

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno VIII - N. 4, 2018
ISSN 2279-9729



3 EDITORIALE _____ a cura del Board Scientifico

4 **Effetto di linagliptin rispetto a placebo sugli eventi cardiovascolari maggiori in soggetti adulti con diabete di tipo 2 ed elevato rischio cardiovascolare e renale: lo studio clinico randomizzato CARMELINA** _____

Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., Cooper M.E., Kahn S.E., Marx N., Alexander J.H., Pencina M., Toto R.D., Wanner C., Zinman B., Woerle H.J., Baanstra D., Pfarr E., Schnaidt S., Meinicke T., George J.T., von Eynatten M., McGuire D.K.; CARMELINA Investigators

DPP4 inibitori: monoterapia e terapia di combinazione

6 **DPP4 inibitori: spazio in terapia. Studio CARMELINA** _____ Paola Fioretto

12 **Terapia di combinazione DPP4-i/SGLT2-i** _____ Gianluca Perseghin

17 **DPP4 inibitori nell'anziano** _____ Anna Maria Dalise, Giuseppe Paolisso

Beyond Glycemia

Anno VIII - N. 4, 2018
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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

Direttore Responsabile Mauro Rissa

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

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Paolo Verdecchia

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

EDITORIALE

Cari Lettori,

il numero che state per leggere conclude il primo anno della nuova versione della nostra rivista ed è focalizzato su un argomento che riteniamo di estremo interesse: lo spazio in terapia per la classe dei farmaci inibitori di DPP4. Apre il numero la traduzione dell'abstract del trial clinico CARMELINA, dedicato alla valutazione della sicurezza cardiovascolare e renale di una di tali molecole, linagliptin, pubblicato poche settimane fa sulla prestigiosa rivista scientifica internazionale JAMA.

Segue un commento della Professoressa Fioretto che riassume le caratteristiche dei 5 farmaci della classe degli inibitori di DPP4 attualmente disponibili, dedicando particolare attenzione alla interpretazione dei risultati dello studio CARMELINA.

Segue il contributo del Professor Gianluca Perseghin nel quale vengono messi in luce gli importanti vantaggi terapeutici offerti dalla

possibilità di utilizzare in combinazione i DPP4 inibitori e gli inibitori di SGLT-2, i farmaci più recentemente entrati a far parte dell'armamentario terapeutico per il trattamento del diabete di tipo 2.

Nel terzo commento infine, il Professor Paolisso e la Dottoressa Dalise approfondiscono il ruolo centrale dei DPP4 inibitori nella terapia dei soggetti diabetici anziani, nei quali il trattamento della malattia è complicato dalla presenza di comorbidità. Le evidenze esaminate nel commento suggeriscono che i DPP4 inibitori rappresentino un'efficace e sicura alternativa quale terapia di prima linea anche in questa categoria di pazienti, numericamente molto rappresentata.

Troverete anche, come per i precedenti numeri, un video commento della Professoressa Fioretto che riassume ed evidenzia gli aspetti di maggiore interesse del tema trattato.

Buona Visione e Buona Lettura!

Il Board Scientifico

Effetto di linagliptin rispetto a placebo sugli eventi cardiovascolari maggiori in soggetti adulti con diabete di tipo 2 ed elevato rischio cardiovascolare e renale: lo studio clinico randomizzato CARMELINA

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

Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E., Cooper M.E., Kahn S.E., Marx N., Alexander JH., Pencina M., Toto R.D., Wanner C., Zinman B., Woerle H.J., Baanstra D., Pfarr E., Schnaidt S., Meinicke T., George J.T., von Eynatten M., McGuire D.K.; CARMELINA Investigators
JAMA. 2019 Jan 1;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269

Abstract

Rilevanza dello studio: Il diabete di tipo 2 è associato ad aumentato rischio cardiovascolare (CV). Precedenti trials clinici hanno dimostrato la sicurezza CV di 3 molecole appartenenti alla classe degli inibitori della dipeptidilpeptidasi 4 (DPP4), ma tali studi erano stati condotti su un ridotto numero di soggetti con rischio CV e renale elevato.

Obiettivo: Valutare l'effetto di linagliptin, un inibitore selettivo di DPP4, sugli outcome CV e renali in pazienti con diabete di tipo 2 ad elevato rischio.

Disegno dello studio e partecipanti: Studio clinico multicentrico randomizzato di non inferiorità, controllato con placebo, condotto da Agosto 2013 ad Agosto 2016 presso 605 centri in 27 paesi su soggetti adulti con diabete di tipo 2, valori di emoglobina glicata compresi tra 6,5% e 10%, elevato rischio CV (anamnesi positiva per patologie vascolari, rapporto albumina-creatinina urinaria [UACR] >200 mg/g), e renale (VFG ridotta e micro o macroalbuminuria). I soggetti con insufficienza renale allo stadio terminale sono stati esclusi. Il follow-up è stato effettuato il 18 gennaio 2018.

Interventi: I pazienti sono stati randomizzati a linagliptin, 5 mg una volta al giorno (n=3494), o placebo (n=3485) in aggiunta alla

terapia abituale. Sulla base delle necessità cliniche e delle linee guida nazionali potevano essere introdotti nella terapia altri agenti ipoglicemizzanti orali o insulina.

Principali outcomes: L'outcome primario è stato il tempo al primo evento compreso nell'outcome CV composito (morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale). I criteri di non inferiorità per linagliptin rispetto a placebo sono stati definiti come il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% per hazard ratio (HR) minore di 1,3. L'outcome secondario è stato il tempo a primo evento di morte dovuta a cause renali, insufficienza renale terminale o riduzione continuativa della VFG rispetto all'inizio dello studio uguale o superiore al 40%.

Risultati: Dei 6991 soggetti reclutati, 6979 (età media, 65,9 anni; VFG, 54,6 ml/min/1.73 m²; 80,1% con UACR >30 mg/g) hanno ricevuto almeno una dose di farmaco o placebo e il 98,7% ha completato lo studio. Nel corso dei 2,2 anni di follow-up, l'outcome primario si è manifestato in 434 dei 3494 (12,4%) soggetti che assumevano linagliptin e in 420 dei 3485 (12,1%) che assumevano placebo (differenza nell'incidenza totale 0,13 [95% CI, -0,63 a 0,90] per 100 persone/anno; HR, 1,02; 95% CI, 0,89-1,17; P<0,001 per non inferiorità). L'outcome renale si è manifestato in 327 dei 3494 (9,4%) e 306 dei 3485 (8,8%) soggetti,

rispettivamente nei due gruppi di trattamento (differenza nell'incidenza totale, 0,22 [95% CI, -0,52 a 0,97] per 100 persone/anno; HR, 1,04; 95% CI, 0,89-1,22; $P=0,62$). Si sono presentati eventi avversi in 2697 (77,2%) e 2723 (78,1%) pazienti rispettivamente nel gruppo linagliptin e nel gruppo placebo; 1036 (29,7%) e 1024 (29,4%) pazienti hanno avuto uno o più episodi di ipoglicemia e ci sono stati 9 (0,3%) vs 5 (0,1%) casi confermati di pancreatite acuta.

Conclusioni: In soggetti adulti con diabete di tipo 2 ed elevato rischio CV e renale, linagliptin, in aggiunta alla terapia abituale, risulta non inferiore rispetto a placebo in termini di rischio di outcome CV composito in un follow-up medio di 2,2 anni.

Numero di registrazione dello studio: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01897532.

DPP4 inibitori: spazio in terapia. Studio CARMELINA

Paola Fioretto

Clinica Medica 3, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Introduzione

Gli inibitori di DPP4 sono farmaci ipoglicemizzanti molto utilizzati data la loro efficacia e l'ottimo profilo di tollerabilità/sicurezza. In particolare il loro uso non si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia né ad un aumento ponderale.

Le nuove raccomandazione dell'ADA/EASD posizionano i DPP4 inibitori, assieme ai GLP1 RA, SGLT2 inibitori e tiazolidinedioni, come

farmaci di prima scelta in aggiunta alla metformina, nei pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare (2), al fine di evitare le ipoglicemie (1) (Figura 1).

Gli inibitori di DPP4 aumentano i livelli circolanti di GLP1 di 1,5-3 volte e conseguentemente stimolano la secrezione insulinica, inibiscono la secrezione di glucagone e migliorano il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 (2).

