

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

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

Anno V - N. 1, 2016  
ISSN 2279-9729

## EDITORIALE

**3** a cura del Board Scientifico

## LEADING ARTICLE

**5** Il biosimilare di insulina glargine: il processo di sviluppo e le nuove opportunità offerte

Agostino Consoli

## AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

**13** Nuovi biomarcatori di eventi cardiovascolari: cosa c'è di nuovo oltre i classici fattori di rischio

Angelo Cignarelli

Identifying Novel Biomarkers for Cardiovascular Events or Death in People with Dysglycemia  
Gerstein HC et al. Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention Trial Investigators. *Circulation* 2015; 132: 2297-2304

**15** I markers di deficit  $\beta$ -cellulare sono predittivi di una scarsa risposta glicemica alla terapia con Agonisti Recettoriali del GLP-1 nel Diabete tipo 2

Patrizia Di Fulvio

Markers of  $\beta$ -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes  
Jones AG et al. for the PRIBA Study Group. *Diabetes Care* 2016; 39: 250-257

**17** È giunto il momento di rivedere la classificazione della malattia diabetica?

Ilaria Dicembrini

The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema  
Schwartz SS et al. *Diabetes Care* 2016; 39: 179-186. DOI: 10.2337/dc15-1585

**19** Cellule  $\beta$  quiescenti nel diabete mellito tipo 2: un possibile bersaglio terapeutico per ripristinare la secrezione insulinica

Teresa Vanessa Fiorentino

Evidence of  $\beta$ -cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes  
Cinti F et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3): 1044-54

**21** Correlazione tra la glicemia materna e la frequenza cardiaca fetale in donne con diabete tipo 1

Ilaria Malandrucchio

Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes Pregnancy Shows that Fetal Heart Rate Correlates with Maternal Glycemia  
Cypryk K et al. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 619-624

# Beyond Glycemia

---

Anno V - N. 1, 2016  
Periodico trimestrale a carattere scientifico  
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

---

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

**Editore** SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via La Spezia, 1 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore Responsabile** Mauro Rissa

**Board Scientifico** Agostino Consoli  
Paola Fioretto  
Davide Lauro  
Edoardo Mannucci  
Gianluca Perseghin  
Giorgio Sesti

**Board Specialisti** Luigi Laviola  
Giuseppe Paolisso

**Redazione Scientifica** Riccardo Candido  
Angelo Cignarelli  
Patrizia Di Fulvio  
Ilaria Dicembrini  
Marta Letizia Hribal  
Ilaria Malandrucchio

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

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

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

**Tiratura** 4.000 copie

---

Copyright ©2016 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata  
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



# EDITORIALE

Cari Lettori,

In questo nuovo numero della rivista Beyond Glycemia troverete un interessante Leading Article che riassume il processo di sviluppo che ha portato all'introduzione in commercio di Abasaglar, il primo farmaco biosimilare dell'insulina, e ne discute le implicazioni per il trattamento dei pazienti diabetici. Come noto, i farmaci biosimilari sono molecole simili a farmaci originali, il cui brevetto è giunto a scadenza; benché siano già da diversi anni in commercio farmaci biosimilari per numerose molecole, il caso di Abasaglar ha richiamato particolare attenzione sia da parte della comunità medica che da parte dei pazienti in quanto si tratta probabilmente del primo biosimilare che ha come riferimento una molecola di larga diffusione, come l'insulina glargine. Nel Leading Article, il prof. Conzoli ha evidenziato questi aspetti, chiarendo quali siano i vantaggi associati all'introduzione in commercio di Abasaglar che non solo consente un risparmio economico il cui esatto ammontare dipenderà comunque dalle politiche di commercializzazione e distribuzione che verranno adottate - ma soprattutto permette di ampliare la gamma di strumenti disponibili per i pazienti, i medici e per tutte le altre figure coinvolte a vario livello nella gestione della malattia

