizzati che hanno testato, nei pazienti diabetici, le altre molecole appartenenti alla classe di SGLT2i, sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria, dimostrando, in maniera concordante, l'effetto favorevole sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e la progressione del danno renale (5-8), mentre non veniva raggiunta la significatività per la riduzione della mortalità cardiovascolare.

Lo studio EMPEROR-reduced (9) ha aggiunto un ulteriore tassello a questi studi, testando gli effetti di Empaglifozin in pazienti con HFrEF indipendentemente dalla presenza di diabete mellito di tipo 2, analogamente al precedente DAPA-HF (10). Nello studio EMPEROR-reduced sono stati arruolati poco più di 3700 pazienti randomizzati a placebo ed empaglifozin 10 mg/die in monosomministrazione. I principali criteri di inclusione ed esclusione dello studio sono mostrati in Tabella 1.

I pazienti arruolati presentavano, oltre ad una frazione d'eiezio-

ne del ventricolo sinistro (FEVS) ridotta, elevati valori di NT-proBNP, differenziati a seconda della FEVS e della presenza o meno di fi-

Principali criteri di inclusione ed esclusione dello Studio EMPEROR-reduced

Principali criteri di inclusione

- Età >18 anni, con o senza diabete mellito di tipo 2
- Diagnosi di HFrEF ≥3 mesi (NYHA II-IV)
- LVEF ≤40% negli ultimi 6 mesi

| | | hHF nei 12 mesi | |
|---------------|----------|-----------------|-------|
| | | SI | NO |
| • NT-proBNP | Sinusale | ≥600 | ≥2500 |
| - LVEF 36-40% | FA | ≥1200 | ≥5000 |
| - LVEF 31-35% | Sinusale | ≥600 | ≥1000 |
| | FA | ≥1200 | ≥2000 |
| - LVEF <30% | Sinusale | ≥600 | ≥600 |
| | FA | ≥1200 | ≥1200 |

- Trattamento medico ed elettrico ottimale e stabile da ≥1 settimana (ACE-inibitori, sartani, antialdosteronici, beta-bloccanti)
- Uso appropriato dell'impianto di cardiovertitore defibrillatore e device per resincronizzazione ventricolare

Principali criteri di esclusione

- Ipotensione o pressione sistolica <100 mm Hg
- GFR <20 mL/min/1,73 m²
- Insufficienza epatica acuta e cronica
- Anemia severa

hHF: ospedalizzazione per scompenso cardiaco; FA: fibrillazione atriale; GFR: velocità di filtrazione glomerulare; LVEF: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; NT-proBNP: porzione amminoterminale del peptide natriuretico cerebrale.

Tab. 1

brillazione atriale. L'utilizzo dei livelli di NT-proBNP come criterio di arruolamento è sempre più diffuso nei trial con scompenso cardiaco cronico ed è finalizzato a selezionare i pazienti il cui NT-proBNP elevato è indicativo di una prognosi peggiore. La popolazione arruolata nello studio, come mostrato nella tabella 2, si caratterizzava per una prevalenza di pazienti in classe NYHA II con una frazione d'eiezione media ben inferiore al 30%.

Durante un follow-up mediano di 16 mesi, l'end-point primario valutato è stato un end-point composito che comprendeva morte per cause cardiovascolari o ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Come mostrato in tabella 3, il trattamento con empaglifozin ha ridotto significativamente l'end-point primario, con una riduzione del rischio relativo del 25% ed una riduzione assoluta del 5,3%, con un NNT assolutamente favorevole (circa 19 pazienti trattati per prevenire un evento). Il raggiungimento dell'end-point primario è stato prevalentemente legato alla significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (-30%).

L'analisi degli end-point secondari ha, inoltre, dimostrato la capacità di empaglifozin di ridurre significativamente il numero totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco ed il declino della velocità di filtrazione glomerulare. L'effetto favorevole sull'end-point primario, infine, era indipendente dalla presenza o meno di diabete mellito.

Questi nuovi risultati confermano ulteriormente l'estrema rilevanza di empaglifozin e degli SGLT2i come terapia capace di modificare il rischio di eventi legati allo scompenso cardiaco indipendentemente dalla presenza di diabete mellito, come già dimostrato in precedenza dallo studio DAPA-HF. Nello studio DAPA-HF (10), ad essere confrontata, è stata la terapia con Dapaglifozin rispetto al placebo in pazienti con HFrEF anche in questo caso con e senza diabete mellito.

Anche il trattamento con Dapaglifozin aveva mostrato di ridurre significativamente l'end point combinato ospedalizzazioni o visite urgenti per scompenso cardiaco o morte cardiovascolare.

La metanalisi relativa agli studi EMPEROR-reduced e DAPA-HF (11), presentata al congresso ESC, ha aggiunto ulteriori dati che possono essere estremamente utili per comprendere l'efficacia di questi nuovi farmaci. In primo luogo, la metanalisi conferma il risultato concordante dei due studi circa la riduzione significativa dell'end-point primario sia nei pazienti con che in quelli senza diabete mellito di tipo 2. L'effetto favorevole, inoltre, in entrambi gli studi, appare significativamente più evidente nei pazienti in classe NYHA II rispetto alla classe NYHA III, suggerendo che un loro utilizzo precoce, prima che il paziente giunga alle fasi più avanzate della malattia, consenta di massimizzarne l'effetto favorevole.

Un ultimo aspetto rilevante relativo alla metanalisi, principalmente basato sui risultati dello studio EMPEROR-reduced, è quello relativo all'analisi dei sottogruppi di pazienti che assumevano e non assumevano sacubitril/valsartan. Quest'ultimo farmaco ha rappresentato, negli ultimi anni, prima della pubblicazione dei risultati degli studi con SGLT2i, la principale novità terapeutica nei pazienti con HFrEF.

L'introduzione di sacubitril/valsartan, infatti, ha consentito un approccio innovativo basato non più solo sul blocco dei sistemi neuro-ormonali coinvolti nella progressione dello scompenso cardiaco a FEVS ridotta, ma anche sull'aumentata attività dei peptidi natriuretici attraverso l'inibizione della ne-

Caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello Studio EMPEROR-reduced

| | Empaglifozin | Placebo |
|---------------------------------|--------------|-----------|
| Età (anni) | 67,2±10,8 | 66,5±11,2 |
| Sesso femminile (%) | 23,5 | 24,4 |
| Eziologia ischemica (%) | 52,8 | 50,7 |
| Classe NYHA, (%) | | |
| I | | |
| II | 75,1 | 75 |
| III | 24,4 | 24,4 |
| IV | 0,5 | 0,6 |
| LVEF (%) | 27,7±6,0 | 27,2±6,1 |
| NT-proBNP (mediano) | 1887 | 1926 |
| GFR (ml/min *1.73 m2) | 61,8±21,7 | 62,2±21,5 |
| Terapia (%) | | |
| ACEinibitori/Sartani | 70,5 | 68,9 |
| Sacubitril/Valsartan | 18,3 | 20,7 |
| Antialdosteronici | 70,1 | 72,6 |
| Beta-bloccanti | 94,7 | 94,7 |
| Diuretici | | |
| Cardiovertitore defibrillatore | 31,0 | 31,8 |
| Resincronizzazione ventricolare | 11,8 | 11,9 |

hHF: ospedalizzazione per scompenso cardiaco; FA: fibrillazione atriale; GFR: velocità di filtrazione glomerulare; LVEF: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; NT-proBNP: porzione amminoterminale del peptide natriuretico cerebrale.

Tab. 2

Effetti dell'empaglifozin rispetto al placebo negli end-point primari e secondari dello studio EMPEROR-reduced. *media±errore standard

| Variabile | Empaglifozin (N = 1863) | | Placebo (N = 1867) | | Hazard Ratio o differenza assoluta (95% CI) | p |
|--|-------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|---|--------|
| | | events/100 patient-yr | | events/100 patient-yr | | |
| End-point composito primario - no. (%) | 361 (19,4) | 15,8 | 462 (24,7) | 21,0 | 0,75 (0,65 to 0,86) | <0,001 |
| Ospedalizzazione per scompenso cardiaco | 246 (13,2) | 10,7 | 342 (18,3) | 15,5 | 0,69 (0,59 to 0,81) | |
| Morte cardiovascolare | 187 (10,0) | 7,6 | 202 (10,8) | 8,1 | 0,92 (0,75 to 1,12) | |
| End-point secondari specificati testate in ordine gerarchico | | | | | | |
| Numero totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco | 388 | | 553 | | 0,70 (0,58 to 0,85) | <0,001 |
| Declino medio delle variazioni di GRF stimato (ml/min/1,73 m ² per year)* | -0,55±0,23 | | 2,28±0,23 | | 1,73 (1,10 to 2,37) | <0,001 |

HHF: ospedalizzazione per scompenso cardiaco; FA: fibrillazione atriale; GFR: velocità di filtrazione glomerulare; LVEF: frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; NT-proBNP: porzione amminoterminale del peptide natriuretico cerebrale.

Tab. 3

prilisina, un'endopeptidasi coinvolta nella loro degradazione. Tale effetto consente di potenziare gli effetti cardioprotettivi e di migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti.

Nello studio EMPEROR-reduced la riduzione dell'endpoint primario ottenuta da empaglifozin era analoga nei pazienti che assumevano e non assumevano sacubitril/valsartan, suggerendo che gli effetti metabolici, cardio- e nefro-protettivi di empaglifozin si aggiungano ed agiscono in maniera sinergica con quelli legati alla modulazione neuro-ormonale.

In realtà, l'esatta definizione dei meccanismi attraverso i quali gli SGLT2i consentono di ottenere questi straordinari benefici prognostici è ancora oggetto di studio (12).

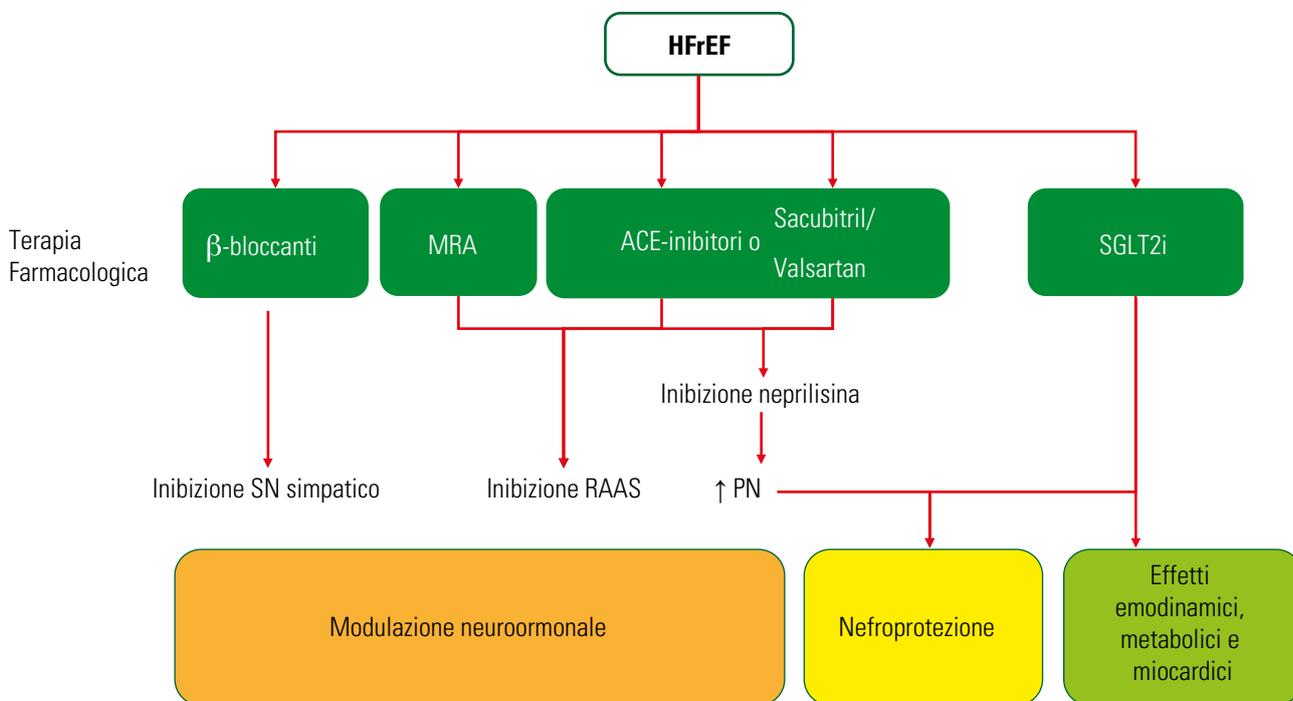
Se, tuttavia, volessimo sintetizzarli, in base alle attuali evidenze sperimentali e cliniche, potremmo definirli di natura cardionefrometabolica. Se è vero, infatti, che, a breve termine, la riduzione degli eventi legati allo scompenso cardiaco sembra essere legata ai benefici emodinamici indotti dall'effetto natriuretico e diuretico osmotico, è anche vero che a medio e lungo termine si aggiungono altri effetti a livello sistemico, cardiaco e renale, molto più articolati e complessi (12).

Gli effetti sistemici sarebbero principalmente legati alla riduzione del peso, della massa grassa ed alle variazioni nel rapporto tra livelli di leptina ed adipokine, capaci, complessivamente, di ridurre lo stato infiammatorio, esercitando un effetto cardioprotettivo.

La riduzione dell'insulino resistenza e l'aumentata produzione epatica di beta-idrossibutirrato sarebbe capace di migliorare l'efficienza energetica dei cardiomiociti. L'effetto cardiometabolico favorevole, inoltre, sarebbe mediato anche dall'aumento dell'ematocrito e da probabili effetti diretti degli SGLT2i a livello dei cardiomiociti, ancora in fase di studio. A livello renale, infine, l'effetto protettivo sarebbe essenzialmente legato all'attivazione del feedback tubuloglomerulare mediato dall'effetto glicosurico e dal concomitante aumento del sodio nel lume tubulare a livello della macula densa.

La conseguente vasocostrizione riflessa dell'arteriola afferente, con riduzione dell'iperfiltrazione, e l'inibizione dell'attivazione del sistema renina-angiotensina sono in grado di spiegare il rallentamento della progressione del danno renale osservato nei pazienti diabetici e nello studio EMPEROR-reduced.

Approcci terapeutici capaci di migliorare la prognosi dello scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta e relativi meccanismi d'azione



HFrEF: scompenso cardiaco con frazione d'eiezione ridotta; MRA: antagonisti dei recettori mineral corticoidi; PN: peptidi natriuretici.

Fig. 1

Abbiamo, dunque, a disposizione una nuova classe di farmaci con effetti cardionefrometabolici, che aggiunge una nuova rilevante opzione terapeutica a quelle già disponibili per i pazienti con HFrEF.

Non ci rimane che attendere l'approvazione da parte di EMA e di AIFA per la prescrivibilità di queste molecole anche nei pazienti con HFrEF (al momento è limitata ai pazienti diabetici) e la possibilità che, in Italia, possano essere prescritte anche dai cardiologi (possibilità al momento riservata a diabetologi ed internisti).