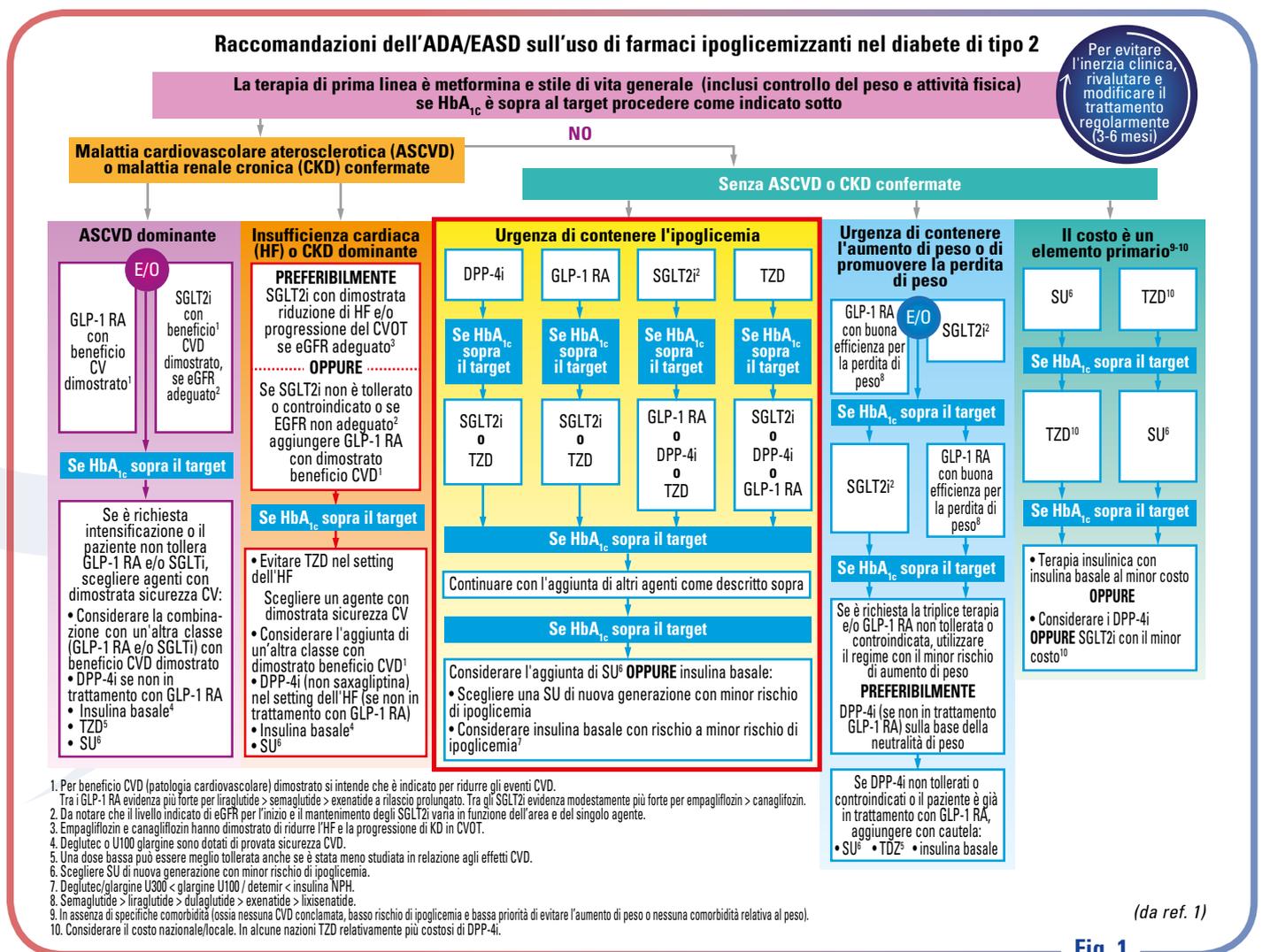


Fig. 1

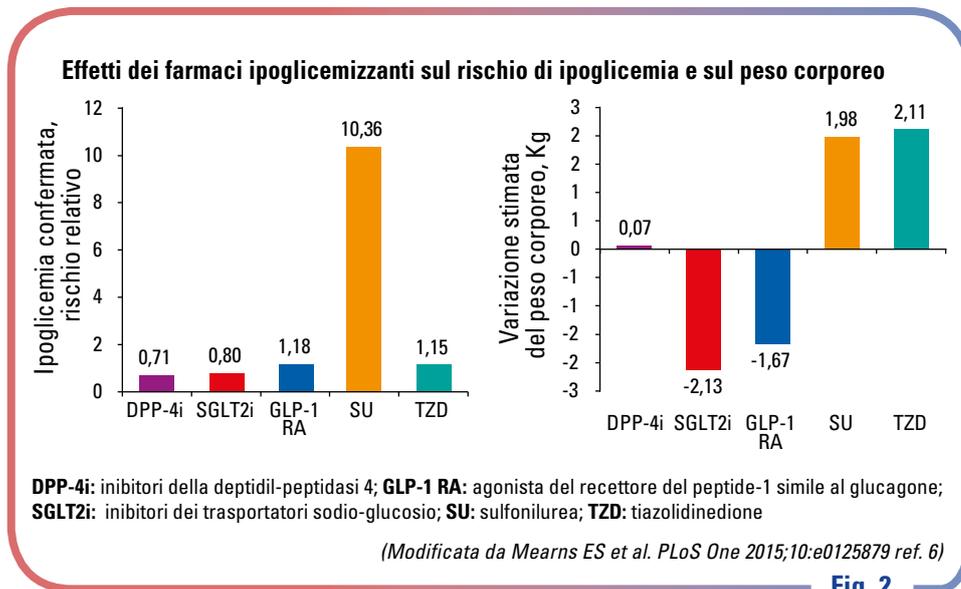


Fig. 2

Gli inibitori di DPP4 non influenzano lo svuotamento gastrico né il senso di sazietà, a differenza dei GLP1 RA. Attualmente sono disponibili 5 inibitori selettivi di DPP4, che vengono somministrati per os in monoterapia o in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. Le proprietà farmacocinetiche e le vie di escrezione sono diverse per i diversi DPP4 inibitori, e questo implica, per alcuni di essi, la necessità di modificare il dosaggio. Sitagliptin, Vildagliptin e Alogliptin vengono eliminati principalmente dal rene, mentre per Saxagliptin il 50% viene metabolizzato a livello epatico. Linagliptin ha un'escrezione renale del 5%, mentre il rimanente viene escreto per via biliare. Per questo motivo il dosaggio dei DPP4 inibitori va ridotto nei pazienti con insufficienza renale, fatta eccezione per Linagliptin che viene utilizzata allo stesso dosaggio anche nei pazienti con insufficienza renale grave (CKD 4-5) e in dialisi (2). Gli effetti metabolici dei vari inibitori di DPP4 sono simili senza differenze in termini di efficacia. Gli inibitori di DPP4 riducono le escursioni glicemiche postprandiali di circa 3 mmol/L e le glicemie a digiuno di circa 1,0-1,5 mmol/l (3, 4) Una meta-analisi di 98 trials di durata superiore a 12 settimane ha evidenziato che gli inibitori di DPP4 sia in monoterapia che in associazione riducono l'HbA1c di 0,77% partendo da valori basali di 8,05% (5).

Questa categoria di farmaci non influenza il peso corporeo e ha un modesto effetto sulla pressione arteriosa, con un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza. In particolare, poiché stimolano la secrezione insulinica in modo glucosio-dipendente, l'utilizzo di inibitori di DPP4 si associa ad un rischio di ipoglicemia estremamente basso (6) (Figura 2).

Dal 2008 le agenzie regolatorie europee e americane richiedono la valutazione della sicurezza cardiovascolare per tutti i nuovi farmaci ipoglicemizzanti, attraverso trial clinici di non inferiorità che confron-

tano il principio attivo a placebo (7, 8). Sono stati condotti tre trial clinici con outcomes cardiovascolare con inibitori di DPP4 confrontati a placebo, che hanno dimostrato la non inferiorità di questi composti sull'endpoint cardiovascolare composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico acuto non fatale e stroke non fatale); tuttavia non si è evidenziato alcun effetto positivo sugli outcomes cardiovascolari (9-11). Per quanto riguarda il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, si è osservata una eterogeneità all'interno della classe: nessun effetto per sitagliptin, uno sbilanciamento numerico non statisticamente significativo per alogliptin ed un aumento statistica-

mente significativo per saxagliptin (9-11).

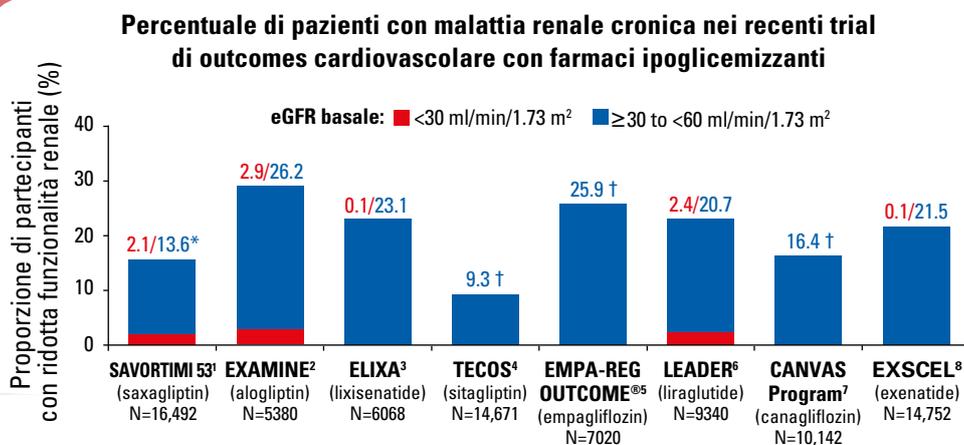
In una recente meta-analisi, che ha incluso questi 3 studi, il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco non è risultato aumentato rispetto al placebo (12); tuttavia, data l'eterogeneità dei trials considerati, l'approccio meta-analitico su questa tematica è di incerta validità.

Il diabete di tipo 2 è spesso complicato da malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o da malattia renale cronica. Ed è spesso associato ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco. L'aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è particolarmente presente in pazienti con malattia renale cronica o con scompenso cardiaco preesistente. Come precedentemente ricordato, gli inibitori di DPP4 hanno dimostrato non inferiorità rispetto all'outcome composito cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco con uno di questi farmaci (9-11). È importante sottolineare come i precedenti studi abbiano arruolato un numero limitato di pazienti con malattia renale cronica, soprattutto avanzata, che sono i pazienti a più elevato rischio di scompenso cardiaco (Figura 3).

Lo studio Carmelina ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ad elevatissimo rischio cardiorenale, dimostrando una non inferiorità rispetto a placebo sugli outcomes cardiovascolari, non superiorità e nessun effetto sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (13, 14).

Lo studio CARMELINA

Carmelina è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 27 paesi in tutto il mondo. Lo studio è stato concluso quando il numero prestabilito di pazienti (611)



*Patologia renale definita come eGFR <50 ml/min/1.73 m²

CVOT: trial con esito cardiovascolare; eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato; T2D: diabete di tipo 2

1. Scirica BM et al. *N Engl J Med* 2013;369:1317; 2. White WB et al. *N Engl J Med* 2013;369:1327; 3. Pfeffer MA et al. *N Engl J Med* 2015;373:2247;(Supplementary appendix); 4. Green JB et al. *N Engl J Med* 2015;373:232;(Supplementary appendix); 5. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117; 6. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311; 7. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834;(Supplementary appendix)

Fig. 3

ha avuto un evento cardiovascolare (3P-MACE: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, stroke non fatale) (13). I criteri di inclusione erano:

- 1) Diabete di tipo 2 con HbA1c di 6.5%-10.0%
- 2) Rischio cardiovascolare elevato, definito come storia di vasculopatia coronarica, stroke, vasculopatia periferica, micro o macroalbuminuria
- 3) Rischio renale elevato, definito come eGFR da 45 a 75 ml/min e UACR > 200 mg/g, o eGFR da 15 a 45 ml/min indipendentemente dall'UACR.

I pazienti con eGFR <15 ml/min o in trattamento dialitico venivano esclusi dallo studio.

I pazienti sono stati randomizzati e Linagliptin 5 mg o placebo fino alla conclusione dello studio, avvenuta quando è stato raggiunto il numero di eventi predefinito per valutare la non inferiorità sugli eventi cardiovascolari. L'end-point primario è stato il 3P MACE; l'end-point secondario un composito di insufficienza renale terminale (ESRD), riduzione dell'eGFR di almeno il 40% rispetto ai valori basali, morte da cause renali. Endpoint terziari sono stati: ospedalizzazione per scompenso cardiaco, mortalità per tutte le cause, endpoint composito microvascolare che comprendeva albuminuria, ESRD, morte da cause renali, riduzione dell'eGFR di almeno il 40% rispetto ai valori basali ed eventi oculari maggiori.