diabetica. Oltre al Leading Article sono, come sempre, presenti in questo numero cinque commenti relativi ad articoli recentemente pubblicati su riviste scientifiche internazionali. Nel primo commento, Angelo Cignarelli riassume dati sperimentali su nuovi biomarcatori di rischio cardiovascolare, mentre nel secondo articolo la dr.ssa Di Fulvio riporta i risultati di uno studio volto a valutare nuovi marcatori di disfunzione delle beta-cellule pancreatiche. Nel terzo commento Ilaria Dicembrini evidenzia come l'attuale sistema classificativo della malattia diabetica presenti importanti limitazioni e discute i vantaggi di un nuovo possibile inquadramento diagnostico di tale patologia, centrato proprio sulle beta-cellule. All'importanza della disfunzione beta-cellulare è dedicato anche il commento della dr.ssa Fiorentino che riporta i dati di uno studio su biopsie pancreatiche umane che dimostrano come anche nell'uomo sia presente un fenomeno di danno cellulare, noto come dedifferenziamento, che era stato fino a questo momento descritto esclusivamente in modelli animali. Chiude il numero un commento della dr.ssa Malandrucchio che evidenzia la correlazione tra glicemia materna e battito cardiaco fetale in donne con diabete di tipo 1.

Buona Lettura

*Il Board Scientifico*



## Il biosimilare di insulina glargine: il processo di sviluppo e le nuove opportunità offerte

Agostino Consoli

*Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento e Centro Scienze dell'Invecchiamento e Medicina Traslazionale  
Università di Chieti*

### INTRODUZIONE

Con il nome commerciale di Abasaglar, il primo biosimilare dell'insulina glargine ha ottenuto nel settembre 2014 l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (European Medicines Agency - EMA) ottenendo successivamente in Italia, il 9 Febbraio 2016, la rimborsabilità in classe A.

Il biosimilare è una molecola simile a un prodotto originatore di natura biologica o biotecnologica che ha raggiunto la scadenza brevettuale. Abasaglar (LY IGLar) non è certamente il primo farmaco biosimilare (il primo, un biosimilare di somatropina è stato immesso sul mercato nel 2006 e diversi altri sono oggi disponibili, Fig. 1), ma è forse il primo che ha come farmaco di riferimento una molecola con una forte penetrazione sul mercato come è la insulina glargine. Questo sicuramente comporta un dibattito molto più ampio intorno ad esso, così come sicuramente molto ampio è il numero di clinici sulle scelte dei quali questo farmaco andrà ad impattare e molto importanti saranno le ricadute economiche legate al suo utilizzo. La realizzazione di un farmaco biosimilare di una molecola di uso ampio come glargine porta infatti i biosimilari alla ribalta del... "grande pubblico", generando un enorme interesse. Un gran numero di persone (medici, pazienti, operatori sanitari) sta quindi "scoprendo" in questi giorni i farmaci biosimilari ponendosi al tempo stesso diversi interrogativi sul loro utilizzo e sulla loro esatta natura. In questo articolo cercheremo di dare un risposta ai principali interrogativi che la comparsa sul mercato del biosimilare di glargine sul mercato ha suscitato, descrivendo al tempo stesso le tappe del processo che ha portato alla sua registrazione.

### FARMACI "GENERICI" E FARMACI BIOSIMILARI

Il primo elemento su cui occorre fare chiarezza è l'importante distinzione che è necessario fare tra i farmaci noti come "generici", ovvero i farmaci equivalenti, ed i farmaci biosimilari.

Il farmaco equivalente è infatti una molecola "copia" di una molecola chimica altamente riproducibile. Il farmaco equivalente è ottenuto mediante processi di sintesi chimica che ne garantiscono la fedele ripetitività strutturale: di conseguenza i farmaci equivalenti sono molecole "identiche" alla molecola originator. Proprio per questa identità strutturale, per l'immissione in commercio di un farmaco generico è richiesto solo uno studio di bioequivalenza, che testa esclusivamente la cinetica del farmaco. In altre parole, perché un generico sia ammissibile, è sufficiente che l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica dopo somministrazione sia sovrapponibile (-20%/+25%) rispetto al farmaco originale. Soddissfatti questi criteri, non è necessario, ai fini dell'approvazione del farmaco generico, che l'equivalenza terapeutica, in termini di efficacia e sicurezza clinica, venga testata in trial clinici disegnati a questo scopo.