Ma la nostra attesa è anche per come le prossime linee guida della Società Europea di Cardiologia recepiranno i risultati dello studio EMPEROR-reduced e dello studio DAPA-HF.

L'augurio è che venga in qualche modo superata la strategia terapeutica stepwise, in cui i trattamenti più innovativi si aggiungono a quelli tradizionali in caso di persistenza di frazione d'eiezione compromessa e di sintomi di scompenso cardiaco. Se è vero che la logica stepwise rispecchia fedel-

mente il disegno degli studi che hanno dimostrato l'efficacia delle nuove classi farmacologiche, è anche vero che rischia di ritardare l'utilizzo di strategie terapeutiche che si sono dimostrate più favorevoli nel migliorare la prognosi dei pazienti, attraverso un'azione sinergica capace di una più efficace modulazione neuroormonale e di una nuova azione cardionefrometabolica (Figura 1).

Un aspetto che è tanto più rilevante se si considera che la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco, nonostante i grandi progressi della terapia nelle ultime decadi, continua ad essere severa.

In attesa che le autorità regolatorie e la comunità scientifica cardiologica esprimano la loro posizione, tutti noi, comunque, "portiamo a casa" dal congresso ESC e dai risultati dello studio EMPEROR-reduced la sicurezza di avere, nel prossimo futuro, una nuova straordinaria opzione terapeutica per migliorare la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta.

BIBLIOGRAFIA

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
2. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 83-90.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
4. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-34.
5. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)-A randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-223.
6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306.
8. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Sep 23. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;Aug 29:[Epub ahead of print].
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
11. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396:819-829.
12. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61:2108-2117.

Aderenza e compliance in era post-COVID-19: strumenti per massimizzarle

Irene Caruso

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

Introduzione

La scarsa aderenza alle indicazioni terapeutiche costituisce da tempo un significativo ostacolo alla gestione ottimale delle patologie croniche, infatti l’Organizzazione Mondiale della Sanità ha evidenziato che, nei Paesi sviluppati, essa caratterizza la storia clinica di circa la metà dei pazienti (1). In relazione alla metodologia utilizzata e alla tipologia di pazienti considerata, l’aderenza al trattamento del diabete mellito tipo 2 varia dal 38,5% al 93,1% (2). La ridotta aderenza al trattamento si traduce in un peggioramento del controllo glicemico e nell’incremento del rischio di sviluppare complicanze, di incorrere in un ricovero ospedaliero e, infine, della mortalità (1,2).

Le ragioni della scarsa aderenza al trattamento del diabete mellito sono molteplici: mancata comprensione dei benefici della terapia, timore o effettivo manifestarsi di effetti avversi, schemi di trattamento complessi composti da numerosi farmaci da assumere più volte al giorno, difficoltà relative alla somministrazione,

alla titolazione o all’impatto sociale della terapia insulinica (Tabella 1) (1). La pandemia da SARS-CoV-2 ha inflitto un duplice colpo alla popolazione diabetica. In primo luogo, l’infezione da SARS-CoV-2 è stata associata a maggiore morbilità e mortalità nei pazienti affetti da diabete mellito rispetto ad individui non diabetici (3). Inoltre, le misure di contenimento del contagio hanno determinato un ulteriore ostacolo alla gestione quotidiana di questa patologia, riducendo e modificando il contatto dei pazienti con gli ambulatori specialistici di riferimento.

L’uso della tecnologia per il monitoraggio glicemico ed il supporto alla terapia, l’educazione del paziente nel contesto di una comunicazione efficace con il team di cura e l’adozione di schemi terapeutici più maneggevoli grazie all’impiego di formulazioni combinate o farmaci a somministrazione mono-settimanale erano già stati individuati come i principali strumenti in possesso del diabetologo per migliorare l’aderenza dei propri pazienti al trattamento consigliato (1,2) e l’attuale crisi sanitaria ha reso ancora più impellente il bisogno della loro rapida implementazione.

Comuni fattori responsabili di scarsa aderenza ai farmaci antidiabetici

| | |
|--------------------------------------|--|
| Comprensione del trattamento | <ul style="list-style-type: none"> • Mancata consapevolezza dei benefici del trattamento • Paura degli effetti avversi |
| Complessità dello schema terapeutico | <ul style="list-style-type: none"> • Frequenza di somministrazione • Polifarmacoterapia |
| Eventi avversi | <ul style="list-style-type: none"> • Ipoglicemia • Eventi avversi gastrointestinali • Incremento ponderale |
| Fattori insulino-specifici | <ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà nella titolazione • Impatto sulla vita sociale • Dolore in sede di iniezione • Tempo da dedicare alla terapia • Belonefobia |

Tab. 1

Il ruolo della tecnologia

Negli ultimi anni, gli aspetti tecnologici dell’assistenza alle persone con diabete sono cresciuti esponenzialmente (4). Nella fase attuale della pandemia da COVID-19, caratterizzata da una lenta e parziale ripresa dell’attività ambulatoriale, molte di queste strategie possono essere utilizzate per assicurare continuità nel monitoraggio del compenso glico-metabolico del paziente.

Alla luce delle limitazioni nell’accesso ai laboratori e delle conseguenti difficoltà nell’esecuzione degli esami ematochimici, la possibilità di misurare l’emoglobina glicata mediante un dispositivo ad uso domestico e, soprattutto, la microalbuminuria tramite una applicazione per smartphone (e.g. Dip.io test) può consentire simultaneamente di monitorare due dei principali marcatori di scompenso e di preservare il paziente dal rischio di contagio (5).

È inoltre opportuno incoraggiare i pazienti a caricare frequentemente i dati dei propri glucometri e sensori sulle piattaforme dedicate (e.g. diasend®, LibreView, CareLink, Clarity) per agevo-

lare la valutazione del controllo glicemico nel corso delle visite da remoto (5). Molti pazienti avevano l'abitudine di attendere la visita per eseguire lo scarico dati insieme al diabetologo, ma uno studio anglosassone ha mostrato che, in epoca COVID, il numero di pazienti che aggiornano abitualmente dal proprio domicilio la piattaforma condivisa è in aumento (+7%) (5).

Oltre alle variazioni glicemiche, le molteplici applicazioni per smartphone attualmente disponibili consentono di tenere traccia e condividere con il team di cura dati relativi al grado di attività fisica ed ai cambiamenti del peso corporeo e della pressione arteriosa (5).

Vi sono anche numerose applicazioni di supporto all'autogestione del diabete, tuttavia solo alcune di esse sono state validate con trial clinici di sicurezza ed efficacia (4). L'uso di queste applicazioni, che generalmente forniscono un supporto educativo personalizzato e un ausilio per il calcolo dei boli di insulina, è stato spesso associato a riduzione della HbA1c e del rischio di ipoglicemia (4). Inoltre, nel 2017 è stata approvata dalla FDA la prima smart pen per la somministrazione di insulina. Questi dispositivi possono registrare l'orario e le unità di insulina somministrata e trasmettere questi dati via bluetooth ad una applicazione per smartphone che potrà restituire informazioni circa l'insulina on-board e la dose appropriata da somministrare, contrastando la nota inerzia nella titolazione (6). Un recente

studio osservazionale condotto con il dispositivo NovoPen® ha dimostrato che l'impiego della smart pen ha determinato un incremento del tempo trascorso nel range glicemico predefinito e un aumento della aderenza al trattamento, riducendo il numero di boli dimenticati al momento del pasto (7).

Infine, la telemedicina si è rivelata un prezioso supporto anche nella gestione da remoto del paziente affetto da sindrome del piede diabetico mediante l'acquisizione di fotografie o collegamenti video, consentendo soprattutto di riconoscere prontamente le condizioni meritevoli di trattamento (8).

Un recente studio condotto negli Stati Uniti su 111.463 pazienti ha dimostrato che la semplice possibilità di poter comunicare con uno smartphone con il proprio team di cura e richiedere le prescrizioni per i farmaci ha significativamente migliorato l'aderenza al trattamento e il controllo glicemico (9). La telemedicina, coadiuvata dalle risorse tecnologiche disponibili, può quindi consentire il controllo regolare del compenso glicometabolico, l'educazione all'autogestione della malattia e il monitoraggio dell'aderenza alla terapia (10).

Il ruolo della comunicazione

In seguito alla pandemia da SARS-CoV-2, i contatti fra i pazienti ed il centro diabetologico di riferimento si sono repentinamente trasformati nella forma e nei contenuti, privilegiando la discussione

Miglioramento dell'aderenza al trattamento dopo 4 mesi nei pazienti sottoposti ad un programma di educazione strutturata da remoto

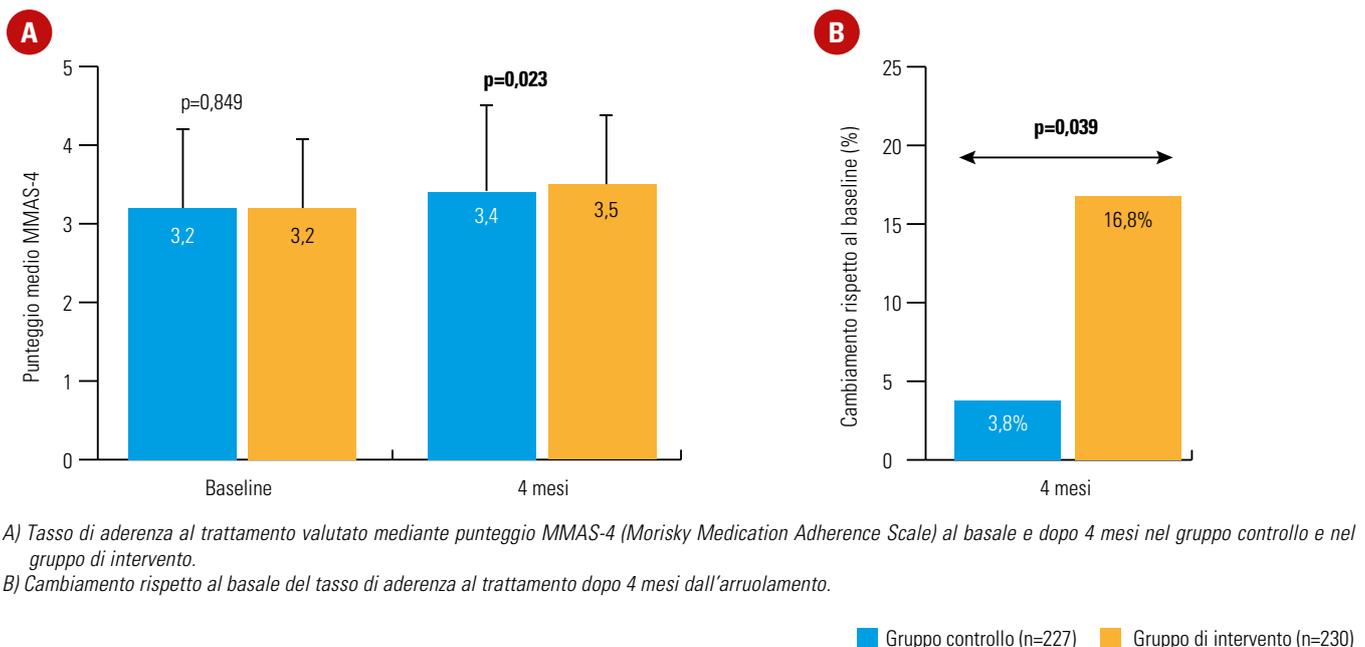


Fig. 1

inerente alle misure oggettive di controllo glicemico (11). Sebbene attualmente le disposizioni governative siano meno stringenti rispetto all'esordio della crisi sanitaria, la necessità di assicurare un adeguato distanziamento rende la telemedicina una valida risorsa per la gestione del flusso dei pazienti.

Il 35-45% dei pazienti riferisce stress correlato al diabete e alla sua gestione, caratterizzato da emozioni come il senso di colpa, la negazione, la rabbia e l'ansia; tale condizione è associata a peggior controllo glicemico e minore aderenza al trattamento (12), ma per il diabetologo risulta ancora più complesso affrontare questo aspetto nel corso di una visita da remoto (11).

Infatti, la visita telefonica, laddove non supportata anche dal segnale video, esclude la comunicazione non verbale, che contribuisce per circa il 55% all'efficacia di una conversazione (11).

Inoltre, la visita virtuale è più complessa se si tratta dal primo accesso al centro diabetologico (11). Altre limitazioni della telemedicina possono essere rappresentate da un lato dalla difficoltà di estraniarsi dalle distrazioni dell'ambiente domestico e preservare la riservatezza dell'incontro con lo specialista e dall'altro dalla reticenza dello specialista a toccare temi che non è preparato a discutere da remoto (11).

D'altro canto, studi recenti hanno dimostrato come la comunicazione telematica non sia priva di potenzialità; ad esempio, lo studio ADVICE ha dimostrato che un programma strutturato di educazione telefonica del paziente affetto da diabete concernente i vantaggi di uno stile di vita sano, i benefici e gli effetti avversi dei farmaci antidiabetici e la gestione delle complicanze del diabete ha significativamente migliorato l'aderenza al trattamento con antidiabetici orali a 4 mesi dall'arruolamento (Figura 1) (13). Inoltre, dati anglosassoni mostrano che i pazienti sarebbero meno inclini a saltare una visita da remoto piuttosto che una visita in presenza (13% vs. 28%), sebbene il tasso di accettazione di una visita telematica sia ridotto nella popolazione di età superiore ai 60 anni (29% vs. 78% in pazienti con meno di 20 anni) (11). La durata più breve delle visite in telemedicina (11) potrebbe anche consentire contatti più frequenti con il centro diabetologico.

Le esperienze acquisite sino ad ora hanno permesso l'elaborazione di alcuni suggerimenti per affinare le strategie di comunicazione virtuale (11). Laddove possibile, sarebbe opportuno fornire al paziente la possibilità di scegliere la modalità di visita preferita e, in generale, consigliare che la prima visita si svolga in presenza presso il centro diabetologico (11).

Qualora la modalità selezionata fosse quella della visita da remoto, è opportuno programmare con anticipo il momento del colloquio così che il paziente possa trovarsi nelle condizioni migliori in termini di riservatezza e concentrazione e possa assicurarsi di avere a disposizione quanto necessario per la valutazione diabetologica (11). Quando possibile, dovrebbe essere incoraggiato anche l'impiego del video per sfruttare le potenzialità della comunicazione non ver-

bale (11). In ultimo, durante la visita non bisogna dimenticare di indagare il benessere psicologico del paziente, messo particolarmente alla prova dal contesto attuale, considerando la possibilità di somministrare prima della visita dei questionari come DDS2 o PAID per guidare la discussione (11).

Il ruolo delle terapie di combinazione

Ad oggi, la comunità scientifica ha fornito indicazioni circa la modulazione della terapia anti-iperlicemizzante in caso di infezione concomitante da SARS-CoV-2 (10), mentre resta ancora da definire quali strategie terapeutiche preferire in un contesto in cui il paziente si sottopone a visite diabetologiche con frequenza e modalità insolite e l'intensificazione terapeutica avviene spesso in modalità telematica.