Sono stati randomizzati 6991 pazienti con caratteristiche cliniche sovrapponibile nel gruppo trattato con linagliptin e placebo; l'età media era di 66 anni, il 63% di sesso maschile, l'80% di razza bianca. La durata del diabete era di 15 anni, l'HbA1c

8.0%, body mass index 31 kg/m², pressione sistolica 140 mmHg, diastolica 78 mmHg, colesterolo LDL 92 mg/dl, HDL 44 mg/dl, trigliceridi 190 mg/dl (13). Il 57% dei pazienti randomizzati aveva malattia cardiovascolare, il 75% malattia renale cronica (definita come eGFR <60 ml/min e/o albuminuria >300 mg/g creatinina), il 33% aveva sia malattia cardiovascolare che renale (Figura 4).

Risultati

Il periodo medio di osservazione è stato 2,2 anni e la durata media del trattamento 1,9 anni.

Dopo 12 settimane di trattamento, la differenza media di HbA1c fra il gruppo trattato con linagliptin e placebo era -0,51%, con una

differenza complessiva durante tutto lo studio di -0,36%.

Questo miglior controllo glicemico non era associato ad un maggior rischio di ipoglicemia (19,9 per 100 persone per anno nel gruppo trattato con linagliptin rispetto a 20,2 per 100 persone per anno nel gruppo trattato con placebo). Inoltre vi era un più elevato uso di farmaci ipoglicemizzanti aggiuntivi nel gruppo trattato con placebo (HR 0,76, p<0.001); infine un numero inferiore di pazienti nel gruppo trattato con linagliptin iniziava o aumentava la dose di una preesistente terapia insulinica (HR 0,72, p<0.001). Non vi sono state modificazioni significative del peso corporeo, della pressione arteriosa e del profilo lipidico nei due gruppi. Il numero di eventi avversi, eventi avversi seri ed eventi avversi che portavano a sospensione del trattamento è risultato simile nei due gruppi di trattamento (13).

Outcomes cardiovascolari

L'outcome primario composito 3P MACE è avvenuto nel 12.4% dei pazienti randomizzati a linagliptin e nel 12,1% di quelli randomizzati a placebo (HR 1,02, p<0.001 per non inferiorità) soddisfacendo il criterio di non inferiorità. Il successivo test di superiorità è risultato non statisticamente significativo (p=0.74) (13) (Figura 5).

L'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che i risultati erano consistenti nei diversi sottogruppi, fatta eccezione per l'HbA1c (p=0.04 per interazione) e per l'uso di calcio antagonisti (p=0.04). Non si sono osservate differenze significative fra i due gruppi randomizzati nel rischio dei singoli componenti del 3P MACE. Inoltre non c'era una differenza significativa fra i due gruppi nell'incidenza di morte per tutte le cause

Figura A: Percentuale dei pazienti dello studio CARMELINA con malattia cardiovascolare, malattia renale cronica ed entrambe
Figura B: Caratteristiche renali dei pazienti dello studio CARMELINA.

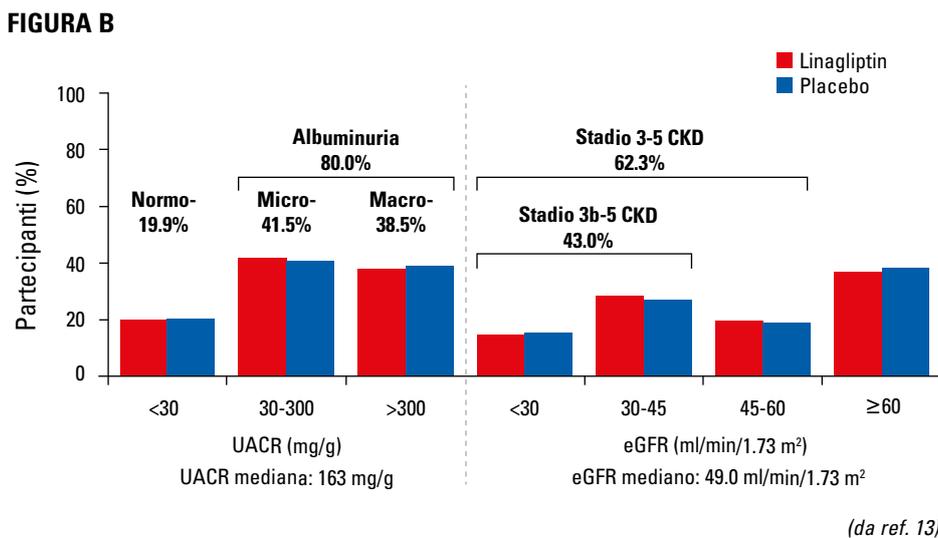
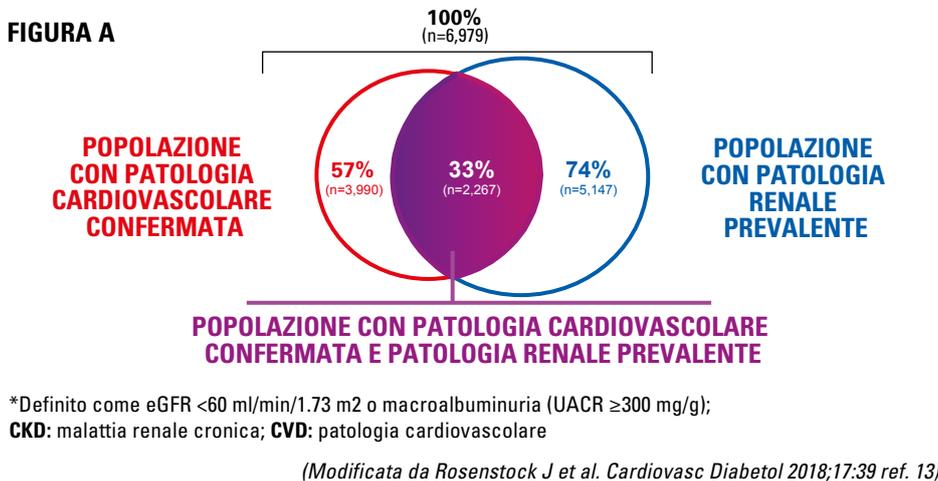


Fig. 4

Outcomes renali

Il rischio di sviluppare l'endpoint secondario (composito di insufficienza renale terminale (ESRD), riduzione dell'eGFR di almeno il 40% rispetto ai valori basali, morte da cause renali) non è risultato significativamente diverso nei due gruppi (p=0.62) (13) (Figura 5). Anche l'endpoint composito ESRD e morte da cause renali non differiva fra i due gruppi. (HR 0,87, p=0,24).

La progressione dell'albuminuria (intesa come passaggio dalla normoalbuminuria alla microalbuminuria o dalla microalbuminuria alla macroalbuminuria) era meno frequente nei pazienti in terapia con linagliptin rispetto a placebo (35,3% vs 38,5%, HR 0,86, p=0.003). Non vengono presentati dati relativamente all'andamento dell'eGFR nel corso dello studio. Anche l'endpoint microvascolare composito (comprendente eventi renali e oculari) risultava significativamente meno frequente nei pazienti in terapia con linagliptin (13).

Conclusioni

Lo studio CARMELINA, che ha randomizzato pazienti con diabete di tipo 2 con rischio cardiovascolare molto elevato e con un elevata prevalenza di malattia renale cro-

nica, ha dimostrato la non inferiorità di linagliptin rispetto a placebo per l'endpoint primario cardiovascolare e non ha dimostrato superiorità. Inoltre, non si è osservato beneficio di linagliptin rispetto a placebo sull'endpoint secondario renale. È importante sottolineare come i pazienti con malattia renale cronica avanzata siano stati esclusi dai precedenti trials di outcome cardiovascolare con farmaci ipoglicemizzanti; pertanto le informazioni in questa tipologia di pazienti sono estremamente limitate.

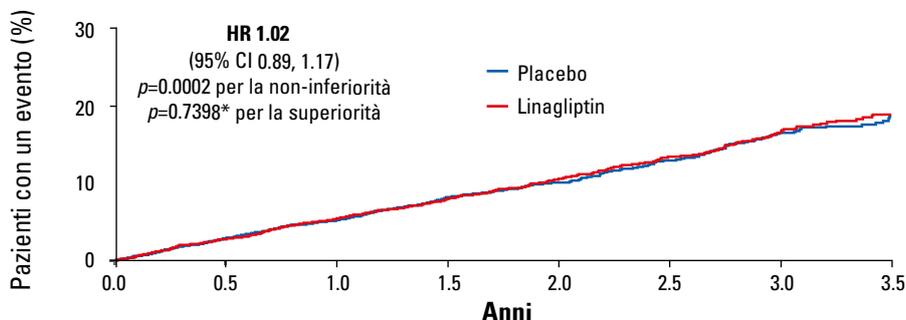
Nello studio CARMELINA, al contrario, il 74% dei pazienti aveva malattia renale cronica, il 43% con eGFR <45 ml/min e il 15,2% con eGFR <30 ml/min (13). L'elevato numero di eventi cardiovascolari dimostra come questo trial abbia arruolato una delle coorti di

È importante sottolineare come l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco sia avvenuta nel 6,0% dei pazienti randomizzati a linagliptin e nel 6,5% di quelli randomizzati a placebo, senza alcuna differenza significativa fra i due gruppi (HR 0,90, p=0.26). L'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era molto variabile nei diversi sottogruppi. Tuttavia fra il sottogruppo di pazienti con o senza storia di scompenso cardiaco al basale non c'erano differenze significative fra i due gruppi di trattamento (13, 14).

Il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era di 2,7 volte più elevata nei pazienti con malattia renale cronica e 4,2 volte più elevata in quelli con eGFR<30 ml/min al basale, senza differenze significative fra i due gruppi di trattamento (13, 14).

È importante sottolineare come l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco sia avvenuta nel 6,0% dei pazienti randomizzati a linagliptin e nel 6,5% di quelli randomizzati a placebo, senza alcuna differenza significativa fra i due gruppi (HR 0,90, p=0.26). L'incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era molto variabile nei diversi sottogruppi. Tuttavia fra il sottogruppo di pazienti con o senza storia di scompenso cardiaco al basale non c'erano differenze significative fra i due gruppi di trattamento (13, 14).