Ben diverso il quadro che si presenta per un prodotto biosimilare, molecola molto più grande e complessa, la cui produzione non è un mero processo di sintesi chimica, ma richiede la ingegnerizzazione di cellule viventi, procarioti o eucarioti, che attraverso questo processo vengono specializzate nella produzione della proteina di interesse. Il processo di sintesi di un biologico coinvolge poi la selezione dei cloni cellulari di interesse, la loro amplificazione, la raccolta dei prodotti di sintesi cellulare ed infine la loro separazione. In virtù di questa considerevole complessità, produrre un biosimilare richiede competenza ed esperienza nell'ambito della produzione di farmaci biotecnologici, tanto che sul territorio europeo è richiesto che tutti i produttori di farmaci biotecnologici, inclusi i biosimilari, siano dotati di un certificato di *Manufacturer and Importer's Authorization (MIA)/GMP (Good Manufacturing Practices)* aderente alle linee guida europee di GMP<sup>1</sup>.

Ancora in virtù della complessità produttiva, il prodotto biosimilare, ancorché presenti una sequenza aminoacidica identica a quella

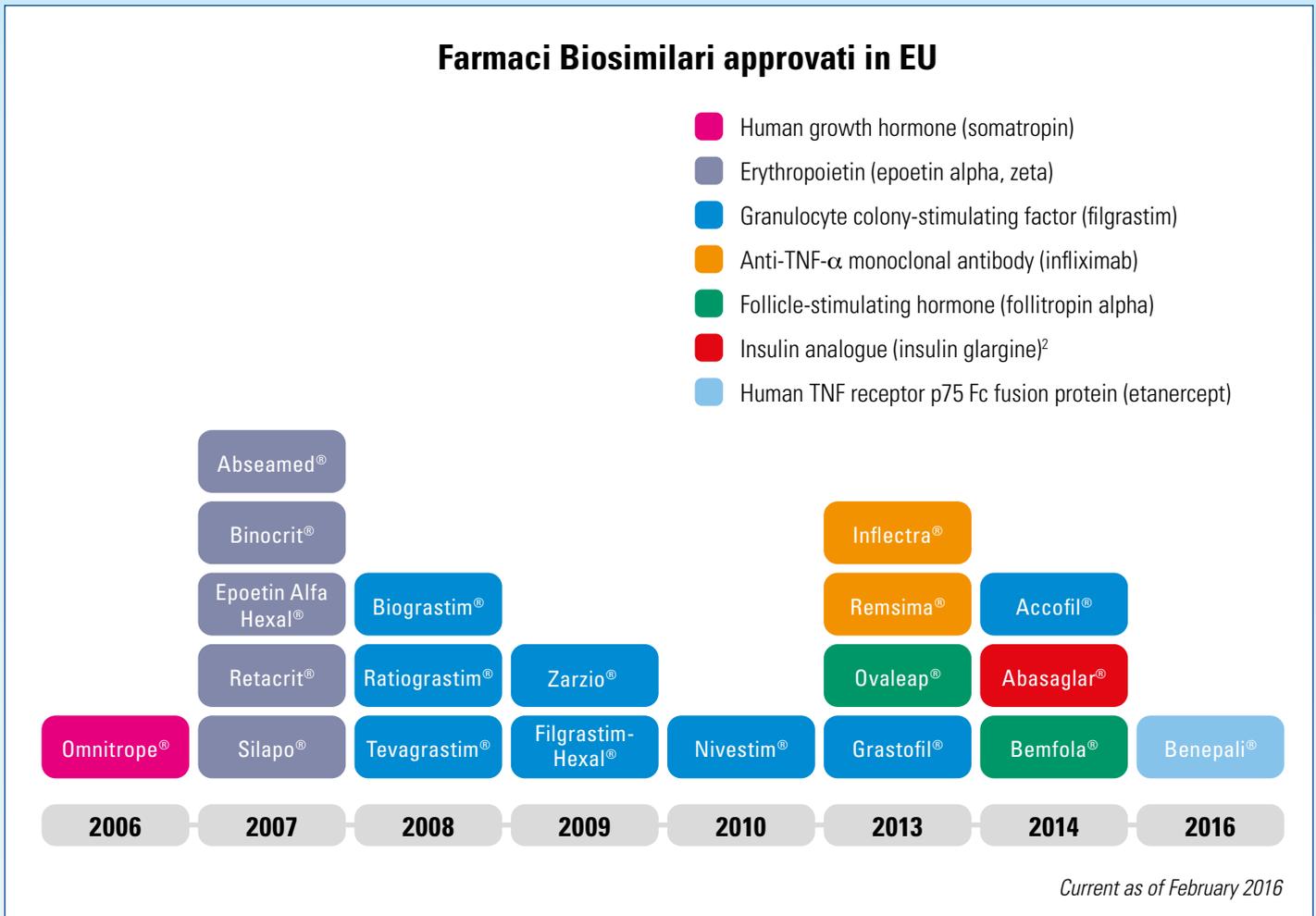


Figura 1

del prodotto di riferimento, non potrà avere una struttura finale del tutto uguale a quella dell'originator. Questo è ovvio se si pensa alla sequenza di operazioni che sono necessarie per produrre un farmaco biosimilare e che proviamo succintamente a descrivere. Innanzi tutto occorre isolare il gene di interesse ed inserirlo nel corredo genetico di un vettore virale. Il processo inizia quindi con una banca primaria di cellule prodotte biologicamente che attraverso la espressione del DNA vettoriale vengono modificate per produrre la proteina desiderata. Le cellule producono la proteina in condizioni specifiche e questa può essere separata dal materiale cellulare con metodi diversi (ad