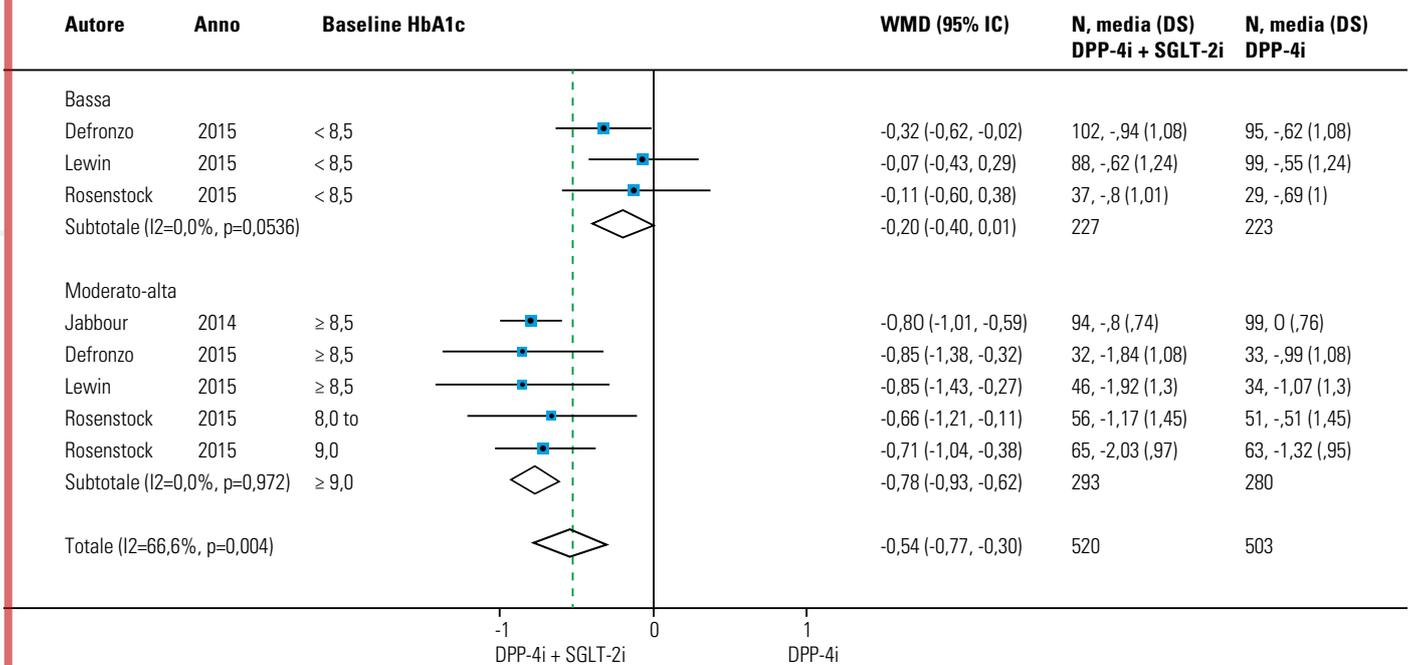
Il rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta un ulteriore motivo per perseguire l'ottimizzazione del compenso glicemico. Infatti, il ricovero dei pazienti affetti da COVID-19 e diabete mellito in buon controllo glicemico è stato gravato da un minor tasso di mortalità per tutte le cause rispetto a quello di pazienti in cattivo controllo (1.1% vs. 11%) (14).

La disponibilità di formulazioni che rendono possibile la somministrazione mono-settimanale di farmaci da assumere per via parenterale (dulaglutide, semaglutide, exenatide LAR) con nuovi maneggevoli dispositivi, come quello per l'erogazione di dulaglutide, e la possibilità di semplificare gli schemi terapeutici utilizzando combinazioni a rapporti o dosi fisse sia per via iniettiva (iGlarLixi, iDegLira) che orale (e.g. inibitori di DPP-4 (DPP-4i)/ inibitori di SGLT-2 (SGLT-2i), quali linagliptin/empagliflozin sono risorse preziose per potenziare l'aderenza al trattamento (2).

In accordo con le recenti raccomandazioni ADA-EASD, indipendentemente dal valore di HbA1c, la terapia del diabete deve essere definita alla luce del profilo di rischio cardio-renale del paziente, preferendo gli agonisti del recettore del GLP-1 in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata e gli SGLT-2i in pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica (15). Tuttavia, soprattutto quando l'intensificazione del trattamento avviene per via telematica, può essere particolarmente utile anticipare ed assecondare le preferenze del paziente. Infatti, uno studio condotto su 1.516 pazienti ha dimostrato che, rispetto a coloro che già utilizzavano farmaci iniettivi, i pazienti in terapia orale erano meno inclini ad utilizzare un farmaco iniettivo, quando anche mono-settimanale (31,5% vs. 73,1%), spesso perché dubbiosi circa la persistenza dell'effetto del farmaco nell'arco della settimana o timorosi di dimenticare di somministrarsi la terapia secondo l'intervallo richiesto (16). Per coloro in cui un agonista del recettore del GLP-1 sarebbe stato la prima scelta ma il colloquio con il paziente non è stato sufficiente a dissiparne i dubbi oppure per quei pazienti in cui invece è indicato introdurre un SGLT-2i, la combinazione fissa di DPP-4i/SGLT-2i può essere molto utile per l'intensificazione

Efficacia e sicurezza della terapia di combinazione con SGLT-2i e DPP-4i nel trattamento del diabete mellito tipo 2: review sistematica e meta-analisi.

A



B

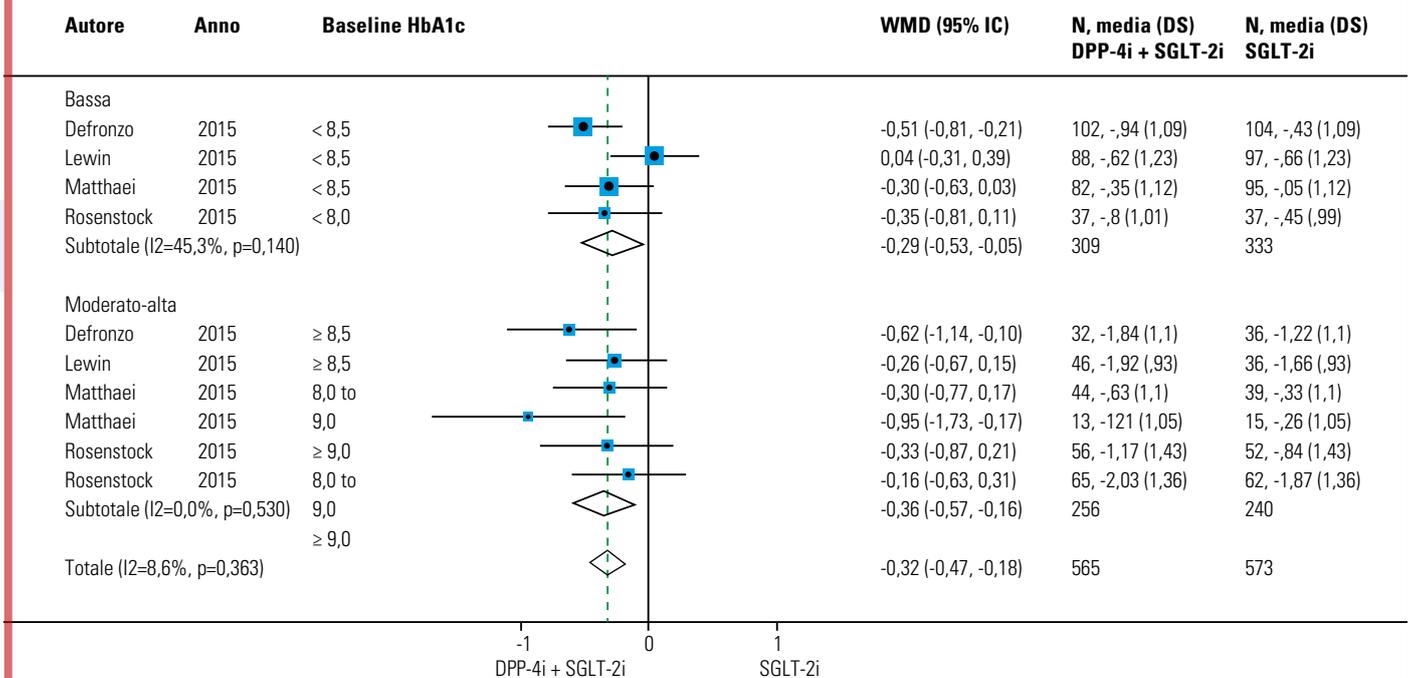


Fig. 2

terapeutica, soprattutto in pazienti già in trattamento con DPP-4i. In Italia sono già state approvate diverse associazioni precostituite di DPP-4i/SGLT-2i (linagliptin/empagliflozin, Glyxambi; saxagliptin/dapagliflozin, Qtern; sitagliptin/ertugliflozin, Steglujan). L'associazione di DPP-4i e SGLT-2i è vantaggiosa in quanto queste molecole favoriscono il controllo glicemico secondo meccanismi complementari. I DPP-4i inducono la sintesi dell'insulina e inibiscono quella del glucagone in maniera glucosio-dipendente, mentre gli SGLT-2i determinano glicosuria in seguito all'inibizione del riassorbimento di sodio e glucosio a livello del tubulo renale prossimale. Gli SGLT-2i inducono anche un aumento del glucagone che, stimolando la gluconeogenesi epatica, dimezza l'effetto ipoglicemizzante di questa classe di farmaci; l'associazione con DPP-4i, che inibiscono la secrezione di glucagone, può pertanto esaltare l'attività ipoglicemizzante degli SGLT-2i (17).

Una recente meta-analisi ha evidenziato che la terapia di combina-

zione DPP-4i/SGLT-2i determina una riduzione di HbA1c di maggiore entità se aggiunta alla terapia con DPP-4i (-0,62%) piuttosto che alla terapia con SGLT-2i (-0,35%) (Figura 2) (18).

L'effetto sulla riduzione di HbA1c è tanto maggiore quanto più severo è lo scompenso glicometabolico (18)

Conclusioni

La pandemia da SARS-CoV-2 rappresenta al contempo una minaccia e uno stimolo al miglioramento della cura delle persone con diabete. Le difficoltà determinate dalle norme messe in atto per la limitazione del contagio possono rappresentare un catalizzatore per l'implementazione della tecnologia nella gestione quotidiana di questa malattia e riportare l'attenzione del diabetologo sull'efficacia della comunicazione con il paziente, allo scopo di identificare lo schema terapeutico più adatto non solo alle sue caratteristiche cliniche ma anche alle sue preferenze.

BIBLIOGRAFIA

1. Khunti N, Khunti N, Khunti K. Adherence to type 2 diabetes management. *Br J Diabetes* 2019; 19: 99–104.
2. Giorgino F, Penfornis A, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A. Adherence to antihyperglycemic medications and glucagon-like peptide 1-receptor agonists in type 2 diabetes: Clinical consequences and strategies for improvement. *Patient Prefer Adherence* 2018; 12: 707–19.
3. Koliaki C, Tentolouris A, Eleftheriadou I, Melidonis A, Dimitriadis G, Tentolouris N. Clinical Management of Diabetes Mellitus in the Era of COVID-19: Practical Issues, Peculiarities and Concerns. *J Clin Med* 2020; 9: 2288.
4. Doupis J, Festas G, Tsilivigos C, Efthymiou V, Kokkinos A. Smartphone-Based Technology in Diabetes Management. *Diabetes Ther* 2020; 11: 607–19.
5. Wake DJ, Gibb FW, Kar P, et al. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Remodelling diabetes services and emerging innovation. *Eur J Endocrinol* 2020; 183: G67–77.
6. Klonoff DC, Aimbe F, Kerr D. Smart Pens Will Improve Insulin Therapy. 2018. DOI:10.1177/1932296818759845.
7. Adolffson P, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Hellman J. Increased Time in Range and Fewer Missed Bolus Injections After Introduction of a Smart Connected Insulin Pen. 2020; 22: 1–10.
8. Shin L, Bowling FL, Armstrong DG, Boulton AJM. Saving the diabetic foot during the COVID-19 pandemic: A tale of two cities. *Diabetes Care* 2020; 43: 1704–9.
9. Graetz I, Huang J, Muelly ER, Fireman B, Hsu J, Reed ME. Association of Mobile Patient Portal Access With Diabetes Medication Adherence and Glycemic Levels Among Adults With Diabetes. *JAMA Netw open* 2020; 3: e1921429.
10. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Personal View Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *LANCET Diabetes Endocrinol* 2020; 8587: 1–5.
11. Kilvert A, Wilmot EG, Davies M, Fox C. Virtual consultations: are we missing anything? ; 37: 143–6.
12. Chew BH, Vos RC, Pouwer F, Rutten GEHM. The associations between diabetes distress and self-efficacy, medication adherence, self-care activities and disease control depend on the way diabetes distress is measured: Comparing the DDS-17, DDS-2 and the PAID-5. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 142: 74–84.
13. Doupis J, Alexandrides T, Elisaf M, Melidonis A, Bousboulas S. Influence of Supervised Disease Understanding and Diabetes Self-Management on Adherence to Oral Glucose-Lowering Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1407–22.
14. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31: 1068-1077.e3.
15. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; : 221–8.
16. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes, Obes Metab* 2011; 13: 144–9.
17. Scheen AJ. DPP-4 inhibitor plus SGLT-2 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: from rationale to clinical aspects. *Drug Metab Toxicol* 2016. DOI:10.1080/17425255.2016.1215427.
18. Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018; 44: 393–401.
19. Vilsbøll T, Ekholm E, Johnsson E, Dronamraju N, Jabbour S, Lind M. Dapagliflozin plus saxagliptin add-on therapy compared with insulin in patients with type 2 diabetes poorly controlled by metformin with or without sulfonylurea therapy: A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2019; 42: 1464–72.
20. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes, Obes Metab* 2018; 20: 740–4.

Intelligenza artificiale e diabete: telescreening per la retinopatia diabetica

Roberto Perilli

Responsabile UOS Oculistica Territoriale AUSL Pescara

Problema e soluzione sono oggi quanto mai vicini: lo screening in telemedicina della Retinopatia Diabetica permette un reclutamento di pazienti consistente, ed i nuovi algoritmi di Intelligenza Artificiale promettono di ottimizzare i tempi di refertazione. In Italia, le esperienze a riguardo sono poche e non coordinate: l'esempio britannico e la fluidità dell'applicazione del modello in Italia che emergono dalla trattazione impongono uno sforzo organizzativo, ma soprattutto culturale, per valorizzare al meglio questo esame, prezioso sia per il Diabetologo che per l'Oculista, e per consolidare la Gestione Integrata del Diabete.

Ad oggi, 463 milioni di diabetici hanno bisogno di un follow-up adeguato della propria malattia e delle sue complicanze. In Italia, i diabetici diagnosticati sono circa tre milioni, ma ne esiste una quantità importante che ha la malattia ma non ne è ancora consapevole.