Outcome primario (3P MACE) e secondario (renale) nello studio CARMELINA



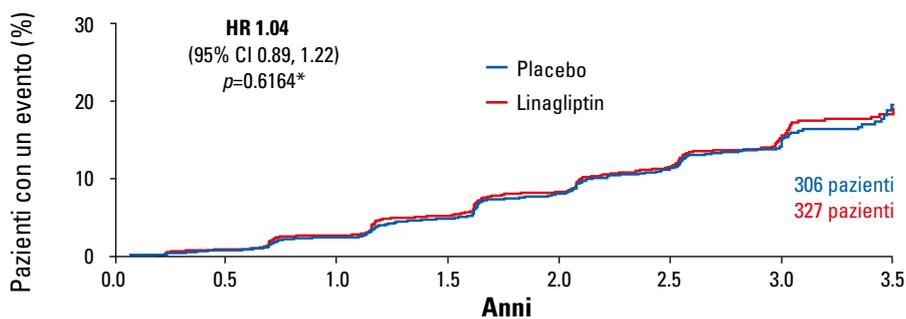
Numero di pazienti

Placebo (n)	3,485	3,353	3,243	2,625	1,931	1,285	758	251
Linagliptin (n)	3,494	3,373	3,254	2,634	1,972	1,306	778	269

Linagliptin tasso di eventi per anno 5.77/100 Placebo tasso di eventi per anno 5.63/100

In trattamento, stima di Kaplan-Meier. Hazard ration e CI 95% basati sul modello di regressione di Cox in termini di gruppo di trattamento (p = 0,7398) e di regione (p = 0,7878); *Due lati

3P-MACE: bilaterale, eventi avversi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale)



Numero di pazienti

Placebo (n)	3,485	3,213	2,995	2,298	1,608	1,005	496	103
Linagliptin (n)	3,494	3,227	3,018	2,345	1,675	1,040	518	109

Linagliptin tasso di eventi per anno 4.89/100 Placebo tasso di eventi per anno 4.66/100

In trattamento, stima di Kaplan-Meier. Hazard ration e CI 95% basati sul modello di regressione di Cox in termini di gruppo di trattamento (p=0.6164) e di regione (p<0.0001) *Due lati

eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato; **ESKD:** malattia renale all'ultimo stadio

(Modificata da Boehringer Ingelheim. Data on file. 2018 da ref. 13)

Fig. 5

pazienti a più elevato rischio cardiovascolare fra quelle studiate finora in trial di outcomes cardiovascolare con ipoglicemizzanti, ed in particolare con inibitori DPP4. Questo sottolinea l'importante ruolo della malattia renale cronica nell'aumentare il rischio cardiovascolare. Lo studio non ha dimostrato un beneficio di linagliptin sull'endpoint composito renale; tuttavia è stato documentato un effetto positivo di linagliptin sulla progressione dell'albuminuria (13); questo risultato conferma quanto precedentemente osservato con linagliptin ed altri inibitori di DPP4 (15-17).

Questo effetto sull'albuminuria è probabilmente indipendente dal miglioramento del controllo glicemico che si osservava in questi studi. Va sottolineato come, in questi pazienti con insufficienza renale, anche avanzata, la terapia con linagliptin abbia un ottimo profilo di sicurezza, sia cardiovascolare che renale.

A questo proposito, il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco era sovrapponibile nei pazienti randomizzati a linagliptin e placebo. Va ricordato l'elevato rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in questa coorte di pazienti, di cui il 26,8% con anamnesi positiva per ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (13, 14). Questi risultati suggeriscono la possibilità di un'eterogeneità degli inibitori di DPP4 per quanto riguarda il rischio di scompenso cardiaco: nessun effetto con sitagliptin e linagliptin, uno sbilanciamento numerico non significativo con alogliptin, un aumento significativo con saxagliptin. I meccanismi alla base di questa eterogeneità non sono noti, ma certamente questi composti differiscono nella struttura molecolare. È improbabile che differenze nelle coorti di pazienti studiate siano responsabili di queste differenze. Nello studio CARMELINA l'incidenza annuale di ospedalizzazione per scompenso era del 3%, mentre nei precedenti studi cardiovascolari con inibitori di DPP4 era del 1-2%. La neutralità di linagliptin sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in questa popolazione ad elevatissimo rischio cardiovascolare rassicura sulla sicurezza di linagliptin su questo outcome.

In conclusione lo studio CARMELINA ha arricchito le nostre conoscenze sulla sicurezza cardiovascolare e renale degli inibitori di DPP4, dimostrando che linagliptin non influenza gli eventi cardiovascolari maggiori né gli eventi renali e non aumenta il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti ad elevatissimo rischio cardiorenale.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*;41:2669–2701, 2018
2. Deacon, C. F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes. Metab.* 13: 7–18, 2011.
3. Bailey, C. J. in *International Textbook of Diabetes Mellitus 4th edn* Ch 47 (eds DeFronzo, R.A., Ferrannini, E, Alberti, KG, Zimmet, P) (John Wiley & Sons Ltd., 2015.
4. Craddy, P., Palin, H. J. & Johnson, K. I. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther.* 5: 1–41, 2014.
5. Esposito, K. et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open* 5, e005892 (2015).
6. Mearns ES1, Sobieraj DM1, White CM1, Saulsberry WJ1, Kohn CG2, Doleh Y3, Zaccaro E3, Coleman CI1. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PLoS One.* Apr 28;10(4):e0125879 2015
7. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus—Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Accessed August 31, 2018.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or prevention of Diabetes Mellitus. London, England: European Medicines Agency; 2012. https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf. Accessed August 31, 2018.
9. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 369(14):1317-1326, 2013.
10. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 369(14):1327-1335, 2013.
11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 373(3):232-242, 2015.
12. McGuire DK1, Van de Werf F2, Armstrong PW3, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 1;1(2):126-35, 2016
13. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. 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.* 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269.
14. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure outcomes in participants with type 2 diabetes at high CV and renal risk in CARMELINA. *Circulation.* doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352, published online November 11, 2018
15. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care.* 236(11):3460-3468, 2013.
16. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on kidney function and respective cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: outcomes from TECOS. *Diabetes Care.* 39(12):2304-2310, 2016.
17. Mosenson O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care.* 40(1):69-76, 2017.

Terapia di combinazione DPP4-i/SGLT2-i

Gianluca Perseghin

*Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Policlinico di Monza;
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca*

Potenziati vantaggi della terapia di combinazione

La terapia di combinazione con l'utilizzo di più farmaci costituisce il cardine di diverse patologie cronico-degenerative quali l'ipertensione, le dislipidemie, l'obesità e il diabete. I vantaggi che derivano da questo approccio in ambito diabetologico sono relativi alla possibilità di:

- 1) raggiungere obiettivi terapeutici più ambiziosi in termini di compenso glicemico con una maggiore riduzione della Hb glicata
- 2) ottenere effetti favorevoli su parametri extra-glicemici quali la pressione arteriosa, la dislipidemia, il peso corporeo.
- 3) modulare in senso favorevole bio-marcatore intermedi di complicanze, come la microalbuminuria o l'ipoglicemia.
- 4) rendere meno complesso il trattamento della malattia, ottenendo ad esempio la riduzione della dose quotidiana di insulina.
- 5) favorire l'aderenza del paziente alla terapia, semplificando lo schema terapeutico e riducendo il numero delle somministrazioni, quando questo schema coincide con l'utilizzo di una associazione pre-costituita in una unica somministrazione.
- 6) da ultimo, e solo più recentemente con l'avvento delle terapie più innovative che hanno la capacità di migliorare la prognosi cardiovascolare e la progressione della malattia renale, la terapia di combinazione potrebbe determinare un effetto additivo e/o complementare nella prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle complicanze del diabete.

I suggerimenti delle linee guida

Gli Standard di Cura AMD-SID e la Consensus Statement ADA EASD nelle loro edizioni del 2018 (1, 2) confermano la metformina (MET) come farmaco di prima scelta per tutti i pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 (T2DM), nei quali non sia controindicata o non tollerata. Entrambi i documenti suggeriscono di aggiungere un secondo ed eventualmente un terzo farmaco se il controllo glicemico non dovesse rimanere soddisfacente. In questo schema il secondo farmaco non può più appartenere ad una qualsiasi delle altre classi terapeutiche a disposizione come era stato raccomandato nella precedente edizione del 2016 (3): Sulfoniluree (SU); Glinidi; Acarbose; GLP1 antagonisti; SGLT2 inibitori (SGLT2-i); DPP4 inibitori (DPP4-i); insulina. La raccomandazione del farmaco da associare a MET viene limitata a un DPP4-i per la provata sicurezza cardio-vascolare e favorevole profilo di tolleranza

oppure a Pioglitazone, SGLT2-i o un GLP1-RA per la loro dimostrata capacità di ridurre il rischio cardiovascolare e di rallentare la progressione della malattia renale in particolare nei pazienti in prevenzione cardiovascolare terziaria (1, 2). Il terzo farmaco, appartenente ad una delle classi non utilizzate nel precedente passaggio, viene aggiunto in caso di persistente mancato controllo glicemico e la scelta dovrà basarsi sul giudizio del diabetologo guidato da fattori quali la complessità del quadro clinico, la massa corporea, il rischio di ipoglicemia, il profilo di tolleranza e anche i costi (1, 2). Gli Standard Italiani si distinguono perché aprono formalmente per la prima volta alla possibilità di poter introdurre simultaneamente una duplice terapia in aggiunta alla MET in caso di suo fallimento, ipotizzando di poter eseguire il passaggio diretto dalla mono-terapia alla triplice terapia. La possibilità di poter impiegare una associazione preconstituita DPP4-i/SGLT2-i permetterà al diabetologo di sfruttare nuovi potenziali terapeutici al momento inesplorati nella comune pratica clinica.

Il razionale della terapia di associazione DPP4-i/SGLT2-i

La possibilità di attuare terapie di associazione con i farmaci cosiddetti innovativi permette di pensare ad approcci alternativi nell'impiego dei farmaci anti-iper-glicemici. In particolare la possibilità sopra anticipata che in un paziente non controllato con sola MET invece di aggiungere in sequenza altri farmaci, si possa instaurare precocemente una triplice-terapia introducendo una terapia di combinazione preconstituita ha una sua indicazione strettamente clinica. L'utilità di un simile approccio intensivo alla terapia del T2DM è infatti stata documentata da Puntakhee et al (4), che grazie ad una analisi retrospettiva generata dai dati dello studio ACCORD ha evidenziato che la precoce intensificazione della terapia aveva permesso di migliorare il controllo glicemico in quei pazienti che, terminato lo studio, non erano più esattamente a target terapeutico dal punto di vista glicemico. Nella stessa pubblicazione è stato osservato, inoltre, che l'efficacia dell'intensificazione del trattamento è stata tanto più alta quanto più basso era il livello di Hb glicata di partenza, permettendo anche il raggiungimento di obiettivi ambiziosi, nel caso specifico Hb glicata < 6,5%.