es., centrifugazione, filtrazione)<sup>2</sup>. Una volta operata la separazione, diverse fasi di purificazione sono usate per rimuovere le impurità legate al prodotto e al processo; durante questo passaggio può iniziare la fase di formulazione del prodotto. Dopo la purificazione, la proteina viene preparata per la formulazione finale<sup>3</sup>, lavoro che viene effettuato in condizioni specifiche per evitare la contaminazione e che si conclude con il trasferimento della formulazione in una linea di riempimento per essere ripartita in condizioni asettiche nei contenitori.

Tutti i farmaci destinati ai pazienti devono superare rigorosi test analitici, e quindi già in produzione ed in post produzione il farmaco biosimilare è sottoposto ad una serie rigidissima di test e di controlli, ben più numerosi di quanto necessario per una piccola entità chimica come un farmaco generico.

Tutte le fasi del complesso processo di produzione possono ingenerare "eterogeneità" tra il farmaco biosimilare ed il farmaco originator, ma anche, sicuramente, tra biosimilari della stessa molecola prodotti in posti diversi da produttori diversi, tra farmaci biosimilari (o anche tra farmaci biologici originator) prodotti dallo stesso produttore in siti di produzione diversi o tra farmaci biosimilari (o originator) prodotti dallo stesso produttore, nello stesso stabilimento, ma in lotti diversi. La eterogeneità (che in genere è una "microeterogeneità") può derivare dal tipo di cellula ospite (che influenza le modificazioni post-traslazionali, come la glicosilazione e la deaminazione), dal processo di purificazione (che incide sul livello e sul tipo di impurità), da differenze in formulazione ed eccipienti (che influenzano gli attributi qualitativi del prodotto) ed infine dalla spedizione, conservazione e

catena del freddo (elementi anche essi capaci di influenzare il livello di qualità del prodotto)<sup>2-4</sup>.