La retina è l'unico luogo dell'organismo in cui la microcircolazione, bersaglio di complicanze insidiose e rovinose del diabete, può essere osservata dal vivo e, pertanto, si presta a fungere da marker di malattia: il *cut-off* (attualmente 6,5%) di emoglobina glicosilata (HbA1c) è fissato sulla base del livello al di sopra del quale insorgono lesioni retiniche specifiche (1). Le complicanze d'organo (retinopatia diabetica, RD) possono arrivare a costituire la prima causa di cecità civile in età lavorativa; cecità peraltro prevenibile, in quanto la RD è ampiamente studiata e beneficia di trattamenti consolidati (2).

In generale (anche in Italia), un diabetico su tre mostra una qualsiasi forma di RD (negli USA una su quattro), e circa il 10% sviluppa una forma a rischio per la vista (il 4% negli USA) (2).

Le terapie disponibili gestiscono bene le forme di RD precoci, e progressivamente meno bene quelle più avanzate. Le linee-guida per la diagnosi ed il follow-up della RD indicano periodicità dei controlli e percorso clinico necessario per tutti gli stadi, e vengono regolarmente aggiornate dalla Società Italiana di Diabetologia e dall'Associazione Medici Diabetologi, nella pubblicazione "Standard italiani per la cura del diabete mellito" (Tabella 1).

Pertanto, il problema della cecità da diabete non risiede in carenze metodologiche, ma nella diagnosi tardiva, dipendente non solo dalla volontà del singolo paziente di seguire le raccoman-

dazioni, ma anche dall'assetto organizzativo delle prestazioni da eseguire. Il problema della scarsa *attendance* dei pazienti ai controlli del fundus è universale: nel 2017, i CDC americani riportavano una percentuale globale di circa il 50% (3). In Italia, secondo il report 2019 dell'Osservatorio Diabete ARNO, tale percentuale si colloca poco sopra l'8%.

Nel nostro Paese, l'esame del fondo oculare (fundus) è (ancora per poco: nei LEA varati nel 2017, ma non ancora entrati in vigore, non sarà più presente) una prestazione di specialistica ambulatoriale, che prevede: l'emissione di impegnativa da parte del medico curante (MMG) o diabetologo, la prenotazione CUP, l'esecuzione in strutture ambulatoriali oculistiche mediante esame (generalmente a pupilla dilatata) alla lampada a fessura, e la riconsegna del referto al MMG e/o diabetologo.

Nei primi anni del nuovo millennio, una forma alternativa di diagnostica, fino ad allora riservata prevalentemente agli studi clinici, è stata applicata alla diagnostica di popolazione: la fotografia del fundus, che, in versione digitale, permetteva e prometteva un'agilità di esecuzione e gestione delle immagini (potendole inviare a distanza via internet) fino ad allora sconosciuta (4) (Figure 1 e 2).

Il Regno Unito ha subito compreso le prospettive della metodica, e ne ha fatto un sistema di screening adottato dal National Health Service (Diabetic Eye Screening Programme, DESP) (5).

L'organizzazione del servizio, erogato in postazioni fisse (studi di MMG) e mobili, è talmente capillare che in Inghilterra, tra il 1 aprile 2017 e il 31 marzo 2018, su 2.700.774 pazienti diabetici convocati per lo screening, 2.232.797 sono stati sottoposti a fotografia digitale del fundus con refertazione a distanza, con una copertura pari all'82% circa, dieci volte superiore a quella che si ottiene in Italia da anni. Tra i risultati dello screening nel suddetto periodo risaltano 63.675 pazienti avviati ad approfondimenti diagnostici e/o terapie, e circa 7.000 inviati in urgenza a strutture oculistiche con fasi avanzate di RD (6). Inoltre, da un report relativo all'attività del DESP nel periodo 2003-2016 emergono due risultati confortanti: le certificazioni di cecità civile da diabete si sono ridotte da 4.200 a circa 1.000, e nel Regno Unito il diabete non è più la prima causa di cecità civile in età lavorativa (7).

In Italia, pionieristica è stata l'esperienza condotta dal prof. Massimo Porta sin dal 1998 a Torino, dove, presso l'Ospedale delle Molinette, è stato istituito un Centro per la Retinopatia Diabetica, tuttora funzionante con modalità di acquisizione e refertazione in loco da parte di un diabetologo esperto coordinatore del Centro, e raccolta dei referti e dei dati clinici su cartella elettronica dedicata.

La prima – e finora unica – esperienza di telemedicina multicentrica (ma non in rete) in Italia è stata condotta, tra il 2013 ed il 2015, tramite uno studio (REaD – Retina and Diabetes) coinvolgente 33 centri di Diabetologia, presso i quali sono state eseguite fotografie digitali del fundus con refertazione a distanza su portale esterno; l'iniziativa ha coinvolto oltre 22.000 pazienti ed ha confermato l'utilità della metodica (8).

Linee-guida SID/AMD 2018 per la Retinopatia Diabetica (pagg. 190-191)

| Sintomi e segni | Diagnosi presuntiva | Azione |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Nessuna lesione | Assenza di RD | <i>Rivedere in sede di screening a 12-24 mesi</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Microaneurismi isolati | RD non proliferante lieve | <i>Rivedere in sede di screening a 12-24 mesi</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Assenza di disturbi visivi Emorragie isolate e/o microaneurismi e/o essudati duri isolati e a più di un terzo di diametro papillare dal centro della macula Noduli cotonosi non associati ad altri segni di retinopatia non proliferante grave | RD non proliferante moderata | <i>Rivedere in sede di screening a 6-12 mesi</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Assenza o presenza di disturbi visivi Essudati duri a circinnata o a placca, all'interno delle arcate vascolari temporali Qualsiasi altro reperto che l'osservatore non si senta in grado di interpretare con sicurezza Segni di pregressa fotocoagulazione se il paziente non risulta seguito regolarmente da un Oculista | RD non proliferante moderata con possibile DME | <i>Approfondire entro 3-6 mesi in ambiente specialistico</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Assenza o presenza di disturbi visivi Irregolarità venose (a corona di rosario, formazione di anse, sdoppiamenti) e/o Emorragie multiple e/o Noduli cotonosi multipli e/o Anomalie microvascolari intraretiniche (IRMA) | RD non proliferante grave (preproliferante) | <i>Approfondire entro 3 mesi in ambiente specialistico</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Riduzione dell'acuità visiva non correggibile mediante foro stenopeico Emorragie e/o essudati duri entro un terzo di diametro papillare dalla macula | Edema maculare clinicamente significativo o Maculopatia ischemica | <i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Neovasi della papilla ottica e/o della retina Emorragie preretiniche | RD proliferante | <i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Neovasi di grandi dimensioni (>1/3 dell'area papillare) o neovasi associati a emorragie preretiniche | RD proliferante ad alto rischio | <i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i> |
| <ul style="list-style-type: none"> Tessuto fibrovascolare retino-vitreale o papillo-vitreale Distacco di retina Rubeosi dell'iride | Oftalmopatia diabetica avanzata | <i>Approfondire con urgenza in ambiente specialistico</i> |

Tab. 1

Apparecchi fotografici digitali disponibili per lo screening:

- (1) retinografo stanziale, (2) portatile, (3) device ottico da applicare sullo smartphone

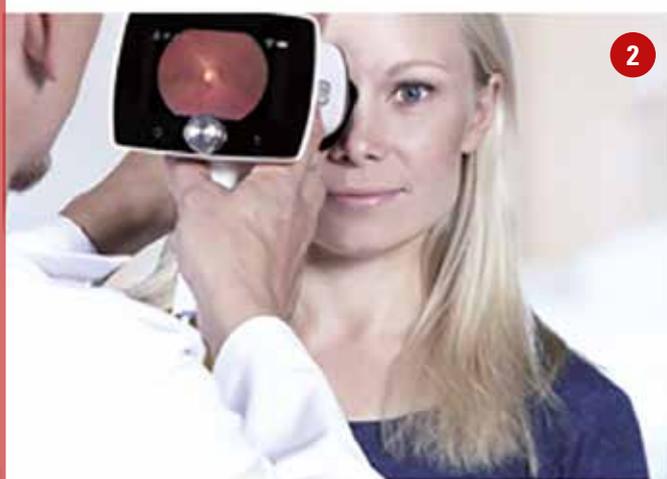
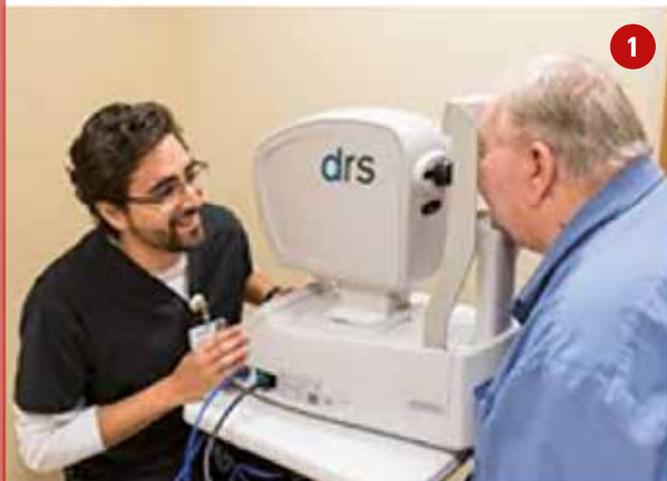


Fig. 1

Allo studio REaD ha partecipato il Servizio di Diabetologia dell'UOC di Endocrinologia della AUSL di Pescara diretto dal prof. Agostino Consoli; nel centro, l'esperienza del REaD è proseguita sul modello inglese, con il quale lo scrivente, Oculista *grader*, si è formato, e con la collaborazione, nel percorso di diagnosi e cura, del Centro Nazionale di Alta Tecnologia in Oftalmologia dell'Università di Chieti-Pescara diretto dal prof. Leonardo Mastropasqua. L'esperienza è cresciuta negli anni successivi ed è diventata, nel 2019, elemento fondante di un Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA) sulla Gestione Territoriale della Retinopatia Diabetica adottato dalla AUSL di Pescara.

Esso prevede che i pazienti vengano inviati per la prestazione "esame del fundus" direttamente presso il Servizio di Diabetologia, dove vengono sottoposti (il più delle volte nell'ambito di un accesso per terapie, esami, consulenze, ritiro di presidi, rendendo così la prestazione non necessitante di accesso separato) a fotografia digitale del fundus in midriasi.

L'esecuzione delle fotografie, preceduta da un esame del visus utile per la diagnosi di un eventuale edema maculare, prevede lo scatto di una coppia di immagini per occhio, una centrata sulla fovea (punto di fissazione centrale) e l'altra sulla papilla ottica: il campo retinico ripreso con tale approccio è ritenuto sufficiente per uno screening.

Salvo specifiche controindicazioni, l'esame viene eseguito a pupilla dilatata; con i retinografi non midriatici si ottengono ottime immagini anche senza dilatazione, ma la midriasi permette un miglior accesso al fundus, soprattutto con opacità del cristallino (cataratta). Le immagini vengono periodicamente visualizzate a distanza da un Oculista *grader* (metodica cosiddetta "store and forward"), e vengono classificate mediante un algoritmo che prevede l'espressione della classe patologica secondo le linee-guida italiane SID/AMD. La refertazione ed i suggerimenti diagnostico-terapeutici vengono immessi nella cartella elettronica diabetologica del paziente (Smart Digital Clinic, Meteda, San Benedetto del Tronto – AP), essendo così disponibili immediatamente al Diabetologo di riferimento e, eventualmente, al MMG se partecipante alla Gestione Integrata (collegamento tra la cartella diabetologica e quella del MMG).

In questo periodo di Covid-19 vale evidenziare la valenza protettiva della retinografia digitale rispetto al classico esame alla lampada a fessura: infatti, la distanza tra esaminatore ed esaminato è molto maggiore rispetto a quella alla lampada a fessura (15-20 centimetri), stante anche l'interposizione dell'apparecchio. Tale aspetto di maggior tutela, insieme agli altri relativi alla concentrazione delle prestazioni ed alla refertazione a distanza, è stato messo particolarmente in rilievo in un Rapporto Covid dell'Istituto Superiore di Sanità dal titolo "Contributo dell'innovazione tecnologica alla sicurezza del paziente diabetico da sottoporre

Quadro fotografico di Retinopatia Diabetica con edema maculare



Fig. 2

ad esame del fondo oculare in tempi di COVID-19" (il numero 50, disponibile sul portale ISS tra i Rapporti COVID-19).

La refertazione su schermo presenta un limite fondamentale (se non si ricorre all'utilizzo di apposite procedure, di difficoltoso utilizzo in uno screening): la mancanza della visione tridimensionale, ciò che pone dei limiti nell'identificazione dell'edema maculare, la complicanza più temibile in quanto causa diretta di ipovisione o cecità civile. Si può comunque fare affidamento su aspetti (mancata visualizzazione di un riflesso tipico della fovea) e/o su surrogati (lesioni quali microemorragie e/o essudati duri) presenti nelle immagini; anche il visus può aiutare, in quanto gli edemi centrali ne comportano un peggioramento.

Ma essa presenta anche dei vantaggi importanti: spesso, infatti, i pazienti non riescono a mantenere l'occhio fermo per abbagliamento o nervosismo, o perché cognitivamente non collaboranti. In questo senso, il vantaggio principale è avere un'immagine fotografica fissa, che si può ingrandire e manipolare con dei filtri che ne evidenzino caratteristiche (ad esempio il filtro rossoprivo che mette in risalto i vasi normali e patologici e le emorragie).

Inoltre, un aspetto fondamentale è quello legato all'identificazione di lesioni concomitanti non diabetiche (9). In letteratura si succedono da anni esperienze legate all'utilizzo come *grader* di personale non medico (opportunamente addestrato), medici non oculisti (diabetologi), oculisti non esperti in retina, oculisti esperti in retina; pur senza parteggiare per l'una o l'altra ipotesi, se non si sceglie un Oculista esperto è comunque necessaria una formazione importante per chi sarà un *grader*.

Questo, in quanto il fondo dell'occhio, nelle stesse immagini, può mostrare molte altre patologie, spesso sfumate e sfuggenti ad occhi poco esperti: segni di degenerazione maculare senile o di sospetto glaucoma (le altre due principali cause di cecità civile al mondo), di altre patologie (retinopatia ipertensiva), fino a patologie pericolose per la vita del paziente (melanomi della corioide od altri tumori, primitivi o metastatici).

E la retinografia digitale è anche un'occasione d'oro per sensibilizzare i pazienti alla necessità di sottoporsi a visite oculistiche con periodicità da concordare con il MMG o con l'Oculista; in tal modo, essa assolve anche il compito di migliorare l'*health literacy* e l'*empowerment* dei pazienti.

In Italia, l'oggi è questo: ancora poche esperienze di retinografia digitale, stanziali e non coordinate.