Dal punto di vista fisiopatologico il razionale della terapia di associazione DPP4-i e SGLT2-i (estemporanea o preconstituita) è

altrettanto robusto. Mentre i DPP4-i devono la loro azione principale alla stimolazione glucosio dipendente della secrezione insulinica, gli SGLT2-i migliorano il controllo glicemico prevalentemente a seguito della loro azione glicosurica con riduzione della gluco-tossicità, che in entrambi i casi determina un miglioramento della funzione β -cellulare. Ferrannini et al. (5) hanno riportato che la somministrazione di SGLT2-i aumenta stabilmente l'escrezione di glucosio, in media 50-80 g/die. Peraltro l'azione di inibizione della produzione di glucagone determinata dai DPP4-i potrebbe minimizzare la descritta associazione che può esistere tra l'assunzione di un SGLT2-i e aumentati livelli di glucagone in circolo capaci di indurre un aumento della produzione endogena di glucosio (5, 6).

Dal punto di vista relativo al controllo glicemico sia DPP4-i che SGLT2-i possono determinare una significativa riduzione della Hb glicata agendo entrambe sulla glicemia a digiuno e post-prandiale, con un rischio basso di poter sviluppare ipoglicemia.

Mentre i DPP4-i possono avere la capacità di ridurre l'infiammazione sistemica di basso grado, gli SGLT2-i possono garantire un effetto vantaggioso sia sul peso corporeo che la pressione arteriosa, nonché determinare un effetto uricosurico.

Da ultimo, se da un lato i DPP4-i garantiscono sicurezza cardiovascolare (7-9) anche nella popolazione di pazienti con compromissione della funzione renale (10), gli SGLT2-i hanno documentato effetti di protezione cardiovascolare in prevenzione terziaria (11, 12) con azione più evidente sul rischio di scompenso cardiaco (13) nonché capacità di ridurre la progressione di malattia renale sia in prevenzione primaria (13) che terziaria (12, 14).

In merito all'associazione preconstituita di DPP4-i e SGLT2-i esistono dati in letteratura su Empagliflozin (EMPA) + Linagliptin (LINA) e Dapagliflozin (DAPA) + Saxagliptin (SAXA). Non è disponibile, infatti, un'associazione preconstituita di Canagliflozin (CANA) e DPP4-i, mentre i dati disponibili sull'associazione estemporanea di tali principi attivi si riferiscono a popolazioni orientali. I dati disponibili relativi alla simultanea somministrazione di DPP4-i e SGLT2-i confermano che questa strategia non sembra determinare una significativa variazione della farmacocinetica dei due principi attivi rispetto alla somministrazione del singolo principio attivo, come documentato in relazione a EMPA e LINA (15).

Un'ipotesi suggestiva: l'efficacia terapeutica dei due farmaci è additiva?

L'impiego della terapia di combinazione in pazienti non adeguatamente controllati con la sola MET è stato valutato in due RCTS. Rosenstock et al. (16) hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta della sola DAPA, della sola SAXA o di DAPA+SAXA in combinazione in pazienti non controllati con sola MET. Si trattava di pazienti in compenso particolarmente mediocri, con livelli di Hb glicata al basale del 9%. La tradizionale associazione della sola SAXA a

MET ha permesso di ridurre la concentrazioni di HbA1c di 1 punto percentuale, e all'incirca la stessa riduzione si è ottenuta associando alla MET la sola DAPA. Quando il paziente trattato con MET riceveva l'associazione DAPA+SAXA, i livelli di Hb glicata risultavano prossimi a 7%, ossia circa due punti percentuali in meno del valore di partenza. In questo studio è da enfatizzare il fatto che la percentuale di pazienti che arrivavano ai valori obiettivo di HbA1c era vicina al 65% nel sotto-gruppo che aveva valori di Hb glicata < all'8% al basale.

DeFronzo et al (17) hanno affrontato lo stesso quesito valutando l'efficacia terapeutica dell'associazione preconstituita EMPA+LINA in pazienti non controllati con MET, con valori di Hb glicata basali di circa 8%, quindi una popolazione di studio più vicina a quanto comunemente si osserva nella pratica clinica. Lo studio ha confrontato LINA 5 mg; EMPA 10 mg; EMPA 25 mg vs l'associazione EMPA+LINA. L'aggiunta della sola LINA o EMPA alla MET ha comportato riduzioni simili di HbA1c, mentre l'aggiunta dell'associazione EMPA+LINA ha determinato una riduzione di Hb glicata maggiore confermando la tendenza a determinare un effetto additivo di EMPA+LINA; ancora una volta il dato importante è risultato essere la percentuale di pazienti che riescono a raggiungere l'obiettivo terapeutico di Hb glicata < 7%, anche quando i valori di Hb glicata basali sono più prossimi all'8%.

L'uso della terapia di combinazione risulta quindi essere vantaggioso, non solo in termini di riduzione media della Hb glicata, ma soprattutto anche in termini di numero/percentuale di pazienti che raggiungono obiettivo terapeutico pre-specificato, infatti indipendentemente dal livello iniziale di Hb glicata, la triplice terapia ha permesso di quasi raddoppiare la percentuale di pazienti che raggiungono l'obiettivo glicemico con la simultanea osservazione del calo ponderale, garantito dalla presenza nello schema terapeutico dell'SGLT2-i.

A supporto dell'effetto additivo esiste anche l'osservazione che la terapia di combinazione è efficace a prescindere dalla terapia di background. Esistono infatti studi nei quali la terapia di background poteva essere rappresentata da LINA+MET a cui è stata aggiunta EMPA (18), oppure LINA a EMPA (10 o 25 mg) + MET (19), DAPA a SAXA+MET (20) e da ultimo SAXA a DAPA+MET (21). L'efficacia terapeutica era documentata da un effetto sulla glicemia a digiuno, in linea con quanto osservato in termini di riduzione della Hb glicata.

Una terza prova a supporto dell'effetto anti-iperglicemico additivo della terapia di associazione SGLT2-i/DPP4-i è relativa ad un set di dati in cui l'associazione SGLT2-i + DPP4-i veniva inserita in pazienti naive, mai trattati con MET, e quindi direttamente come primo approccio terapeutico. Tra gli studi che hanno impiegato una terapia di associazione senza MET, quello di Lewin et al. (22) ha mostrato che la terapia iniziale con l'associazione EMPA (10 o 25 mg) + LINA (5 mg) in pazienti mai trattati con MET ha porta-

to ad una riduzione della Hb glicata superiore a LINA (5 mg) o EMPA (10 o 25 mg) in mono-terapia. Si può supporre quindi che l'uso di una terapia di associazione possa essere utile nell'evitare ritardi nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico pre-stabilito, in relazione sia ad aspetti infrastrutturali (accesso alle visite, terapie e relativo timing), sia per la rinuncia all'approccio tradizionale del "un passo alla volta". Si potrebbe quindi ipotizzare di poter ottenere un risultato terapeutico migliore rispetto alla stessa MET da sola. Al momento non sono disponibili dati di confronto diretto con MET; si dovrà attendere la conclusione dello studio VERIFY12 (23).

Dal punto di vista meccanicistico sono stati recentemente riportati i dati di RCTs nei quali la terapia di combinazione con SGLT2-i e DPP4-i è stata somministrata in modo sequenziale a pazienti che sono andati incontro al fallimento terapeutico in sola MET. Questi studi in modo consistente suggeriscono che l'effetto dell'associazione è più spiccato sulla glicemia post-prandiale, probabilmente per gli effetti complementari che i due farmaci hanno sia sulla α - che β -cellula (24, 25).

Effetti della terapia combinata sul profilo di tolleranza e rischio di effetti collaterali

Gli studi con l'associazione SGLT2-i+DPP4-i sopra descritti non hanno mostrato alcuna differenza di effetti collaterali rispetto alle terapie di background (26, 27) e come è stato recentemente revisionato da Gallwitz B (28) che ha preso in considerazione tutti gli studi di combinazione LINA + EMPA, si è concluso che l'associazione potrebbe essere favorevole proprio per quei pazienti nei quali si vuole ottenere una riduzione del peso, della pressione arteriosa e del rischio cardiovascolare senza incorrere in un aumentato rischio di ipoglicemia. In merito alla sicurezza l'associazione DPP4-i/SGLT2-i non ha presentato particolari Eventi Avversi Seri (SEA) nel corso degli studi sopra descritti ma è molto interessante osservare che la frequenza delle infezioni genitali presente nei pazienti allocati a Dapagliflozin o Empagliflozin si riduceva marcatamente nei pazienti allocati alla terapia di combinazione, come a suggerire un effetto di protezione del DPP4-i quando usato insieme all'SGLT 2-i. L'osservazione è stata confermata proprio dagli studi nei quali la terapia di combinazione è stata proposta in sequenza temporale e le infezioni genitali sono rimaste più elevate solo quando l'SGLT2-i è stato sequenzialmente aggiunto on top alla terapia metformina/DPP4-i (27, 29, 30). Al momento è difficile ipotizzare il meccanismo per mezzo del quale l'associazione determinerebbe questo effetto benefico; tra questi non si può escludere che il livello più basso di Hb glicata garantito dalla terapia di combinazione possa determinare un rischio più basso di infezione, come non si può escludere che l'effetto di inibizione della DPP4 nel paziente ma anche nei miceti possa indurre effetti deleteri per i miceti stessi.

L'associazione preconstituita garantisce una maggiore aderenza alla terapia e persistenza dell'effetto?

Sebbene non ci siano dati specifici, è ragionevole pensare, che come per altri tipi di terapie (anti-ipertensiva in particolare), l'associazione preconstituita possa risultare in una migliore aderenza alla terapia.

I dati a lungo termine necessari per stabilire la persistenza dell'effetto terapeutico sono ancora insufficienti. Il dato che ha esplorato per un periodo più prolungato gli effetti della terapia di associazione è probabilmente quello della terapia EMPA+LINA fino a 52 settimane di somministrazione (17) quindi una risposta soddisfacente a questa domanda richiede la disponibilità di ulteriori dati.

La terapia di associazione potrebbe determinare un vantaggio nella prevenzione delle malattie cardiovascolari e renali?

Negli studi di safety cardiovascolare prodotti con SGLT2-i in pazienti in prevenzione cardiovascolare terziaria EMPAREG OUTCOME (la totalità dei pazienti) e CANVAS (i due terzi dei pazienti) (11, 12) è stata osservata una riduzione della velocità di comparsa dell'end-point cardiovascolare primario composto costituito dalla morte cardiovascolare ed infarto e ictus non fatale rispetto a PLB. Nello studio DECLARE (13) dove la popolazione era costituita largamente da pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria l'end-point primario cardiovascolare non è stato raggiunto, ma è stata osservata la stessa chiara evidenza di riduzione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (end-point co-primario) osservata nei due RCTs precedenti, orientando e confermando l'utilizzo di questa terapia in pazienti dove il quadro clinico è caratterizzato dall'insufficienza cardiaca (2).