Si determina quindi una variabilità, che non è tuttavia un "limite" del farmaco biosimilare in sé, ma una caratteristica intrinseca di tutti i prodotti biologici e biotecnologici<sup>5-7</sup>. Tuttavia, proprio per questa intrinseca variabilità e, ancora, per la complessità dei processi produttivi, la generazione di un farmaco biosimilare prevede l'applicazione di un numero di test di controllo, durante il processo di produzione e purificazione, ben più elevato di quanto sia necessario per la generazione di una piccola entità chimica quale quella di un farmaco generico. Per questo motivo, le Autorità Regolatorie effettuano controlli estremamente rigorosi per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, ma, soprattutto, per l'immissione in commercio di un biosimilare, richiedono l'esecuzione di un programma di ricerca clinica (non necessario per i farmaci generici), con uno sviluppo articolato (anche se, ovviamente, meno esteso rispetto a quello necessario per i farmaci di nuovo brevetto), e che vada a testare la sovrapposibilità della efficacia clinica e della sicurezza rispetto alla molecola originator<sup>7</sup>. La normativa prevede che il programma di ricerca e sviluppo sia volto a dimostrare la "biosimilarità", intesa come la comparabilità tra un biosimilare ed il suo prodotto di riferimento, attraverso l'"esercizio di comparabilità", ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli *studi di qualità* (comparabilità fisico-chimiche e biologiche), e prosegue con la *valutazione della comparabilità non-clinica* (studi non clinici comparativi) e *clinica* (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza, includendo lo studio dell'immunogenicità. L'obiettivo primario dell'esercizio di comparabilità è la dimostrazione della similarità ("*similarity throughout*"), attraverso studi disegnati in modo tale da individuare le eventuali differenze di qualità tra il biosimilare e il prodotto di riferimento, e assicurare che queste non si traducano in differenze cliniche rilevanti, in termini di sicurezza ed efficacia, tra i due prodotti<sup>7</sup>.

### IL BIOSIMILARE DI GLARGINE ABASAGLAR

Abasaglar non è la prima "copia" di glargina ad essere stata realizzata. La prima, Basalin, è stata realizzata in Cina nel 2005, e diverse altre ne sono state realizzate tra il 2005 ed il 2011 (Fig. 2), ma è la prima a poter essere definita un "biosimilare". È l'unica infatti ad essere approvata dall'EMA e commercializzata in Europa perché è l'unica ad aver superato l'intero iter approvativo richiesto dalle Autorità regolatorie. E, nonostante nessun biosimilare, come in generale nessun farmaco, sia totalmente esente da rischi, quando ad un biosimilare viene concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio in un'area sottoposta a una regolamentazione molto rigida come l'EU, l'approvazione si fonda su un solido processo scientifico di sviluppo che garantisce un equilibrio rischi-benefici comparabile. Pertanto, un biosimilare approvato sotto l'egida dell'EMA, o di un ente regolatorio con criteri simili, è semplicemente un prodotto biologico di alta

qualità come il farmaco originator che, una volta autorizzato, segue il proprio percorso terapeutico e commerciale. Il percorso di sviluppo clinico di Abasaglar, infatti, come verrà appresso illustrato nel dettaglio ha consentito di dimostrare, rispetto all'originator:

- 1) Similarità in vitro ed in vivo di Farmacodinamica e Tossicologia
- 2) Similarità di Farmacocinetica e Farmacodinamica secondo limiti di accettabilità standard in studi clinici in vivo nell'uomo
- 3) Similarità di efficacia e sicurezza clinica rilevata in studi clinici randomizzati nell'uomo
- 4) Nessuna differenza clinica in termini di immunogenicità

Per quello che riguarda gli studi in vitro, l'affinità di Abasaglar per le isoforme sia A che B del recettore insulinico e per il recettore dell'IGF-1 è risultata sovrapposibile a quella di glargina, così come comparabile è risultata la capacità di indurre attivazione (autofosforilazione in tirosina) di detti recettori. Anche la capacità di stimolare la lipogenesi in adipociti 3T3-L1 in cultura è risultata sovrapposibile tra Abasaglar ed originator così come identico è risultato il potenziale mitogenico in cellule SAOS-2 umane<sup>8</sup>.