Ma esistono due altri aspetti fondamentali da portare all'attenzione dei lettori: l'allargamento dell'utenza e l'ottimizzazione dei tempi di lavoro.

L'industria sta facendo passi da gigante nella ideazione e produzione di retinografi portatili: modelli nati appositamente per lo scopo (10) sono in fase avanzata di validazione, mentre molta ricerca gira intorno a *devices* ottici da associare agli *smartphones* (11), ciò che permetterebbe, inviando le immagini via rete a centri di lettura, una copertura idealmente totale della popolazione, in quanto lo screening potrebbe essere effettuato presso gli studi dei MMG, in sedi di incontri (sale comunali, parrocchie, scuole), fino al domicilio dei singoli pazienti.

Infine, una rivoluzione è già iniziata, anche se in Italia sta muovendo solo i primissimi passi: la refertazione automatizzata delle fotografie del fundus con intelligenza artificiale (IA) (12).

È noto che l'IA sfrutta un periodo di "istruzione" in cui analizza immagini con refertazione nota (da centinaia a decine di migliaia), per poi autonomamente procedere all'analisi di nuove immagini, per rinvenirvi delle caratteristiche tipiche della patologia in esame. Ciò è particolarmente utile nella RD: nelle casistiche internazionali i 2/3 dei fondi sono negativi, ed avere una "scrematura" iniziale di tali negativi farebbe risparmiare molto tempo ai *graders*.

L'applicazione alla RD è su due livelli. Il più semplice, in fase avanzata di validazione, restituisce una risposta su 2 classi: patologia sì/no; ma sono già in produzione software più avanzati, che operano una vera e propria stadiazione della RD. L'affidabilità di tale approccio è oggetto di marcato interesse, tanto da generare, anche dopo poche decine di mesi dalla sua introduzione, studi di costo-efficacia sull'applicabilità a programmi di screening di grosso peso clinico ed epidemiologico, quale quello per la RD: una recente analisi di costo-efficacia condotta a Singapore (13) ha dimostrato che sostituire il grading umano della RD con AI comporta un consistente risparmio, per la riduzione dei tempi umani di diagnosi; allo stato attuale della tecnologia,

il grading semiautomatico (analisi in 2 classi, ovvero RD presente/assente) con successiva classificazione dei quadri di RD presente da parte di *graders* umani si è rivelato maggiormente costo-efficace rispetto al *grading* totalmente automatico, in quanto

un gran numero di falsi positivi ha, pur avendo comportato il risparmio totale di tempo di *grading* umano, comunque richiesto un numero ulteriore di visite non necessarie, con dispendio di tempo di lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization, 2011 Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70523>
2. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern 2019. www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp
3. Centers for Disease Control and Prevention. Vision Health Initiative. The Multiple Eye Disease Simulation model (MEDS). www.cdc.gov/visionhealth/projects/economic_studies.htm
4. Liesenfeld B, Kohner E, Pehlmeier W et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography. *Diabetes Care* 2000;23: 345-348
5. gov.uk. Diabetic eye screening: programme overview - An overview of the NHS diabetic eye screening (DES) programme, its services and contact information. <https://www.gov.uk/guidance/diabetic-eye-screening-programme-overview>
6. Public Health England. Breaking down barriers to diabetic eye screening attendance. <https://phescreening.blog.gov.uk/2018/11/14/breaking-down-barriers-to-diabetic-eye-screening-attendance/>
7. Scanlon P. The English National Screening Programme for Diabetic Retinopathy 2003–2016. *Acta Diabetol* 2017;54:515–525
8. Porta M, Boscia F, Lanzetta P et al. Systematic screening of Retinopathy in Diabetes (REaD Project): an Italian implementation campaign. *Eur J Ophthalmol* . 2017 Mar 10;27(2):179-184
9. Mastropasqua L, Perilli R, D’Aloisio R, Toto L, Mastropasqua A, Donato S et al. Why Miss the Chance? Incidental Findings while Telescreening for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2020;27:4, 237-245
10. Panwar N, Huang P, Lee J et al. Fundus Photography in the 21st Century—A Review of Recent Technological Advances and Their Implications for Worldwide Healthcare. *Telemed J E Health*. 2016 Mar 1; 22(3): 198–208
11. Tan CH, Kyaw BM, Smith H et al. Use of Smartphones to Detect Diabetic Retinopathy: Scoping Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. *J Med Internet Res* 2020;22(5):e16658
12. Grzybowski A, Brona P, Lim G et al. Artificial intelligence for diabetic retinopathy screening: a review. *Eye* 2020;34(3):451-460
13. Xie Y, Nguyen QD, Hamzah H et al. Artificial intelligence for teleophthalmology-based diabetic retinopathy screening in a national programme: an economic analysis modelling study. *Lancet Digital Health* 2020;2: e240–49

Le nefropatie diabetiche: come il fenotipo clinico influenza le strategie di prevenzione

Giuseppe Penno, Monia Garofolo

Unità Operativa di Malattie Metaboliche e Diabetologia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa e Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Background

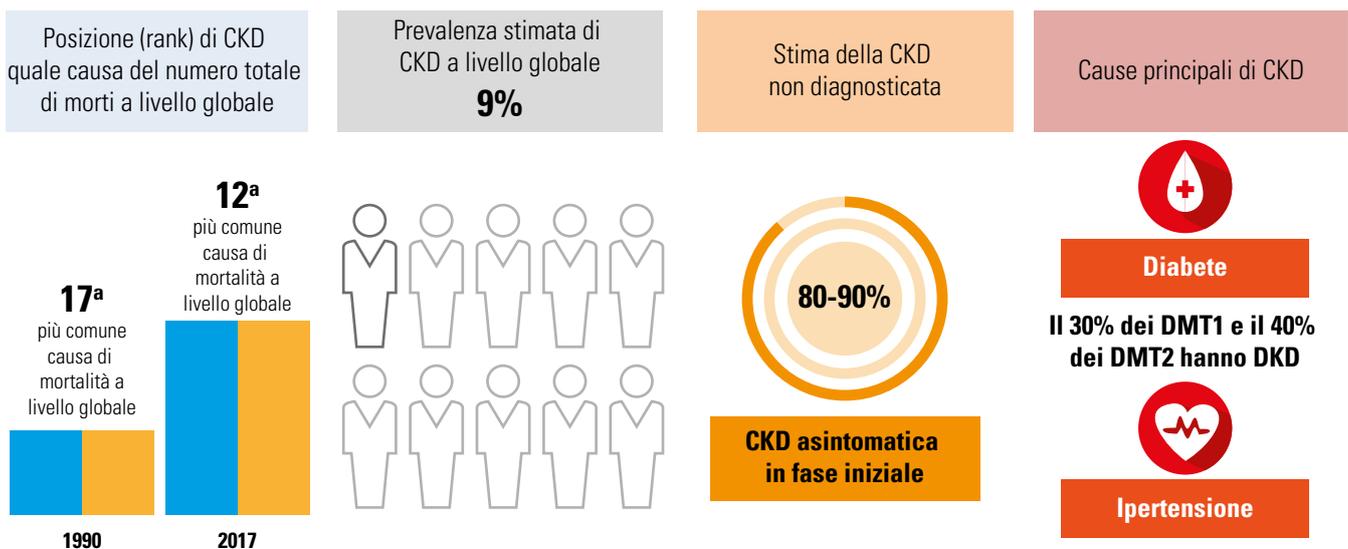
La malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) è, nel mondo, al 12° posto quale causa di morte; la mortalità per CKD è aumentata del 41,5% tra il 1990 e il 2017 (1); la prevalenza globale è stimata al 9,1% (1); inoltre, l'80-89% dei casi rimane non diagnosticato soprattutto per quanto riguarda le fasi iniziali di CKD (stadio G3a). La malattia renale cronica nel diabete (diabetic kidney disease, DKD) interessa il 30% dei soggetti con diabete tipo 1 (DMT1) e il 40% dei soggetti con diabete tipo 2 (DMT2) (2), rimane anch'essa ampiamente non diagnosticata (circa il 50% dei soggetti con DKD stadio G3a). Tra il 1990 e il 2012, la mortalità attribuita a DKD è aumentata del 94% (2).

CKD e DKD hanno quindi un grande impatto sulla salute globale, sia come causa diretta di morbidità e mortalità sia come importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari (CVD). CKD (e DKD) sono ampiamente prevenibili e curabili e richiedono maggiore attenzione nel processo decisionale della politica sanitaria globale (1) (Figura 1).

L'emergere del fenotipo non-albuminurico di DKD

DKD non è solo tra le forme più diffuse di CKD (3), ma è anche la principale causa di malattia renale terminale (end-stage kidney disease, ESKD). La microalbuminuria e la sua progressione a macroalbuminuria (o proteinuria), sono state considerate segni di

Impatto globale e prevalenza della malattia renale cronica (CKD) e della malattia renale cronica nel diabete (diabetic kidney disease, DKD)



Dati da GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 (Ref. 1).

Fig. 1

stintivi di DKD e sono fattori di rischio indipendenti per ESKD (4); la perdita della funzione renale interviene come fase successiva e conseguente alla comparsa dell'albuminuria. Questa convinzione, tuttavia, è stata recentemente confutata dalla crescente evidenza che una percentuale sostanziale di pazienti con DMT1 o DMT2 sviluppa riduzione della funzione renale in assenza di albuminuria, presenta cioè una DKD non-albuminurica (5). L'emergere di questo "nuovo" fenotipo di DKD consegue alla dissociazione tra ridursi della funzione renale e albuminuria, e mette in evidenza la necessità di migliorare la comprensione dei meccanismi di perdita della funzione renale non mediati e comunque non associati alla comparsa dell'albuminuria (5). Il disaccoppiamento tra aumento dell'albuminuria e declinare del GFR è quindi frequente. Insieme distinti di fattori di rischio sono associati allo sviluppo di albuminuria e di ridotta funzione renale in armonia con l'ipotesi che le due condizioni non sono inevitabilmente associate e conseguenti. Albuminuria e ridotto GFR, inoltre, sono fattori di rischio indipendenti per eventi cardiovascolari e mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause (4). Queste osservazioni depongono per una visione bidimensionale della DKD in cui l'evoluzione spesso indipendente dei due principali parametri (al-

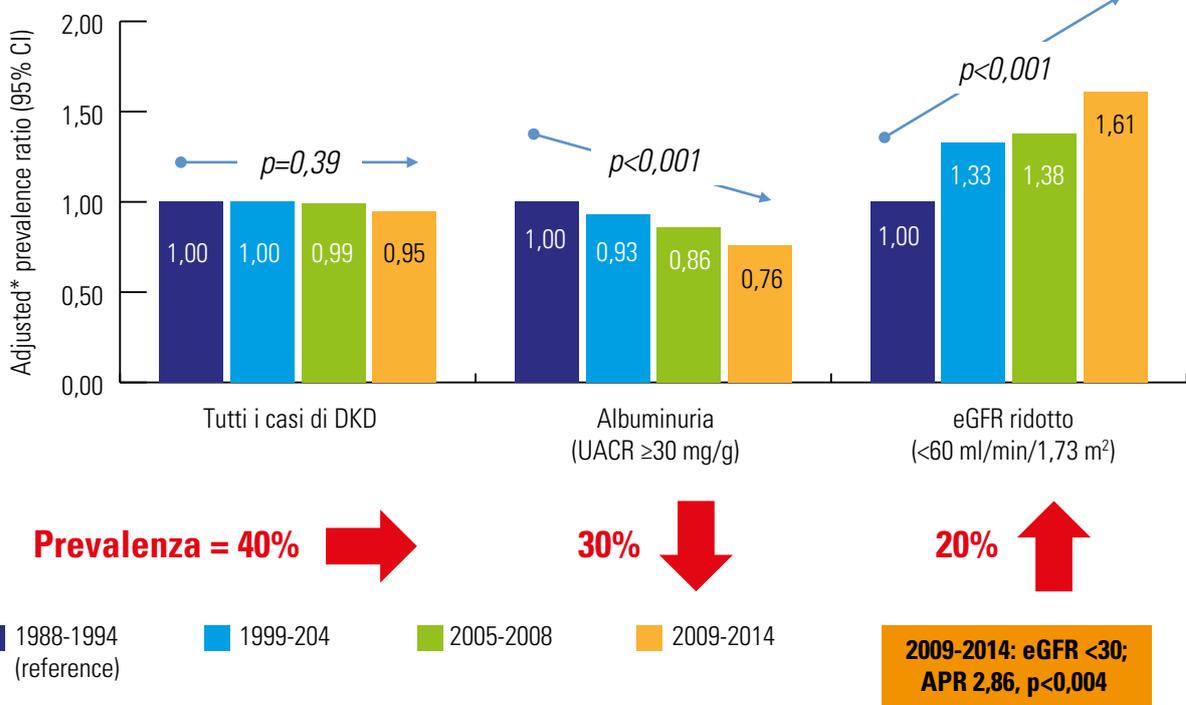
buminuria e GFR) che descrivono la progressione del danno renale si traduce in fenotipi eterogenei che possono progredire in maniera distinta per tendere eventualmente a sovrapporsi successivamente nella storia naturale della DKD. Da qui l'ipotesi di due diversi percorsi, il primo albuminurico e l'altro non-albuminurico, nella progressione del danno d'organo verso l'insufficienza renale (5).

Epidemiologia

La prevalenza di DKD non è molto diminuita nel corso degli anni; analisi trasversali seriali del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dimostrano che la prevalenza di DKD è rimasta invariata dal 1988 al 2014 (6). Dati forniti da numerose surveys riportano che, tra le principali complicanze del diabete, l'ESKD è quella che ha mostrato la diminuzione minore negli anni tra il 1990 e il 2010, probabilmente per effetto della marcata riduzione dell'incidenza di infarto miocardico e di ictus, che può aver favorito la progressione della DKD verso le fasi più avanzate attraverso la riduzione della mortalità per CVD (7).

In accordo all'emergere del fenotipo non-albuminurico di DKD, rilevanti cambiamenti sono stati invece riportati nella prevalenza dell'albuminuria e dell'eGFR ridotto. Nel NHANES (Figura 2), tra

Manifestazioni cliniche di DKD tra i soggetti adulti con diabete tipo 2 negli Stati Uniti. Prevalenza di DKD, di albuminuria e di ridotto eGFR tenendo conto della persistenza della condizione



*Dati corretti per età, sesso, e razza/etnia. UACR, rapporto albumina/creatinina urinario. Valori di p per il trend; (Ref. 6).

Fig. 2

il 1988 e il 2014, la prevalenza dell'albuminuria è diminuita del 24% (adjusted prevalence ratio 0,76 [95%CI, 0,65-0,89]), mentre quella di eGFR <60 ml/min/1,73 m² e soprattutto quella di eGFR <30 ml/min/1,73 m² sono fortemente aumentate (1,61 [1,33-1,95] e 2,86 [1,38-5,91]) (6).