Inoltre tutti e tre i RCTs hanno documentato una consistente riduzione dell'end-point secondario renale pre-specificato, promettendo per i futuri studi disegnati ad hoc (lo studio CREDENCE con end-point primario renale con Canagliflozin, non ancora pubblicato è stato recentemente interrotto per il beneficio osservato nei pazienti allocati nel gruppo di trattamento) di confermare un'importante azione di rallentamento della progressione della malattia renale.

La safety cardiovascolare associata all'uso dei DPP4-i è stata documentata negli studi di non-inferiorità rispetto a PLB, mentre una superiorità su end-point prespecificati non è stata raggiunta con Saxagliptin, Alogliptin, Sitagliptin e Linagliptin (7-10).

In relazione agli effetti di nefroprotezione, un'analisi post hoc dello studio Savor-TIMI relativa alla Saxagliptin ha documentato un effetto positivo sulla escrezione urinaria di albumina (31), mentre un end-point renale esplorativo dello studio Carmelina ha documentato una riduzione della progressione dell'albuminuria con Linagliptin (10).

Attualmente è difficile immaginare se questi effetti cardiovascolari e renali generati singolarmente da un SGLT2-i o un DPP4-i possano essere amplificati nella terapia di combinazione o al contrario attenuarsi o ancora rimanere intatti. Attualmente la domanda resta senza risposta sino a quando non disporremo di dati sperimentali e soprattutto clinici più robusti. Molti dati di rilevanza scientifica e di importanza pratica per il benessere dei pazienti potrebbero essere ricavati da studi osservazionali di real-life, che il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con la sua diffusione capillare potrebbe senz'altro realizzare. Purtroppo, per quanto riguarda il nostro Paese, la non-rimborsabilità di questi farmaci impedisce una valutazione osservazionale che fornirebbe dati di grande importanza scientifica con ricadute immediate nella terapia dei pazienti.

Conclusioni

È noto da tempo che riuscire a garantire sin dall'inizio e in tempi rapidi un ottimale controllo del compenso glicemico potrebbe tradursi in una maggiore persistenza dell'efficacia terapeutica rispetto all'approccio tradizionale dell'inserimento step-wise dei farmaci anti-iperglicemici. L'associazione preconstituita DPP4-i/SGLT2-i risponde bene a questo bisogno terapeutico perché ha documentato in modo consistente un effetto vicino alla additività soprattutto per valori basali di Hb glicata più elevati, e quando

l'effetto additivo viene considerato in riferimento alla percentuale di pazienti che raggiunge l'obiettivo terapeutico. Questo effetto sul compenso glicemico è ottenuto grazie ai diversi meccanismi d'azione delle due classi di farmaci che sono diversi e complementari e che in ultima analisi determinano probabilmente non solo un miglioramento della funzione beta-cellulare, ma anche alfa-cellulare. L'associazione terapeutica non aumenta in modo clinicamente rilevante il rischio di ipoglicemia che si mantiene molto basso, e il profilo di sicurezza delle due classi di farmaci utilizzati singolarmente, non viene modificato dalla combinazione. Al contrario si osserva un interessante effetto, ancora da chiarire, di riduzione del rischio di infezioni genitali determinate dall'SGLT2-i che si attenua nella terapia di associazione con DPP4-i.

Da ultimo, se la sicurezza cardiovascolare o gli effetti di protezione cardiovascolare e renale documentati dai grandi RCTs di sicurezza cardiovascolare negli ultimi anni con queste due classi di farmaci potranno amplificarsi, rimanere tali o attenuarsi, rimane ancora a chiarire con studi specifici, anche se il più marcato effetto anti-iperglicemico e il più largo numero di pazienti che possono raggiungere gli obiettivi terapeutici grazie alla combinazione DPP4-i/SGLT2-i rispetto all'uso isolato di uno dei due, costituisce un'evidenza a supporto di una potenziale maggior efficacia di prevenzione della complicanze micro- e macro-vascolari del diabete.

BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018; www.standarditaliani.it
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
3. Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2016; www.standarditaliani.it
4. Punthakee Z, Miller ME, Simmons DL, et al. Durable change in glycaemic control following intensive management of type 2 diabetes in the ACCORD clinical trial. *Diabetologia*. 2014;57(10):2030-2037.
5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014;124: 499-508.
6. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest* 2014; 124: 509-514
7. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
8. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335.
9. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232-242.
10. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al Carmelina Investigators. 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*. 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269. [Epub ahead of print]
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2117-2128.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657
13. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al DECLARE-TIMI 58 Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334
15. Friedrich C, Metzmann K, Rose P, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Empagliflozin and Linagliptin After Coadministration in Healthy Male Volunteers. *Clin Ther*. 2013;35(1):A33-A42
16. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual Add-on Therapy in Type 2 Diabetes Poorly Controlled With Metformin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Trial of Saxagliptin Plus Dapagliflozin Addition Versus Single Addition of Saxagliptin or Dapagliflozin to Metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38: 376-383.
17. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38: 384-393
18. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(2):201-209

19. Tinahones FJ, Gallwitz B, Nordaby M, et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):266-274
20. Mathieu C, Herrera Marmolejo M, González González JG, et al. Efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2016; 18: 1134-1137.
21. Matthaehi S, Aggarwal N, Garcia-Hernandez P, et al. One-year efficacy and safety of saxagliptin add-on in patients receiving dapagliflozin and metformin. *Diabetes, Obes Metab*. 2016; 18: 1128-1133
22. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 394-402.
23. Del Prato S, Foley JE, Kothny W, et al Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy-the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med*. 2014; 31: 1178-1184
24. Forst T, Falk A, Andersen G et al. Effects on β - and α -cell function of sequentially adding empagliflozin and linagliptin to therapy in people with type 2 diabetes previously receiving metformin: An exploratory mechanistic study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 489-495
25. Forst T, Alghdhan MK, Fischer A et al Sequential Treatment Escalation with Dapagliflozin and Saxagliptin Improves Beta Cell Function in Type 2 Diabetic Patients on Previous Metformin Treatment: An Exploratory Mechanistic Study. *Horm Metab Res* 2018; 50: 403-407
26. DeFronzo RA, Lee C, Kohler S. Safety and Tolerability of Combinations of Empagliflozin and Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Data from Two Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2018; 35: 1009-1022
27. Del Prato S, Rosenstock J, Garcia-Sanchez R, et al Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: Post-hoc analysis of concomitant add-on versus sequential add-on to metformin and of triple versus dual therapy with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1542-1546
28. Gallwitz B. A safety evaluation of empagliflozin plus linagliptin for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 1399-1405
29. Mathieu C, Ranetti AE, Li D et al Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Triple Therapy With Dapagliflozin Add-on to Saxagliptin Plus Metformin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 2009-17
30. Matthaehi S, Catrinou D, Celi ski A et al Randomized, Double-Blind Trial of Triple Therapy With Saxagliptin Add-on to Dapagliflozin Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 2018-2024
31. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 69-76

DPP4 inibitori nell'anziano

Anna Maria Dalise, Giuseppe Paolisso

*Dipartimento di Scienze medico chirurgiche avanzate
Università degli Studi della Campania – Luigi Vanvitelli*

Il diabete mellito di tipo 2 è una malattia cronica diffusa in tutto il mondo. Secondo i dati dell'International Diabetes Federation, attualmente il 19% della popolazione mondiale anziana è affetta da diabete mellito e si stima che nei prossimi trent'anni la sua prevalenza raddoppierà, in rapporto all'aumento stimato del numero degli anziani (1).

In Italia, la prevalenza di diabete mellito di tipo 2 negli anziani riflette quella del resto del mondo, rappresentando una patologia presente nel 18% della popolazione. Nell'ultimo decennio nel nostro Paese, la mortalità per questa patologia cronica si è ridotta di oltre il 20% in tutte le classi di età, e ciò è molto importante se consideriamo che secondo gli ultimi dati pubblicati nel 2018 dall'Osservatorio ARNO, riguardanti la popolazione over 65, il diabete rappresenta, dopo ipertensione e dislipidemia la terza patologia cronica maggiormente diffusa in Italia (2).

Il diabete mellito rappresenta uno tra i maggiori fattori di rischio cardiovascolare, aumenta infatti l'incidenza di infarto del miocardio e ictus cerebri, tanto che sono proprio questi eventi la principale causa di mortalità tra le persone affette, in particolare tra i più anziani.

Negli anziani l'approccio terapeutico al diabete risulta essere più complesso rispetto all'adulto, poiché i pazienti in questa fascia d'età hanno un profilo clinico e funzionale eterogeneo: possono essere soggetti a declino funzionale e/o cognitivo, a multicomorbidità e possono dover assumere più di cinque farmaci (polifarmacoterapia), aumentando così il rischio di reazioni avverse (3).

In considerazione dei diversi fattori di rischio sopra citati, l'approccio terapeutico e gli obiettivi glicemici in questa popolazione dovrebbero essere personalizzati sul malato, così come decretato dai maggiori board scientifici internazionali.

È raccomandabile che un over sessantacinquenne, diabetico ed in buona salute, con un'aspettativa di vita di almeno dieci anni, attivo da un punto di vista funzionale e cognitivamente integro, dovrebbe essere inquadrato e trattato come un paziente diabetico adulto. In una diversa prospettiva bisognerà ragionare, invece, per trattare gli anziani fragili, affetti da multi comorbidità, colpiti da demenza e quindi con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita (4). In questo management decisionale, l'emoglobina glicata (HbA1c) rimane il parametro principale da seguire per la corretta gestione del trattamento (5), in virtù della stretta relazione fra questo valore,

che esprime il controllo glicemico del paziente e lo sviluppo di complicanze micro e macroangiopatiche.

Per gli obiettivi di controllo glicemico da seguire, l'American Diabetes Association (6), divide gli anziani in 3 sotto-categorie:

- stato in salute (dove coesistono poche patologia croniche ed uno stato funzionale e cognitivo illeso) con un obiettivo di emoglobina glicata del 7,5% (58 mmol / mol);
- complesso (più malattie croniche o un peggioramento dello stato funzionale e/o cognitivo) con un obiettivo di emoglobina glicata del 8,0% (64 mmol / mol);
- severo (condizioni cliniche o funzionali o cognitive scadute) con un obiettivo di emoglobina glicata < 8,5% (69 mmol / mol);

Gli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito 2018 (7), sono meno schematici, identificano solo due sottocategorie: anziani autosufficienti con buona prospettiva di vita, da trattare quindi come un adulto diabetico (HbA1c < 7-7.5%) e gli anziani fragili da gestire con target meno serrati (HbA1c 7.5-8.0%).