Le fasi successive dello sviluppo di Abasaglar sono state quelle della comparazione clinica, che inizia ovviamente con gli studi di Fase 1 volti a verificare la sovrapposibilità del nuovo prodotto, relativamente a farmacocinetica e farmacodinamica in vivo nell'uomo, rispetto al prodotto di riferimento. Il programma clinico di fase I ha previsto per Abasaglar un totale di sei studi di bioequivalenza (5 studi di PK / PD [ABEA, ABEI, ABEM, ABEN e ABEQ]<sup>9,10</sup> e 1 studio di farmacologia clinica [ABEE]<sup>11</sup>). I cinque studi biofarmaceutici (ABEQ, ABEA, ABEI, ABEM e ABEN) hanno confrontato Abasaglar con glargine originator commercializzata in Europa e con glargine originator commercializzata negli US. Questo si rendeva necessario proprio perché, essendo anche il prodotto originator, come sopra ricordato, caratterizzato da una microeterogeneità insita nelle caratteristiche di ogni farmaco biologico, i criteri regolatori prevedono che il nuovo biosimilare venga testato verso l'originator approvato dalla Autorità Regolatoria nella propria zona di giurisdizione. Questo anche se le Autorità Regolatorie in questione, EMA ed FDA, adottano standard scientifici e regolatori simili<sup>12,13</sup>.

Il profilo farmacologico clinico di Abasaglar è stato confrontato con quello di glargine originator anche in uno studio condotto in soggetti con diabete di tipo 1 (studio ABEE)<sup>11</sup>, che ha dimostrato, attraverso uno studio di clamp euglicemico, come anche nei soggetti diabetici Abasaglar avesse una durata di azione simile a quella di glargine originator.

Relativamente alla farmacocinetica, ai fini della comparazione tra i due farmaci, sono stati valutati i seguenti parametri: a) AUC 0-24, ovvero area sotto la curva della concentrazione sierica nel tempo da 0 a 24 ore; b)  $C_{max}$ , ovvero i valori di concentrazione sierica al picco massimo raggiunto durante il tempo di osservazione. Relativamente alla farmacodinamica, i parametri valutati sono stati: a) Gtot, ovvero la quantità totale di glucosio infusa durante lo studio di clamp;

Status, brand name	Injectable form (U100/mL)	Company (manufacturer)	Country (month and year)	Clinical studies, comments
Marketed Basalin®	3 mL cartridges 10 mL vials	Gan & Lee	China (2005)	Cheng et al (2010) Shu et al (2009) CTRI/2010/091/000012 Phase 1
-	3 mL cartridges	East West Pharmaceutical (Gan & Lee)	Pakistan (2009)	
Bonglixan®	10 mL vials 3 mL cartridges	Landsteiner Scientific (Gan & Lee)	Mexico (November 2008)	NA
Glaritus®	10 mL vials 3 mL cartridges	Wockhardt Ltd	India (February 2009)	NCT013570603; phase 1 NCT01352663; phase 3
Basalog®	3 and 10 mL vials	Biocon	India (June 2009)	CTRI/2008/091/000226 Phase 3 Verma et al (2011)
Registered Glaritus	3 mL cartridges Disposable pen (DispoPen)	Pharmaris Peru	Peru (August 2010)	NA
Submission Glargin®	10 mL vials	Belmedpreparaty (Gan & Lee)	Belarus (June 2011)	NA
Rejected Basalin®	Injectable solution	Lafranco	Colombia (August 2009)	INVIMA (2009) Dossier rejected: lacking immunogenicity studies
NA, no information available about clinical studies in the public domain Owens DR et al. Diabet Technol Therap 2012; 14: 989-96				
<b>“Copie” di glargine NON autorizzate in EU</b>				

Figura 2

b)  $R_{max}$ , ovvero la velocità di infusione massima di glucosio durante l'intero periodo dello studio di clamp. Il disegno degli studi in questione permetteva un power statistico sufficiente a definire la similarità delle caratteristiche dei due farmaci sulla base del criterio di bioequivalenza dell'intervallo di confidenza al 90% per il rapporto tra le medie geometriche dei minimi quadrati (Abasaglar / Glargine Originator) dei parametri valutati, che risultava compreso tra 0,80-1,25. Gli studi (con l'eccezione dello studio ABEl) sono stati condotti con un disegno cross-over ed attraverso l'impiego di un clamp euglicemico della durata di 24 ore, con l'eccezione dello studio ABEE, in cui il clamp euglicemico aveva la durata di 42 ore. Tutti gli studi eccetto l'ABEE sono stati condotti in volontari sani, secondo quanto previsto dalle Autorità Regolatorie<sup>12,13</sup>. Anche durante somministrazione di insulina esogena, non si può, in volontari sani, escludere la secrezione di una quota di insulina endogena ed il metodo usato per il dosaggio della insulinemia sierica non