Trend opposti nell'andamento nel tempo della prevalenza di albuminuria (in riduzione) e di eGFR ridotto (in aumento) potrebbero essere il risultato del fatto che remissione e regressione della micro- (e della macroalbuminuria) a normoalbuminuria rappresentano un'evenienza sempre più comune e più frequente della progressione a proteinuria sia nel DMT1 che nel DMT2; il ridursi di eGFR, invece, una volta iniziato, tende a progredire inesorabilmente verso l'ESRD, seppure a velocità ampiamente variabili (7). In alternativa, la crescente divergenza tra albuminuria e riduzione di eGFR potrebbe derivare dal fatto che la progressione del danno renale non necessariamente rispetta la classica storia naturale della nefropatia nel diabete secondo la quale l'albuminuria invariabilmente precede e sostiene la perdita di eGFR.

Sia l'iniziare che l'evolvere del declino della funzione renale possono invece intervenire indipendentemente dallo sviluppo e progressione dell'albuminuria (Figura 3).

Negli ultimi 20 anni la prevalenza del fenotipo non-albuminurico di DKD è andata aumentando sia nel DMT2 che nel DMT1. Un aumento progressivo della frequenza di DKD non-albuminurica è stato osservato sia in analisi trasversali seriali degli studi NHANES che in numerosi studi trasversali condotti in pazienti con DMT2 di diversi paesi.

In questi ultimi studi, le prevalenze di DKD non-albuminurica sono state, solo per citarne alcuni, del 40,1% nello studio internazionale *Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes* (DEMAND), del 54,2% nello studio Australiano *National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM* (NEFRON), del 56,6% nello studio multicentrico italiano *Renal Insufficiency And Cardiovascular Events* (RIACE); del 61,9% in un'analisi dello *Swedish National Diabetes Register*, del 63,7% nell'*UK National Diabetes Audit*, del 48,2% nell'indagine italiana dell'*AMD-Anals Initiative*; del 69,4% nello studio Spagnolo *Prevalence of ease in Patients with Type 2 Diabetes* (PERCEDIME2); del 68,3% nei registri Tedeschi *Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation* (DPV) e *Diabetes Versorgungs-Evaluation* (DIVE) (7).

Un'elevata prevalenza del fenotipo non-albuminurico (tra il 45%

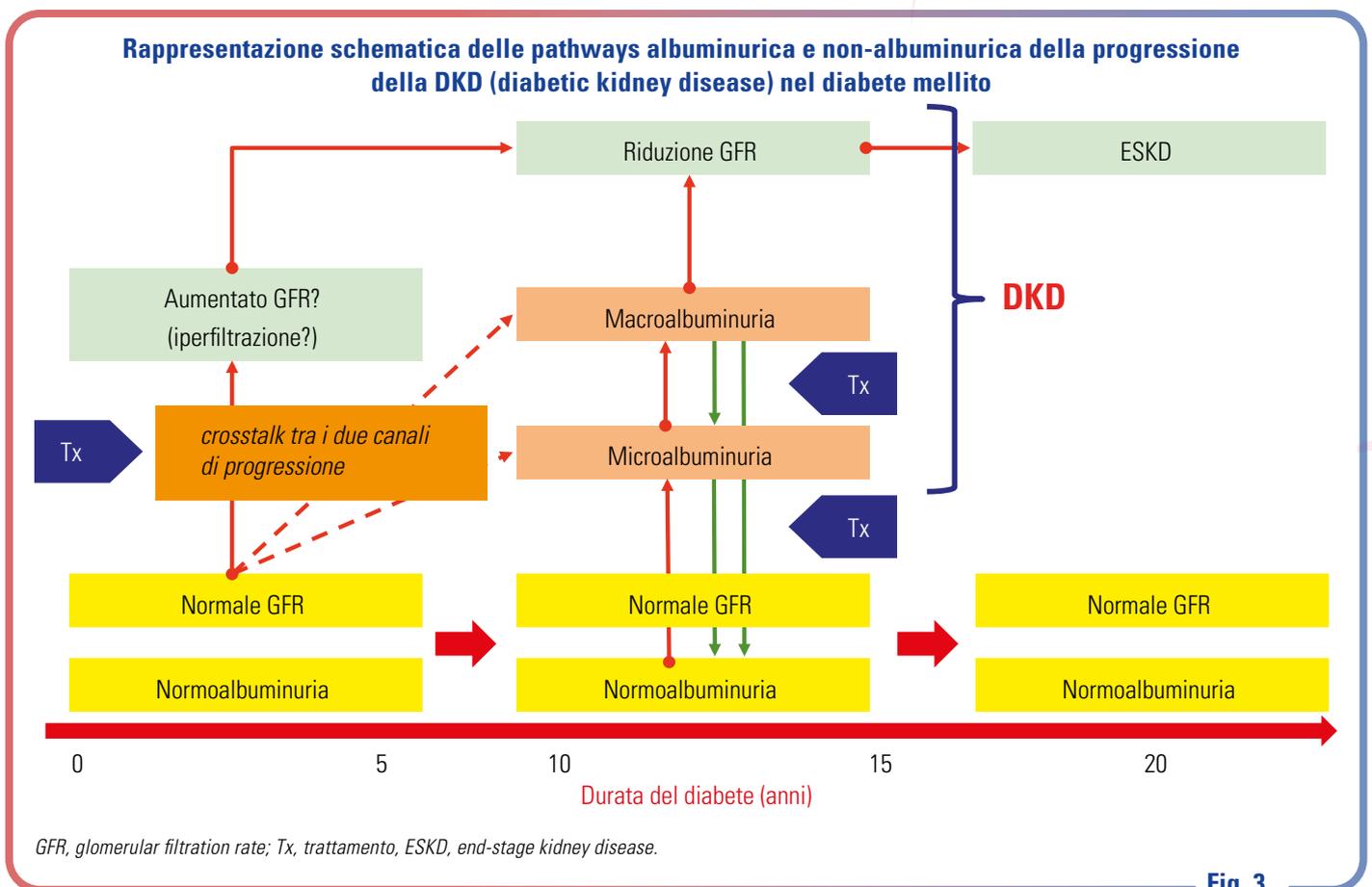


Fig. 3

e il 70% circa) è stata riportata anche in soggetti con DMT2 degli studi di intervento: 59,1% nello studio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD); 61,6% nello studio *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE); 68,2% negli studi *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) e *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease* (TRASCEND); e 46,8% nello studio *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) (7).

Un'alta prevalenza del fenotipo non-albuminurico è stata osservata anche nel DMT1 (7). In questa direzione vanno i risultati di un recentissimo studio condotto in una coorte scozzese di 5.777 individui con DMT1 rappresentativa dell'intera popolazione adulta con DMT1, *Scottish Diabetes Research Network Type 1 Bioresource* (SDNRT1BIO) (8). La maggior parte dei soggetti con DKD stadi 3-5 non presentava albuminuria (59,1%) all'arruolamento dello studio o in precedenza (65,3% dei soggetti con DKD stadio 3; 28,6% dei soggetti con DKD stadio 4).

Questo è solo l'ultimo di una serie di studi che hanno dimostrato come **un'elevata percentuale di soggetti con DMT1 e DKD stadi 3-5 presenta normale albuminuria**. Nel *Finnish Diabetic Nephropathy* (FinnDiane) il 15,5% dei soggetti con DMT1 ed eGFR <60 ml/min/1,73m² era normo-albuminurico. Prevalenze più elevate (circa 50-60% dei soggetti con DKD stadi 3-5) sono state riportate in una coorte toscana (58,6%), nell'*AMD-Annals Initiative* (48,9% e 51,5%) e nell'*UK National Diabetes Audit* (54,4%) (7).

Sono disponibili anche studi longitudinali condotti nei pazienti con DMT2 dello *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) e in quelli con DMT1 del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)/*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). Nell'*UKPDS*, dei 1.132 individui (il 28,3% dell'intera coorte) che hanno sviluppato eGFR ridotto in un follow-up di 15 anni, il 67,1% era normoalbuminurico e il 50,8% è rimasto tale, mentre il 16,3% è diventato micro-albuminurico solo successivamente (7). Analogamente, nel *DCCT/EDIC*, tra gli 89 individui, il 6,2% dell'intera coorte, che hanno sviluppato eGFR ridotto in un follow-up di 19 anni, il 23,6% era normoalbuminurico (7). Questi dati indicano non solo che **l'eGFR può declinare prima dell'aumento dell'albuminuria**, ma anche che **l'eGFR ridotto può rimanere la sola alterazione renale in una quota rilevante di pazienti con DKD oppure può associarsi ad albuminuria solo successivamente. Pertanto, la DKD albuminurica con eGFR ridotto rappresenta un fenotipo eterogeneo di DKD, che comprende sia individui che hanno seguito il percorso classico sviluppando l'eGFR ridotto solo dopo la comparsa e la progressione della microalbuminuria, ma anche soggetti che hanno presentato inizialmente insufficienza renale non-albuminurica per sviluppare l'albuminuria solo successivamente.**

Fenotipi di DKD e implicazioni prognostiche

Nel DMT2, lo studio ADVANCE riporta che **il rischio di morte da CVD associato con la DKD non albuminurica era simile a quello associato a microalbuminuria con eGFR >90 ml/min/1,73m²**. Nello studio FIELD **il fenotipo non-albuminurico era associato con un rischio più alto di morte da CVD, non CVD, e tutte le cause, rispetto a microalbuminuria e eGFR >60 ml/min/1,73m²** e macroalbuminuria e eGFR >90 ml/min/1,73m². Dati del NHANES 1988-1994 confermano che la mortalità nei soggetti con DKD stadi 3-5 non-albuminurica era intermedia rispetto a quella dei fenotipi albuminurici con normale funzione renale (DKD stadi 1-2) e con ridotta funzione renale (DKD stadi 3-5 albuminurici).

Nello studio RIACE, la mortalità per tutte le cause dei soggetti con sola riduzione dell'eGFR era simile a quella dei DMT2 con sola albuminuria (9). Riguardo agli eventi CVD, i dati della coorte del RIACE hanno mostrato che la prevalenza di qualsiasi evento CVD era intermedia nel fenotipo non-albuminurico, cioè più alta rispetto all'albuminuria da sola e più bassa rispetto ad albuminuria e eGFR ridotto combinati. In particolare, **gli eventi coronarici erano correlati più con il fenotipo non-albuminurico che con i fenotipi albuminurici**, mentre l'opposto si osservava per gli eventi cerebro-vascolari e periferici (7).

Lo studio ADVANCE ha mostrato che, in un follow-up di circa 4 anni, il rischio di eventi CVD era simile per eGFR ridotto e albuminuria, mentre era più elevato quando erano presenti entrambe le condizioni. Lo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) e il suo follow-up post-trial (ACCORDION) dimostrano che il fenotipo non-albuminurico di DKD veicola un rischio di eventi vascolari maggiori (MACE) e di mortalità per tutte le cause significativamente più elevato rispetto ai no-DKD, vicino a quello associato alla presenza di albuminuria isolata, inferiore a quello registrato nei soggetti con DKD albuminurica (10).

D'altra parte, una recente osservazione dal Giappone non ha associato il fenotipo non-albuminurico con un più elevato rischio di mortalità o di eventi cardiovascolari (11). Dati simili sono stati riportati nei pazienti con DMT1. Nel FinnDiane (7), il fenotipo non-albuminurico di DKD stadi 3-5 era associato ad aumentato rischio di CVD e di morti per tutte le cause nella stessa misura degli individui con sola albuminuria. Allo stesso modo, in uno studio condotto in Toscana, il rischio di morte per tutte le cause associato con l'eGFR ridotto da solo era simile a quello dell'aumentata albuminuria da sola, con la mortalità più alta osservata nei DMT1 che presentavano sia eGFR ridotto che albuminuria (12).

Riguardo agli eventi renali, **l'assenza di albuminuria è stata associata a un rischio più basso di ESKD, di progressione di DKD o di declino rapido di eGFR nei pazienti con DMT2** degli studi CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) e ADVANCE e anche negli individui con **DMT1** dello studio FinnDiane (7). L'analisi

dei dati di ACCORD/ACCORDION dimostra che il fenotipo non-albuminurico di DKD si associa, nel DMT2, a una lenta riduzione di eGFR, anche più lenta di quella osservata nei soggetti no-DKD. In accordo a questa osservazione, **l'incidenza di ESRD in questo fenotipo era simile a quella dei no-DKD e inferiore a quella di entrambi i fenotipi albuminurici di DKD** (10).

Nello studio SDNRT1BIO la percentuale di soggetti con declino rapido dell'eGFR (almeno 3 ml/min/1,73m², "decliners") era maggiore tra i macroalbuminurici (63,8%) e i microalbuminurici (22,5%) rispetto ai normoalbuminurici (11,1%). Tuttavia, la maggior parte dei "decliners" presentava normoalbuminuria.

Così, nel DMT1, la progressione dell'eGFR che caratterizza i "decliners" sembra tutt'altro che estranea alla condizione di normoalbuminuria (8). Le traiettorie di riduzione dell'eGFR in soggetti con DMT1 o DMT2 e DKD stadio ≥ 3 con e senza albuminuria sono state valutate in un recente studio prospettico (13).

La più rapida caduta di eGFR è stata registrata nei soggetti con macroalbuminuria sia nel DMT1 che nel DMT2; il declino annuale di eGFR è stato di 1,9, 2,2 e 3,3 ml/min/1,73m² nei normo-, micro- e macroalbuminurici tra i DMT1; 1,9, 2,1 e 2,9 ml/min/1,73m² nei DMT2. Sia nel DMT1 che nel DMT2, i livelli di eGFR hanno seguito una traiettoria di progressivo lineare declino quando l'eGFR si riduceva a valori < 60 ml/min/1,73m².

Questa traiettoria lineare, sebbene meno ripida, sembra descrivere la progressione dell'eGFR anche nei soggetti con normoalbuminuria. Lo studio suggerisce, sia nel DMT1 che nel DMT2 la possibile progressione della DKD stadi ≥ 3 anche in assenza di albuminuria.

Fenotipi di DKD e strategie di prevenzione e di trattamento

L'aumentata prevalenza di soggetti con ridotto eGFR nel DMT2 (6,7), ma anche nel DMT1 (7,8), e l'elevata mortalità associata con il ridursi dell'eGFR anche in assenza di albuminuria (4,14), suggeriscono che l'intensificazione dei trattamenti tesi all'ottimizzazione del controllo glicemico e al più stretto controllo dei livelli pressori e, soprattutto, il più ampio uso dei bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) non sembra aver impattato favorevolmente sul declinare dell'eGFR e sulla prognosi del fenotipo non-albuminurico di DKD. Questo implica che albuminuria e riduzione dell'eGFR potrebbero richiedere interventi terapeutici diversi, mettendo in evidenza la necessità di individuare trattamenti efficaci nel rallentare il declinare dell'eGFR. Una recente analisi "real-world" di 31.931 soggetti con DMT2 e 33.201 individui senza diabete conferma che i soggetti con DMT2 presentavano maggior prevalenza e incidenza di CKD ed un aumentato rischio di progressione del danno renale nonostante un più frequente uso di bloccanti del RAS (15).