Gli obiettivi del trattamento ipoglicemizzante nel paziente anziano devono essere quelli di:

- evitare le complicanze acute;
- ridurre l'incidenza di complicanze micro e macrovascolari del diabete e, in ultima istanza, la mortalità minimizzando al massimo il rischio di ipoglicemie.

L'ipoglicemia nel paziente anziano è una complicanza frequente e pericolosa perché comporta gravi complicanze (cadute e fratture, eventi cardiovascolari e morte), rendendo l'elusione dell'ipoglicemia un obiettivo critico del trattamento.

Nei pazienti più anziani, in particolare nei pazienti fragili o con severo declino cognitivo, il vantaggio di evitare un'ipoglicemia supera il beneficio della riduzione delle potenziali complicanze microvascolari, attraverso un rigoroso controllo glicemico (8).

Considerati i maggiori rischi di ipoglicemia, alcuni farmaci come l'insulina e le sulfaniluree dovrebbero essere utilizzati con attenzione in questa popolazione.

Le incretine, meglio conosciute come peptide inibitorio gastrico (GIP) e peptide glucagone-simile 1 (GLP-1), sono ormoni peptidici prodotti nel tratto gastrointestinale (GI) e secreti dopo l'ingestione di cibo. GIP e GLP-1 risultano essere bassi a digiuno e aumentano rapidamente dopo l'ingestione di nutrienti orali, promuovendo la secrezione di insulina in risposta al pasto (effetto incretinico) (9);

questi ormoni hanno emivita plasmatica breve perché sono rapidamente degradati dall'enzima dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) (10) (Fig.1 e Tab. 1).

I farmaci inibitori del dipeptidil-peptidasi 4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) riducono la degradazione di GLP-1 e GIP, stimolando così la secrezione di insulina e inibendo quella del glucagone in maniera glucosio-dipendente.

La metformina è il farmaco di prima scelta anche nella popolazione over 65 anni (11), ma il suo uso è limitato dalla presenza di effetti collaterali gastrointestinali, perdita di peso e ridotta funzionalità renale nella popolazione anziana.

Le gliptine possono migliorare la sensibilità all'insulina nei distretti periferici (12) e possono essere particolarmente appropriate in associazione o come seconda scelta alla metformina, quando questa controindicata, così come consigliato dalle principali linee guida internazionali.

In monoterapia gli inibitori del DPP4 determinano una riduzione dei valori di emoglobina glicata di circa lo 0,9% (9,8 mmol / mol) (13). Una metanalisi completa di studi clinici sugli inibitori del DPP4 in pazienti con diabete mellito di tipo 2, alogliptin, linagliptin, saxagliptin e sitagliptin ha mostrato di avere effetti equivalenti sugli endpoint glicemici chiave, compreso il cambiamento di glicata dal valore basale e della percentuale di pazienti che raggiungono il target di glicata <7% (53 mmol / mol) (14).

Il trattamento con gliptine ha un effetto neutrale sul peso ed è privo di effetti collaterali gastrointestinali (Karagiannis et al., 2012). Inoltre hanno basso potenziale di interazione con altri farmaci, aumentando così la maneggevolezza nei pazienti in polifarmacoterapia. Il trattamento è per via orale in monoterapia, o associato a metformina o insulina.

In pazienti con insufficienza renale moderata è possibile il loro uti-

lizzo dopo adeguamento della posologia per tutte le molecole ad eccezione di linagliptin che è utilizzabile senza riduzione della dose, anche con insufficienza renale grave (15).

L'allarme circa un maggior rischio di pancreatiti o di neoplasie pancreatiche sia per gli inibitori dei DPP-4 che per gli analoghi del GLP-1, sembra essere definitivamente tramontato, sebbene le diverse linee guida di trattamento suggeriscano prudenza nel somministrarli a pazienti con pregressa storia di pancreatite.

Dal 2008 le agenzie regolatorie internazionali FDA ed EMA, al fine di indagare la safety cardiovascolare di alcuni farmaci utilizzati per il trattamento del diabete di tipo 2, richiedono alle aziende farmaceutiche di sottoporre i nuovi farmaci anti-diabete, in fase di post-marketing a trial di safety cardiovascolare. Questi studi sono realizzati con un disegno di non-inferiorità, con l'intento di dimostrare che la sicurezza cardiovascolare dei farmaci anti-iperlipemici sia almeno sovrapponibile a quella del trattamento con placebo. Quattro trial condotti rispettivamente con saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e linagliptin confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle gliptine (Tab. 2). In questi studi, l'inibitore del DPP4 e il placebo erano aggiunti alla terapia abituale, che poteva essere liberamente modificata dallo sperimentatore, con l'obiettivo di mantenere comunque un buon controllo glicemico, minimizzando le differenze di emoglobina glicata tra i due gruppi. In nessuno degli studi si è osservata differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare, confermando la sicurezza cardiovascolare complessiva di questa classe di farmaci. Non si è però neppure confermata la riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, che era stata osservata in precedenza in meta-analisi di studi con endpoint non cardiovascolari (7). Nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento,

modesto ma statisticamente significativo, dell'incidenza di ricovero per scompenso cardiaco, senza differenze nella mortalità specifica (16); un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin (17), mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin (18). Infine, è stato recentemente pubblicato lo studio CARMELINA in cui sono stati arruolati pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con elevata prevalenza di malattia renale cronica ed è emerso un effetto positivo sulla progressione dell'albuminuria (19).

Bisogna ricordare che in generale le evidenze scientifiche sui farmaci prendono in considerazione grandi coorti omogenee sotto il profilo clinico ed al momento solo pochi trial

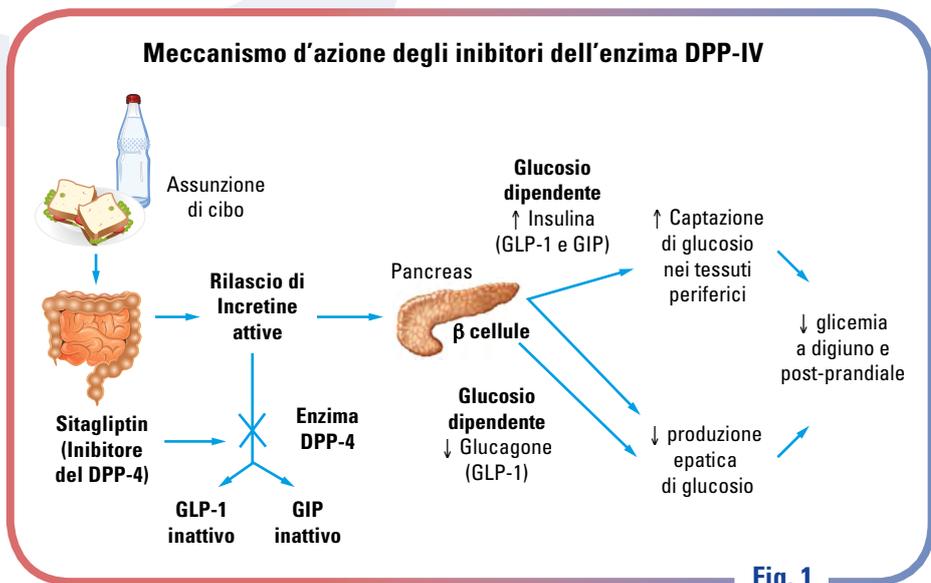


Fig. 1

Differenze tra gli inibitori del DPP4

	Sitagliptin	Alogliptin	Saxagliptin	Vildagliptin
Selettività per DPP4	Alta	Alta	Moderata	Moderata
Tossicità cutanea Primati	No	No	Si	Si
Dosaggio	100 mg QD	25 mg QD	5 mg QD	50 mg BID
Metabolismo ed eliminazione	Rene (invariato)	Rene (invariato)	Metabolizzato dal CYP450 3A4 nel fegato 70-80% "Metabolita attivo" eliminato per via renale"	Metabolizzato nel fegato in metabolita attivo

Tab. 1

Effetto degli inibitori dei DPP4 sugli eventi cardiovascolari maggiori

Evento	Studi precoci	SAVOR-TIMI53	EXAMINE	TECOS	CARMELINA
Eventi cardiovascolari totali	0.71 [0.59-0.86]	1.00 [0.89-1.12]	0.96 [0.76-1.16]	0.98 [0.88- 1.09]	1.02 [0.89-1.17]
Infarto del miocardio non fatale	0.64 [0.44- 0.94]	0.95 [0.80- 1.12]	1.08 [0.88-1.33]	0.95 [0.81- 1.11]	1.15 [0.91-1.45]
Ictus non fatale	0.77 [0.48-1.24]	1.11 [0.88-1.39]	0.91 [0.55-1.50]	0.97 [0.79-1.19]	0.88 [0.63-1.23]
Mortalità per tutte le cause	0.60 [0.41-0.88]	1.11 [0.96 -1.27]	0.88 [0.71-1.09]	1.01 [0.90-1.14]	0.98 [0.84-1.13]
Mortalità cardiovascolare	0.67 [0.39-1.14]	1.03 [0.87-1.22]	0.85 [0.66-1.10]	1.03 [0.89-1.19]	0.96 [0.81-1.14]

I dati sono riportati come odds ratio con intervallo di confidenza al 95%.

Tab. 2

clinici randomizzati indagano i benefici a lungo termine di farmaci per il controllo glicemico negli anziani diabetici, determinando così un gap di evidenze nel modo di approcciarsi a questa fetta di popolazione (7).

I dati disponibili di piccoli trial di pazienti anziani dimostrano che questa classe di farmaci, somministrata da sola o in combinazione con altri farmaci antidiabetici (ad es. metformina, sulfaniluree

o insulina) migliora efficacemente i risultati glicemici in questa popolazione di pazienti.

L'LTIC Trial, uno studio clinico randomizzato della durata di 6 mesi, ha arruolato 140 anziani istituzionalizzati a lungo termine affetti da diabete mellito di tipo 2: i pazienti venivano randomizzati in due bracci uno ad assumere linagliptin (5 mg/die) il secondo ad assumere insulina basale a basse dosi (dose iniziale

0,1 U/kg/die), entrambi con o senza aggiunta di metformina (20). L'outcome primario dello studio era la differenza media nella glicemia giornaliera tra i gruppi. Gli endpoint secondari comprendevano gli episodi di ipoglicemia e il valore di emoglobina glicosilata (HbA1c), gli eventi avversi, gli accessi al pronto soccorso e le ospedalizzazioni. Il braccio in trattamento con linagliptin non ha evidenziato differenze significative nella glicemia media giornaliera (146 ± 34 mg / dl vs 157 ± 36 mg / dL, $p = 0,07$) rispetto a quello che utilizzava insulina glargine. Il trattamento con Linagliptin ha però prodotto un minor numero di eventi ipoglicemici lievi (<70 mg / dL) (3% vs 37%, $p < 0,001$), rispetto a quello con insulina glargine. Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi nei valori di HbA1c, complicanze, visite al pronto soccorso o ospedalizzazioni. Un'analisi aggregata di dieci studi della durata di 24 settimane con vildagliptin (50 mg due volte al giorno) di 301 pazienti di età > 75 anni ha mostrato come questa molecola fosse efficace nel ridurre la glicata e fosse ben tollerata nei pazienti diabetici di tipo 2 anziani (età media 77 anni) (21).