permette di distinguere tra insulina glargine ed insulina umana endogena. Per questo motivo, in tutti gli studi condotti su volontari sani, i livelli di insulinemia sono stati corretti utilizzando i livelli di c-peptide per desumere la concentrazione della insulina endogena secondo il metodo di Owen<sup>14</sup>.

Gli studi di Fase 1 citati hanno sostanzialmente dimostrato che:

- Abasaglar e glargine originator, somministrati ad un dosaggio di 0,5 U/Kg in soggetti sani, presentano una considerevole somiglianza in termini di PK/PD con modestissime differenze, abbondantemente comprese entro i limiti regolatori per la definizione di similarità (studi ABEE e ABEO)<sup>9</sup>.
- La biodisponibilità relativa di Abasaglar e glargine originator, valutata attraverso la determinazione di parametri di PK e PD dopo somministrazione di 3 dosaggi diversi, non è diversa tra le due formulazioni a prescindere dalla dose utilizzata (studi ABEl e ABEM)<sup>10</sup>.

- In pazienti con diabete di tipo 1, studiati mediante clamp euglicemico, Abasaglar e glargine originator hanno simili effetti farmacodinamici e simile durata d'azione<sup>11</sup>.

Attraverso i numerosi e stringenti studi pre-clinici e clinici richiesti, il biosimilare di glargine Abasaglar ha dunque dimostrato la sovrapposibilità con l'originator. Una volta dimostrato questo, il presupposto su cui si basa la registrazione dei farmaci biosimilari è che il comportamento clinico non possa differire in modo significativo da quanto già verificato attraverso la dimostrazione della similarità della farmacocinetica e della farmacodinamica<sup>5</sup>.

Per questo motivo, per un biosimilare non viene ritenuto necessario condurre un elevato numero di ulteriori studi clinici, in quanto la biosimilarità è stata abbondantemente dimostrata negli studi pre-clinici e di qualità, e le Autorità Regolatorie richiedono in genere per i farmaci biosimilari un solo studio clinico di fase III<sup>1,7,12,13</sup>. Secondo lo stesso ragionamento, una volta comprovata dal complesso degli studi eseguiti la dimostrazione di biosimilarità, viene applicata la cosiddetta "estrapolazione dei dati" dal farmaco originator al biosimilare, principio normativo e scientifico ben affermato che permette l'approvazione di un biosimilare per tutte le indicazioni e le popolazioni per le quali il prodotto di riferimento è stato studiato ed approvato<sup>5,6,15</sup>.

Relativamente ad Abasaglar è stato scelto di condurre non un solo studio di Fase III, come strettamente richiesto dalle Agenzie Regolatorie, ma due studi di Fase III. Questo perché l'efficacia e la sicurezza clinica di Abasaglar rispetto a glargine originator potesse essere testata sia nei soggetti con diabete di tipo 1 che nei soggetti con diabete di tipo 2.

Il confronto tra Abasaglar e glargine originator in soggetti con diabete di tipo 1 è stato condotto nello studio ELEMENT 1<sup>16</sup>. Questo è uno studio prospettico, multinazionale, randomizzato, a bracci paralleli, con confronto attivo, in aperto, con un periodo di trattamento di 24 settimane seguito da un periodo di estensione di 28 settimane e seguito da 4 settimane di follow up post-trattamento. Nello studio sono stati arruolati pazienti con diabete di tipo 1 in terapia insulinica basal bolus da almeno 1 anno. L'insulina basale con la quale erano trattati i soggetti prima dell'arruolamento nello studio era insulina glargina nell'80% dei casi, ma, per protocollo, potevano essere arruolati anche pazienti precedentemente trattati con insulina NPH o insulina detemir.