Inoltre, i soggetti con CKD e albuminuria normale o lievemente aumentata presentavano un tasso di progressione di CKD o di

mortalità per tutte le cause marcatamente aumentato rispetto ai soggetti senza CKD indipendentemente dallo stato di diabete (15). Sebbene il rischio sia minore di quello dei soggetti con albuminuria, tale rischio non può essere trascurato nella comune pratica clinica. Oltre al controllo dei fattori di rischio tradizionali, ad oggi non sono disponibili opzioni terapeutiche specifiche per il trattamento dei soggetti con il fenotipo non-albuminurico di CKD (o DKD). In teoria, l'uso di bloccanti del RAS potrebbe non essere strettamente indicato negli individui che presentano il fenotipo non-albuminurico di DKD; in questi ultimi, il trattamento potrebbe essere persino dannoso in quanto, contrastando le resistenze al livello dell'arteriola efferente, potrebbe aumentare la suscettibilità al danno ischemico renale. Non vi sono tuttavia dati che sostengono questa assunzione. Infatti, non sono stati condotti studi di intervento con bloccanti del RAS dedicati a individui, diabetici o non diabetici, con fenotipo non-albuminurico di CKD. I numerosi studi disponibili, infatti, hanno incluso esclusivamente soggetti con micro- o macroalbuminuria con l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento nel favorire la regressione o rallentare la progressione dell'albuminuria.

Due recenti meta-analisi hanno esplorato la consistenza dell'associazione tra cambiamenti dell'albuminuria e rischio di ESRD (e di mortalità). La prima meta-analisi è stata dedicata agli studi osservazionali (16), la seconda ai trial di intervento randomizzati (17).

Nella prima meta-analisi sono state incluse 28 coorti per un totale di 693.816 individui di cui 557.583 (80%) diabetici.

La variazione di UACR è risultata associata al rischio di ESRD. Infatti, l'hazard ratio (HR) per ESRD associato a una riduzione del 30% dell'UACR è stato 0,83 (95% CI 0,74-0,94) e, dopo correzione, 0,78 (0,66-0,92). L'associazione era forte tra i partecipanti con UACR al basale più elevata rispetto a quelli con UACR più bassa. L'HR per ESRD associato ad un aumento dell'UACR andava in direzione opposta, ma era di entità simile. Mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari erano entrambe correlate con i cambiamenti in UACR, ma le associazioni, non sempre lineari, erano più deboli di quelle tra UACR ed ESRD (16). Nella seconda meta-analisi sono stati inclusi 41 studi per un totale di 29.979 partecipanti di cui 21.206 (71%) diabetici. Durante un "periodo basale" di 6 mesi, è stata osservata una differenza del 22% dell'UACR tra trattamento attivo e gruppo di controllo; nel follow-up, 3.935 individui (13,1%) raggiungevano l'endpoint combinato (ESRD, eGFR < 15 ml/min/1,73m² e raddoppio della creatinina). Il trattamento attivo è risultato associato ad un HR per l'endpoint composito di 0,73 (95% CI 0,67-0,81); ogni riduzione del 30% dell'UACR indotta dal trattamento rispetto al controllo si associa ad una riduzione del 27% nell'hazard per l'endpoint composito.

L'associazione tra effetto sull'UACR e riduzione dell'endpoint composito è risultata forte solo nei soggetti con UACR >30 mg/g (17). La diminuzione del 20-30% del rischio di ESRD rilevata per una diminuzione del 30% dell'albuminuria negli studi di osservazione, è di entità simile alla diminuzione di circa il 30% del rischio di ESRD associata a una diminuzione del 30% nell'albuminuria derivata dall'analisi degli studi di intervento.

I risultati delle due meta-analisi inoltre sono concordi nel rilevare una più ampia riduzione del rischio di ESRD per livelli di albuminuria basale più elevati (soggetti con moderato o severo aumento dell'albuminuria). Tutto questo per suggerire che questi interventi potrebbero essere inefficaci nei soggetti con fenotipo DKD non-albuminurico.

Gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) sono indicati nel trattamento della DKD sulla base degli studi riportati in figura 4 e dovrebbero essere proposti routinariamente a tutti i soggetti con DMT2 a rischio di progressione del danno renale.

Al progredire della DKD, l'uso non è raccomandato quando il GFR è inferiore a 45 o 30 ml/min/1,73m² (2). L'ADA (*American Dia-*

betes Association), aggiornando le raccomandazioni, indica gli SGLT2i quale trattamento dei DMT2 con DKD per valori di eGFR ≥30 ml/min/1,73m², soprattutto se l'albuminuria è >300 mg/g.

Di seguito cercheremo di riassumere le principali evidenze disponibili per rispondere, sia pur parzialmente, a "come il fenotipo clinico influenza le strategie di prevenzione".

Con outcome primario il composito di dialisi, trapianto e morte da causa renale, la meta-analisi di Neuen et al. (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program e CREDENCE, DECLARE-TIMI 58), dimostra che il trattamento con SGLT2i riduce il rischio di tale outcome del 33% (RR 0,67, 95% CI 0,52-0,86, p=0,0019); il rischio di ESKD (dialisi, trapianto, eGFR <15 ml/min/1,73m²) è ridotto del 35% (RR 0,65, 0,53-0,81, p<0,0001); il rischio di progressione del danno renale (raddoppio della creatinina o riduzione di eGFR ≥40%, ESKD, morte da causa renale) del 42% (RR 0,58, 0,51-0,66, p<0,0001), con effetti favorevoli nei singoli studi (18). Sebbene emerga qualche evidenza che l'effetto protettivo relativo sia attenuato al ridursi della funzione renale, è tuttavia evidente che tale effetto permane per tutti gli strati

SGLT2 inibitori e outcome renale composito: risultati dei trials e delle principali meta-analisi

| | Outcome renale composito | | | | | | HR (95% CI) |
|---------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------|
| | Raddoppio della creatinina | Riduzione eGFR 40% | Riduzione eGFR 50% | Dialisi, trapianto, eGFR <15* | Morte da causa renale | Morte da causa CV | |
| EMPA-REG OUTCOME | ✓ | | | ✓ | ✓ | | 0,54 (0,40-0,75) |
| CANVAS Program | | ✓ | | ✓ | ✓ | | 0,53 (0,33-0,84) |
| DECLARE-TIMI 58 | | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | 0,53 (0,43-0,66) |
| CREDENCE | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | 0,66 (0,53-0,81) |
| META-ANALISI di 4 trials | | | | ✓ | ✓ | ✓ | 0,58 (0,51-0,66) |
| VERTIS CV | ✓ | | | ✓ | ✓ | | 0,81 (0,63-1,04) |
| META-ANALISI di 5 trials | | | | ✓ | ✓ | ✓ | 0,62 (0,56-0,70) |
| DAPA-CKD | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 0,61 (0,51-0,72) |

* ESKD

Fig. 4

di eGFR, compresi i soggetti con eGFR 30-45 ml/min/1,73m². La nefroprotezione, inoltre, permane per tutte le categorie di albuminuria (<30, 30-300 e >300 mg/g). È di interesse osservare che questo effetto contrasta con le osservazioni derivate dai trials con bloccanti del RAS (17) e che la nefroprotezione offerta dagli SGLT2i è indipendente dal trattamento con bloccanti del RAS e forse più evidente nei soggetti in terapia con questi farmaci (18).

Nel Canvas Program (19), gli effetti di canagliflozin sull'outcome primario (MACE; morte per CVD, infarto non fatale, stroke non fatale) erano simili attraverso i sottogruppi di eGFR (<45, 45-60, 60-90 e ≥90 ml/min/1,73m²), così come gli effetti su morte per CVD, infarto fatale e non, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, mentre eterogenei erano gli effetti su stroke fatale e non, con maggiori benefici al declinare della funzione renale. Anche per quanto riguarda l'outcome renale composito (riduzione eGFR >40%, ESKD, morte da causa renale), l'effetto relativo era simile attraverso i sottogruppi di eGFR con un HR complessivo di 0,53 (95% CI 0,33-0,84) (Figura 4).

Analogamente, gli effetti relativi di canagliflozin sugli outcomes cardiovascolari e renali erano simili attraverso le categorie di albuminuria (UACR <30, 30-300 e >300 mg/g), mentre i benefici assoluti erano maggiori nei soggetti con albuminuria severamente aumentata (20). In DECLARE-TIMI 58, in una popolazione a più basso rischio cardiovascolare, il trattamento con dapagliflozin riduceva l'outcome composito renale (riduzione eGFR >40%, ESKD, morte da causa renale) del 47% (HR 0,53, 0,43-0,66, p<0,0001). L'outcome renale era migliorato con dapagliflozin indipendentemente dagli strati di eGFR (<60, 60-90 e ≥90 ml/min/1,73m²) e dalle categorie di albuminuria (UACR <30, 30-300 e >300 mg/g) (21).

Empagliflozin riduce l'incidenza dell'end-point combinato di raddoppio della creatinina, ESKD e morte da causa renale del 46% (HR 0,54, 0,40-0,75) e riduce del 39% (HR 0,61, 0,53-0,70) l'incidenza di peggioramento della nefropatia (end-point combinato + progressione a macroalbuminuria) (22).

Per entrambi gli end-point non vi era eterogeneità di effetto dopo stratificazione per categorie di albuminuria (UACR <30, 30-300 e >300 mg/g) o per strati di eGFR (<45, 45-60, 60-90 e ≥90 ml/min/1,73m²) (22). Nello studio VERTIS-CV, l'HR per raddoppio della creatinina, ESKD e morte da causa renale non raggiungeva la significatività statistica (HR 0,81, 0,63-1,04, p=0,08) (Figura 4), quello per riduzione di eGFR >40%, ESKD e morte da causa renale era invece 0,66 (95% CI 0,50-0,88, p<0,01). La modulazione del rischio relativo per quest'ultimo end-point composito in termini di progressione (ma anche di regressione) di CKD era simile attraverso gli strati di eGFR, le fasce di UACR e le categorie di rischio secondo KDIGO.

Analisi post-hoc di EMPA-REG OUTCOME offrono ulteriori in-

formazioni. Ripercorrendo la meta-analisi di Heerspink et al. (17), un primo studio dimostra che ciascuna riduzione del 30% di UACR indotta da empagliflozin durante le prime 12 settimane di trattamento si associa ad una riduzione del 4% dell'HR per MACE (p=0,012), del 6% dell'HR per morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco e del 17% di quello per l'outcome renale composito (riduzione di eGFR >40%, ESKD e morte da causa renale) (24). Infine, una ancor più recente analisi di EMPA-REG dimostra che empagliflozin riduce significativamente il rischio di outcomes cardiovascolari e renali indipendentemente dal fenotipo di DKD. In questo studio, i fenotipi di DKD erano definiti come eGFR ≥60 ml/min/1,73m² e UACR <300 mg/g (gruppo di riferimento), eGFR <60 ml/min/1,73m² e UACR <300 mg/g (non-overt DKD, fenotipo "non-albuminurico") e UACR >300 mg/g con ogni livello di DKD (overt-DKD, fenotipo "albuminurico"). Sebbene questa stratificazione dei fenotipi di DKD non rifletta strettamente quella utilizzata nei numerosi studi "epidemiologici", è forse questo il primo studio a valutare gli effetti del trattamento con SGLT2i in soggetti con DKD "non-albuminurica".

Empagliflozin riduce la mortalità cardiovascolare, l'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e l'ospedalizzazione per tutte le cause in tutti i fenotipi di DKD; così come osservato nell'intera popolazione, in nessuno dei fenotipi di DKD empagliflozin riduce l'incidenza di infarto del miocardio o di stroke. Anche gli effetti di empagliflozin sugli end-point renali e sull'andamento di eGFR (in termini di riduzione annuale dell'eGFR) erano consistenti attraverso i fenotipi di DKD.

Se l'eGFR non è adeguato per il trattamento con SGLT2i (eGFR <30 ml/min/1,73m²), o in alternativa alla terapia con SGLT2i, è allora raccomandato l'uso dei GLP-1RA. Analizzare il ruolo dei GLP-1RA nei soggetti con DKD esula dai nostri obiettivi.

In conclusione, a tutt'oggi rimane incerto come i vari fenotipi di DKD differiscono in termini di patogenesi, di prognosi e soprattutto in termini di risposta al trattamento.

Gli studi con bloccanti del RAS, ormai diventati punti di riferimento, sono stati condotti esclusivamente in soggetti con nefropatia conclamata o con "overt" albuminuria. Sebbene le evidenze cliniche siano insufficienti anche nel contesto dello spettro dell'albuminuria, vi è soprattutto necessità di studi dedicati a esplorare gli effetti cardio-renali delle terapie in soggetti con DKD non-albuminurica. Attualmente non vi è trattamento approvato per il trattamento del fenotipo non-albuminurico di DKD, il fenotipo attualmente prevalente nella popolazione diabetica.

Lo studio EMPA-KIDNEY, tutt'oggi in corso, sta reclutando soggetti con e senza diabete e CKD, in assenza di "overt" albuminuria; tale studio potrà dare una prima risposta sull'efficacia degli inibitori di SGLT2 nei diversi fenotipi di DKD.

BIBLIOGRAFIA

1. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395: 709-733.
2. Chen Y, Lee K, Ni Z, Cijiang HE J. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis* 2020; 6: 215-225.
3. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, et al. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. *JAMA Netw Open*. 2019; 2: e1918169.
4. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1662-1673.
5. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2020; 24: 573-581.
6. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults with Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016; 316: 602-610.
7. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al; Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol*. 2020; 33: 9-35.
8. Colombo M, McGurnaghan SJ, Bell S, et al; Scottish Diabetes Research Network (SDRN) Type 1 Bioresource Investigators and the Scottish Renal Registry. Predicting renal disease progression in a large contemporary cohort with type 1 diabetes mellitus *Diabetologia*. 2020; 63: 636-647.
9. Penno G, Solini A, Orsi E, et al; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Non-albuminuric renal impairment is a strong predictor of mortality in individuals with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicentre study. *Diabetologia*. 2018; 61: 2277-2289.
10. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43: 122-129.
11. Yokoyama H, Araki SI, Kawai K, et al.; JDDM Study Group. The Prognosis of Patients With Type 2 Diabetes and Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease Is Not Always Poor: Implication of the Effects of Coexisting Macrovascular Complications (JDDM 54). *Diabetes Care*. 2020; 43: 1102-1110.
12. Garofolo M, Russo E, Miccoli R, et al. Albuminuric and non-albuminuric chronic kidney disease in type 1 diabetes: Association with major vascular outcomes risk and all-cause mortality. *J Diabetes Complications*. 2018; 32: 550-557.
13. Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jørgensen ME. Progressive Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Diabetes After Moderate Loss in Kidney Function-Even Without Albuminuria. *Diabetes Care*. 2019; 42: 1886-1894.
14. Kramer H, Boucher RE, Leehey D, et al. Increasing Mortality in Adults with Diabetes and Low Estimated Glomerular Filtration Rate in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care*. 2018; 41: 775-781.
15. Nichols GA, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, Kimes TM, Rosales AG, Hauske SJ. Kidney disease progression and all-cause mortality across estimated glomerular filtration rate and albuminuria categories among patients with vs. without type 2 diabetes. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 167.
16. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 115-127.
17. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 128-139.
18. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 845-854.
19. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Canagliflozin According to Baseline Kidney Function. *Circulation*. 2018; 138: 1537-1550.
20. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Effect of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes across Different Levels of Albuminuria: Data from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30: 2229-2242.
21. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 606-617.
22. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323-34.
23. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Sep 23. Online ahead of print.
24. Waijjer SW, Xie D, Inzucchi SE, et al. Short-Term Changes in Albuminuria and Risk of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Post Hoc Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9: e016976.
25. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B et al. Consistent effects of empagliflozin on cardiovascular and kidney outcomes irrespective of diabetic kidney disease categories: Insights from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab* 2020; 1-13.