Un altro studio clinico randomizzato a 24 settimane con linagliptin (5 mg / die) vs placebo, ha arruolato pazienti di età pari o superiore a 70 anni con diabete di tipo 2, emoglobina glicata (HbA1c) $\geq 7\%$, trattati con metformina, sulfoniluree o insulina basale o combinazioni di questi farmaci. L'endpoint primario era il cambiamento di HbA1c dal valore basale dopo 24 settimane di trattamento. L'outcome del trattamento target di HbA1c a 7% è stato raggiunto significativamente più spesso nei pazienti trattati con linagliptin rispetto a quelli trattati con placebo (38,9% vs 8,3%) (22). L'ipoglicemia è stato l'evento avverso più comune in entrambi i gruppi, ma in ma-

niera non statisticamente significativa. Quindi il trial ha tentato di dimostrare che nei pazienti anziani con diabete di tipo 2, linagliptin era efficace nel ridurre la glicemia con un profilo di sicurezza simile al placebo.

In ciascuno di questi citati studi, non sono stati osservati problemi di sicurezza rilevanti l'incidenza di eventi avversi tra gliptine e gruppi di confronto e ancora più importante, c'era un basso rischio di ipoglicemia nei gruppi di trattamento con inibitori dei DPP4, con l'eccezione di quei gruppi in cui il trattamento prevedesse una terapia combinata gliptina e sulfanilurea.

Possiamo quindi concludere che come alternativa alla metformina, gli inibitori DPP4 sono un'opzione efficace e sicura per la terapia di prima linea anche nel paziente anziano. Come precedentemente discusso, le sulfaniluree devono essere evitate nei pazienti over-sessantacinquenni a causa dei severi rischi legati all'ipoglicemia. I tiazolidindioni sono associati a un basso rischio di ipoglicemia; tuttavia, i loro noti effetti avversi (ad es. aumento di peso, frattura, scompenso cardiaco, nonché un modesto seppur non significativo incremento di rischio per cancro vescicale) richiedono un uso attento e ponderato nei pazienti più anziani. Gli inibitori di SGLT2, a causa dei loro effetti diuretici e della possibilità di infezioni delle vie urinarie devono essere usati con cautela anche se i dati sull'effetto protettivo da punto di vista cardiovascolare sono dati sicuramente incoraggianti per un maggiore uso nella popolazione anziana. Gli agonisti del GLP-1 hanno un profilo di tollerabilità favorevole, ma l'iniezione sottocutanea ne può ridurre la compliance anche se questo problema dovrebbe essere superato con i nuovi preparati a mono-somministrazione settimanale.

BIBLIOGRAFIA

1. The International Diabetes Federation. Diabetes Atlas Eighth Edition. 2017.
2. Diabete, Osservatorio ARNO. Rapporto 2018 Volume XXXII - Collana "Rapporti ARNO". 2018.
3. Cojutti P, Arnoldo L, Cattani G, et al. Polytherapy and the risk of potentially inappropriate prescriptions (PIPs) among elderly and very elderly patients in three different settings (hospital, community, long-term care facilities) of the Friuli Venezia Giulia region, Italy: are the very elderl. 2016, Vol. 25(9):1070-1078.
4. Lee S, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. JAMA. 305:1350-1351, 2011.
5. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes. J Am Geriatr Soc. 60:1215-1221, 2012.
6. KirkmanMS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. Diabetes Care 2017.
7. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 2017.
9. Nauck MA, Baller B, Meier J. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. Diabetes. 53, 2004, Vol. :S190-S196.
10. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. Diabetes Care. 33, 2010, Vol. 2, 428-433.
11. Sinclair A, Paolisso G, Castro M, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. Diabetes & Metabolism. 2011;37:S27-S38.
12. Pospisilik JA, Stafford SG, Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Long-term treatment with dipeptidyl peptidase IV inhibitor improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in the VDF Zucker rat: a euglycemic-hyperinsulinemic clamp study. Diabetes 2002, p. 2677-2683.
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. 2013, Endocr Pract., p. 1-48.
14. Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. 2014, Diabetes Ther., p. 1-41.
15. Guedes EP, Hohl A, de Melo TG, Lauand F. Linagliptin: pharmacology, efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. Diabetol Metab Syndr 2013 22;5:25.
16. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013, Vol. 369:1317-1326.
17. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2015, Vol. 385:2067-2076.

18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015, Vol. 37:232-242.
19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME 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*. 2018.
20. Guillermo E. Umpierrez, Saumeth Cardona, David Chachkhiani, Maya Fayfman, et al. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. 2017, *JAMDA*.
21. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2011,13:55–64.
22. Barnett AH, Huisman H, Jones R, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013 p. 1413-23.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

come monoterapia

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

come terapia di associazione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Valutazione delle interazioni in vitro

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

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

Valutazione delle interazioni in vivo

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

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

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

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

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

Effetti di linagliptin su altri medicinali

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

Tabella 1

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

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

Reazioni avverse in base al regime di trattamento

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

* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -

28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno in monoterapia e in associazione aggiuntiva con altri medicinali per il trattamento del diabete. Nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ≥ 60 ml/min/1,73 m² che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 25 mg (vedere di seguito e paragrafo 4.4). Quando empagliflozin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Chetoacidosi diabetica

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

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

sospetta o è stata diagnosticata DKA.

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

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

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

Compromissione renale

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Danno epatico

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

Ematocrito elevato

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

Anziani

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

Rischio di deplezione volumica

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

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Insufficienza cardiaca

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

Analisi delle urine

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

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

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

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

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Deplezione volumica

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

Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Monoterapia

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

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

*valore di p <0,0001

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

N	155	151	160
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥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)

¹Analisi 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

²Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p < 0,0001

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

Tabella 4: Risultati di efficacia a 24 settimane che confrontano empagliflozin in associazione con metformina rispetto ai singoli componenti¹

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹Media aggiustata per il valore basale

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

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

⁴Somministrata 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)²			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variazione rispetto al valore basale ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)⁴			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variazione rispetto al valore basale ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

Tabella 6: Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glicemipiride come terapia aggiuntiva alla metformina¹

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

¹Analisi 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

²Fino a 4 mg di glicemipiride

³Media aggiustata per il valore basale

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

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

° valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

Tabella 8 Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale con o senza metformina o una sulfanilurea³

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,0025

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

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

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

	Placebo	eGFR da >60 a <90 ml/min/1,73 m ²		eGFR da >30 a <60 ml/min/1,73 m ²	
		Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Valore basale (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c >=7% che hanno raggiunto HbA1c <7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Peso corporeo (kg)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)

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

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

* p<0,0001

Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m². Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Empagliflozin si è dimostrato superiore nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 10). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

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

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

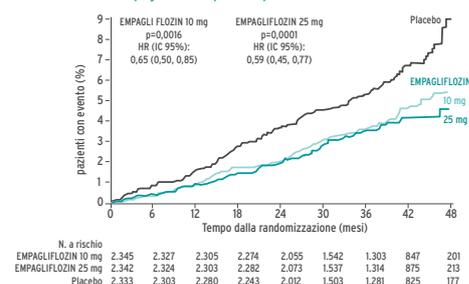
³ Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

² Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Glicemia a digiuno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

Popolazioni speciali Compromissione renale Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m²) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (ESRD, end stage renal disease), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

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

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

Classe di rimborsabilità A

Prezzo €62,34

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Empagliflozin

Interazioni farmacodinamiche

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

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

Interazioni farmacocinetiche

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Tabella 2 Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

¹ Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

² Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

³ Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

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

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

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

^d Vedere paragrafo 4.4

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

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

Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

Empagliflozin Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC₅₀ di 1,3 nmol), competitivo e selettivo di SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è espresso abbondantemente a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio. Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glucosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio è aumentata immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin ed è continuata per un intervallo di somministrazione di 24 ore. L'aumentata escrezione urinaria del glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa con empagliflozin 25 mg. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (Homeostasis Model Assessment, HOMA-β). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da lieve diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin potrebbero contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata in base al valore basale

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

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

⁴ Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

⁵ p ≤ 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

² Fino a 4 mg di glicemipiride

³ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

** valore di p <0,0001

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

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

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

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

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

³ Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p ≤0,0005

** valore di p <0,005

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

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

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

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

²Media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,025

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

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

Esito cardiovascolare Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7.020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, placebo: 2.333) seguiti per un periodo medio di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m². Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Empagliflozin si è dimostrato superiore nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 9). L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo negli utilizzatori degli inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

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

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

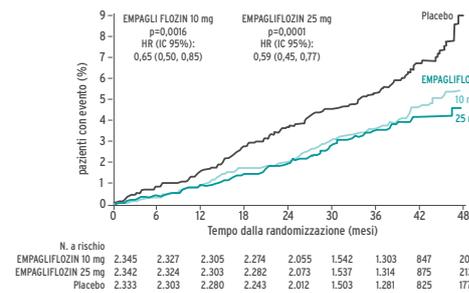
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

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

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

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

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

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

Empagliflozin Assorbimento La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore (t_{max} mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito, le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la C_{max} erano di 1.870 nmol.h e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2. La farmacocinetica di empagliflozin 5 mg due volte al giorno e di empagliflozin 10 mg una volta al giorno sono state confrontate in soggetti sani. L'esposizione complessiva (AUC₀₋₂₄) a empagliflozin in un periodo di 24 ore con empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno era simile a empagliflozin 10 mg somministrato una volta al giorno. Come previsto, empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno rispetto a empagliflozin 10 mg una volta al giorno ha determinato una C_{max} inferiore e concentrazioni plasmatiche minime più elevate (C_{min}). La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di calorie e di grassi ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la C_{max} è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo. Sono stati ottenuti risultati simili quando le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina) sono state somministrate con pasti ad elevato contenuto di calorie e di grassi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

Classe di rimborsabilità A

Prezzo € 59,22



Semplice.¹

Ogni giorno.¹

Depositato presso AIFA in data 7/3/2018

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -
28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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


linagliptin

Jardiance[®] 
(empagliflozin)

Synjardy[®] 
(empagliflozin/
metformin HCl)

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

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



Depositato presso AIFA in data 21/04/2017

Divulgato con RCP

Bibliografia:

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

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