Semplicità in ogni piccolo gesto durante la misurazione della glicemia

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

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



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

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

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

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

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

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



Glyxambi®

(empagliflozin/
linagliptin)

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

Glyxambi 25 mg/5 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

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

Compromissione epatica

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

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Chetoacidosi diabetica

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

Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei

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

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

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

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

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

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

Uso con medicinali noti per causare ipoglicemia

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

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

Pancreatite acuta

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

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Uso in pazienti con compromissione renale

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

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

Uso in pazienti a rischio di deplezione di volume

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

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

Infezioni delle vie urinarie

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

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

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

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

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Danno epatico

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

Insufficienza cardiaca

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

Analisi delle urine

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

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

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

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

Ematocrito elevato

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

Anziani

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

Pemfigoide bolloso

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

Interazioni farmacodinamiche

Insulina e sulfaniluree

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

Diuretici

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

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

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

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

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di altri medicinali su linagliptin

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

Effetti di linagliptin su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Reazioni avverse

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazione avversa |
|---|------------|--|
| Infezioni ed infestazioni | Comune | Infezioni delle vie urinarie ^{1*} (comprese pielonefrite e urosepsi) ⁴ |
| | Comune | Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^{1*} |
| | Comune | Nasofaringite ² |
| | Non nota | Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier) ⁴ |
| Disturbi del sistema immunitario | Non comune | Ipersensibilità ² |
| | Non comune | Angioedema ^{3,4} , orticaria ^{3,4} |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comune | Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina)* |
| | Comune | Sete |
| | Raro | Chetoacidosi diabetica ^{4#} |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Tosse ² |
| Patologie gastrointestinali | Non comune | Pancreatite ² |
| | Raro | Ulcerazione della bocca ³ |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Prurito ¹ |
| | Comune | Eruzione cutanea ^{3,4} |
| | Non nota | Pemfigoide bolloso ^{2,a} |
| Patologie vascolari | Non comune | Deplezione di volume ^{1,*} |
| Patologie renali e urinarie | Comune | Minzione aumentata ^{1*} |
| | Non comune | Disuria ¹ |
| Esami diagnostici | Comune | Aumento dell'amilasi ² |
| | Comune | Aumento della lipasi ² |
| | Non comune | Ematocrito aumentato ^{1,5} |
| | Non comune | Aumento dei lipidi sierici ^{1,6} |
| | Non comune | Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^{1*} |

¹ Derivato dall'esperienza con empagliflozin

² Derivato dall'esperienza con linagliptin

³ Derivato dall'esperienza post-marketing con linagliptin

⁴ Derivato dall'esperienza post-marketing con empagliflozin

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

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

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

[#] Vedere paragrafo 4.4

* Vedere il sottoparagrafo seguente per maggiori informazioni

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

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

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

Ipoglicemia con empagliflozin

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

Ipoglicemia maggiore con empagliflozin (eventi che necessitano di assistenza)

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

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

Ipoglicemia con linagliptin

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

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

Infezioni delle vie urinarie

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

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

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

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

Minzione frequente

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

Deplezione di volume

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

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

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

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

Anziani

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Trattamento

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Empagliflozin

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

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

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

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

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

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

Linagliptin

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Glyxambi in aggiunta a metformina

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

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

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

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

² Media aggiustata per il valore basale e la stratificazione

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

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

superiore al 7% al basale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sicurezza cardiovascolare

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

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

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

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

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

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

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

^b Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

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

Nefropatia

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

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

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

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

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

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

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

Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)

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

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

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

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

* AP=anni-paziente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

Empagliflozin

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Linagliptin

Assorbimento

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

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

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

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Compromissione renale

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

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

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

Compromissione epatica

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Etnia

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

Anziani

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

Pazienti pediatrici

Empagliflozin

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

Linagliptin

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

Interazioni tra farmaci

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

Valutazione in vitro di empagliflozin

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

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

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

Valutazione *in vitro* di linagliptin

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Empagliflozin

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

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

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

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

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

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

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

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

Linagliptin

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glyxambi 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)

Amido pregelatinizzato (di mais)

Amido di mais

Copovidone (valore K nominale 28)

Crospovidone (tipo B)

Talco

Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa 2910

Mannitolo (E421)

Talco

Titanio diossido (E171)

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

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10/2020

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

Glyxambi® 10 mg/5 mg e 25mg/5 mg

Compresses rivestite con film - 30 compresse

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

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

Classe di rimborsabilità: A

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

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

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

questa popolazione non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Cetoacidosi diabetica

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

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

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

Compromissione renale

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Danno epatico

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

Ematocrito elevato

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

Rischio di deplezione di volume

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

Anziani

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Insufficienza cardiaca

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

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

Analisi delle urine

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

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

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

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

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

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

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

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

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Deplezione di volume

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

Creatinina ematica aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Monoterapia

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

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

*valore di $p < 0,0001$

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

| IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA | | | |
|---|---------|--------------------------|--------------------------|
| | Placebo | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 225 | 225 | 216 |
| HbA1c (%) | | | |
| Valore basale (media) | 8,15 | 8,07 | 8,10 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -0,17 | -0,82 | -0,77 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -0,64* (-0,79; -0,49) | -0,59* (-0,74; -0,44) |
| N | 216 | 209 | 202 |
| Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$² | | | |
| | 9,3 | 26,3 | 32,2 |
| N | 225 | 225 | 216 |
| Peso corporeo (kg) | | | |
| Valore basale (media) | 76,23 | 77,08 | 77,50 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -0,39 | -2,16 | -2,39 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -1,76* (-2,25; -1,28) | -1,99* (-2,48; -1,50) |
| N | 225 | 225 | 216 |
| Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)² | | | |
| Valore basale (media) | 128,8 | 128,7 | 129,3 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -1,4 | -4,1 | -3,5 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%) | | -2,7 (-4,6; -0,8) | -2,1 (-4,0; -0,2) |
| IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE +/- METFORMINA | | | |
| | Placebo | Jardiance | |
| | | 10 mg | 25 mg |
| N | 165 | 165 | 168 |
| HbA1c (%) | | | |
| Valore basale (media) | 8,16 | 8,07 | 8,06 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | -0,11 | -0,59 | -0,72 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -0,48* (-0,69; -0,27) | -0,61* (-0,82; -0,40) |
| N | 155 | 151 | 160 |
| Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$² | | | |
| | 7,7 | 24 | 30 |
| N | 165 | 165 | 168 |
| Peso corporeo (kg) | | | |
| Valore basale (media) | 78,1 | 77,97 | 78,93 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | 0,34 | -1,62 | -1,47 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%) | | -1,95* (-2,64; -1,27) | -1,81* (-2,49; -1,13) |
| N | 165 | 165 | 168 |
| Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)³ | | | |
| Valore basale (media) | 125,7 | 126,5 | 126 |
| Variazioni rispetto al valore basale ¹ | 0,7 | -3,1 | -4,0 |
| Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%) | | -3,9 (-6,23; -1,50) | -4,7 (-7,08; -2,37) |

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di $p < 0,0001$

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

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

| | EMPAGLIFLOZIN 10 MG ^b | | | EMPAGLIFLOZIN 25 MG ^b | | | METFORMINA ^c | |
|--|----------------------------------|--------------------------------|--------|----------------------------------|--------------------------------|--------|-------------------------|----------|
| | + met 1.000 mg ^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 | 161 | 167 | 169 | 165 | 169 | 163 | 167 | 162 |
| HbA1c (%) | | | | | | | | |
| Basale (media) | 8,68 | 8,65 | 8,62 | 8,84 | 8,66 | 8,86 | 8,69 | 8,55 |
| Variazione dal basale ¹ | -1,98 | -2,07 | -1,35 | -1,93 | -2,08 | -1,36 | -1,18 | -1,75 |
| Confronto vs. empa (IC 95%) ¹ | -0,63* (-0,86, -0,40) | -0,72* (-0,96, -0,49) | | -0,57* (-0,81, -0,34) | -0,72* (-0,95, -0,48) | | | |
| Confronto vs. met (IC 95%) ¹ | -0,79* (-1,03, -0,56) | -0,33* (-0,56, -0,09) | | -0,75* (-0,98, -0,51) | -0,33* (-0,56, -0,10) | | | |

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata per il valore basale

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

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

^c Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p < 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glimepiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p <0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

[#] valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

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

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

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

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,025

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* p<0,0001

Esito cardiovascolare

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

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

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

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

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

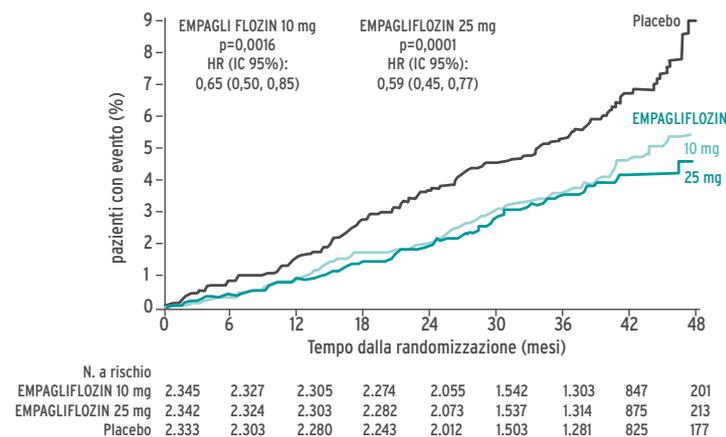
^a Set di pazienti trattati (TS, *treated set*), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

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

Nefropatia

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

Glicemia a digiuno

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

Glucosio post-prandiale a 2 ore

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

Pazienti con livello basale di HbA1c elevato >10%

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

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,001

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Razza

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Empagliflozin non è genotossico.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento con film

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/alluminio.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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

Jardiance® 10 mg e 25 mg

Comprese rivestite con film - 28 compresse

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

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo di vendita al pubblico

al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

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

Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

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

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa 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 \geq 90 mL/min)

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

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

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

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

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

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

Dose dimenticata

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica

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

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

Chetoacidosi diabetica

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

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

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

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

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

Funzione renale

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

Funzionalità cardiaca

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

Interventi chirurgici

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

Rischio di deplezione di volume

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

Anziani

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Danno epatico

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

Insufficienza cardiaca

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

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

Ematocrito elevato

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

Analisi delle urine

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Empagliflozin

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

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

L'effetto dell'induzione di UGT (ad es. da parte di rifampicina o fenitoina) su empagliflozin non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Synjardy, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico. Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin. Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

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

Trasportatori di cationi organici (OCT)

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

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

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

Agenti di contrasto iodati

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

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

¹ Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

² Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

³ Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

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

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

^a Vedere paragrafo 4.4

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

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

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Deplezione di volume

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

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Empagliflozin

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

Metformina

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

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Empagliflozin

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

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

Metformina

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

Metformina può agire secondo 3 meccanismi:

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,01

Empagliflozin in associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata in base al valore basale

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

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

^c Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p ≤ 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glicemipiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p ≤ 0,0005

** valore di p < 0,005

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

* valore di p <0,0001

** valore di p ≤0,025

Empagliflozin e linagliptin in terapia aggiuntiva a metformina

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

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

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

Esito cardiovascolare

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

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

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

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

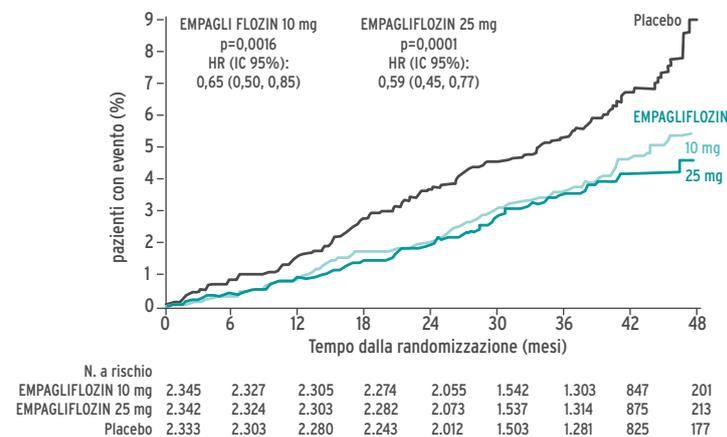
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

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

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

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

Nefropatia

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

Glicemia postprandiale a 2 ore

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

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

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

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

Metformina

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Synjardy

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

Empagliflozin

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Etnia

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Metformina

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Empagliflozin e metformina

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

Empagliflozin

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

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

Metformina

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Nucleo della compressa

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

Rivestimento della compressa

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

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

Nucleo della compressa

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

Rivestimento della compressa

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Synjardy 5 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/001

EU/1/15/1003/002

EU/1/15/1003/003

EU/1/15/1003/004

EU/1/15/1003/005

EU/1/15/1003/037

EU/1/15/1003/006

EU/1/15/1003/007

EU/1/15/1003/008

EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/15/1003/010

EU/1/15/1003/011

EU/1/15/1003/012

EU/1/15/1003/013

EU/1/15/1003/014

EU/1/15/1003/038

EU/1/15/1003/015

EU/1/15/1003/016

EU/1/15/1003/017

EU/1/15/1003/018

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

EU/1/15/1003/019

EU/1/15/1003/020

EU/1/15/1003/021

EU/1/15/1003/022

EU/1/15/1003/023

EU/1/15/1003/039

EU/1/15/1003/024

EU/1/15/1003/025

EU/1/15/1003/026

EU/1/15/1003/027

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

EU/1/15/1003/028

EU/1/15/1003/029

EU/1/15/1003/030

EU/1/15/1003/031

EU/1/15/1003/032

EU/1/15/1003/040

EU/1/15/1003/033

EU/1/15/1003/034

EU/1/15/1003/035

EU/1/15/1003/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

Data del rinnovo più recente: 01 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020

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

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

Comprese rivestite con film - 56 compresse

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

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo di vendita al pubblico

al netto delle riduzioni di legge: € 62,34

ALLEATI

CONTRO IL DIABETE DI TIPO 2¹

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

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

Profilo di sicurezza allineato ai singoli principi attivi¹

Glyxambi[®]
(empagliflozin/
linagliptin)

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

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

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



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



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

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

JARDIANCE

Benefici multipli
e protezione dimostrata.*⁵

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

Jardiance®
(empagliflozin)

Synjardy®
(empagliflozin/
metformina HCl)

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

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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

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

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



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