L'outcome primario di efficacia pre-specificato era la variazione di HbA<sub>1c</sub> dal basale all'endpoint (settimana 24). Venivano però valutati anche una serie di outcome secondari che comprendevano: la non inferiorità di Abasaglar rispetto a Glargine Originator, la variazione nel tempo dell'HbA<sub>1c</sub>, la glicemia a digiuno, il profilo glicemico su 7 punti all'automonitoraggio domiciliare, la percentuale di pazienti con HbA<sub>1c</sub> <7% o ≤6,5%, la variazione del peso corporeo, la dose di insulina finale, la frequenza di episodi di ipoglicemia, gli eventi avversi, le reazioni allergiche e nel sito d'iniezione ed infine la incidenza di anticorpi anti-insulina.

Duecentosessantotto pazienti sono stati randomizzati a ricevere Abasaglar (LY IGLar) mentre 267 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Glargine Originator (IGlar) con insulina basale, mentre la insulina lispro era usata come andale in analogo per entrambi i gruppi. La dose iniziale di insulina veniva stabilita identica alla dose di insulina basale che i pazienti assumevano precedentemente alla randomizzazione. L'insulina veniva poi titolata fino alla settimana 12 sulla base dei profili glicemici secondo giudizio clinico nell'intento di raggiungere il miglior controllo metabolico possibile evitando la ipoglicemia. Dopo la settimana 12 ulteriori correzioni della dose di insulina basale venivano intraprese solo se assolutamente necessarie a giudizio del clinico per ragioni di sicurezza (ripetute ipoglicemie o perdurante inaccettabile iperglicemia). I due gruppi non differivano al baseline per età (41 aa in entrambi i gruppi) o per genere (58% di maschi in entrambi i gruppi). Parimenti simili erano BMI (25±4 Kg/m<sup>2</sup> LY IGLarvs 26±4 Kg/m<sup>2</sup> IGLar, p=0.5), HbA<sub>1c</sub> al basale (7.8±1.0% LY IGLarvs 7.8±1.1% IGLar, p=0,72) e durata del diabete (17±11 aa LY IGLarvs 16±11 aa IGLar, p=0,73).

Sia con LY IGLar che con IGLar alla settimana 24 si registrava una significativa riduzione della HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale. La variazione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale risultava di -0,35±0.05% per il gruppo LY IGLar e di -0,46±0.05% per il gruppo IGLar, con una conseguente differenza media (95% CI) tra i trattamenti di 0,11% (-0,005 -0,217%) che risultava non significativa (p <0,061). Lo studio raggiungeva quindi l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di Abasaglar rispetto a glargine originator relativamente alla capacità di indurre una riduzione della emoglobina glicosilata in soggetti con diabete di tipo 1 (Fig. 3).

Al tempo stesso, nessuna differenza tra Abasaglar e Glargine Originator veniva osservata per gli outcome secondari variazione nel tempo dell'HbA<sub>1c</sub>, glicemia a digiuno, profilo glicemico su 7 punti all'automonitoraggio domiciliare, percentuale di pazienti con HbA<sub>1c</sub> <7% o ≤6,5%, variazione del peso corporeo e dose di insulina finale.

Per quanto riguarda gli outcome secondari di sicurezza, gli eventi avversi sono risultati rari e di lieve entità per entrambi i gruppi e non significativamente diversi tra le due glargine, così come nessuna differenza significativa è stata riscontrata in incidenza e frequenza di ipoglicemie totali, notturne e severe.

Per quanto riguarda la immunogenicità, né la percentuale di pazienti con anticorpi rilevabili, né la TEAR (Treatment-Emergent Antibody Response), ovvero la risposta anticorpale emersa con il trattamento, né gli eventi allergici emersi con il trattamento risultavano diverse nei soggetti trattati con Abasaglar rispetto ai soggetti trattati con Glargine Originator<sup>17</sup>.

Infine, la rassicurante similarità sia in termini di efficacia che di sicurezza tra abasaglar e glargine originator in soggetti con diabete di tipo 1 che lo studio ELEMENT-1 documenta, veniva riscontrata sia nella popolazione totale dei pazienti, sia nel sottogruppo di pa-

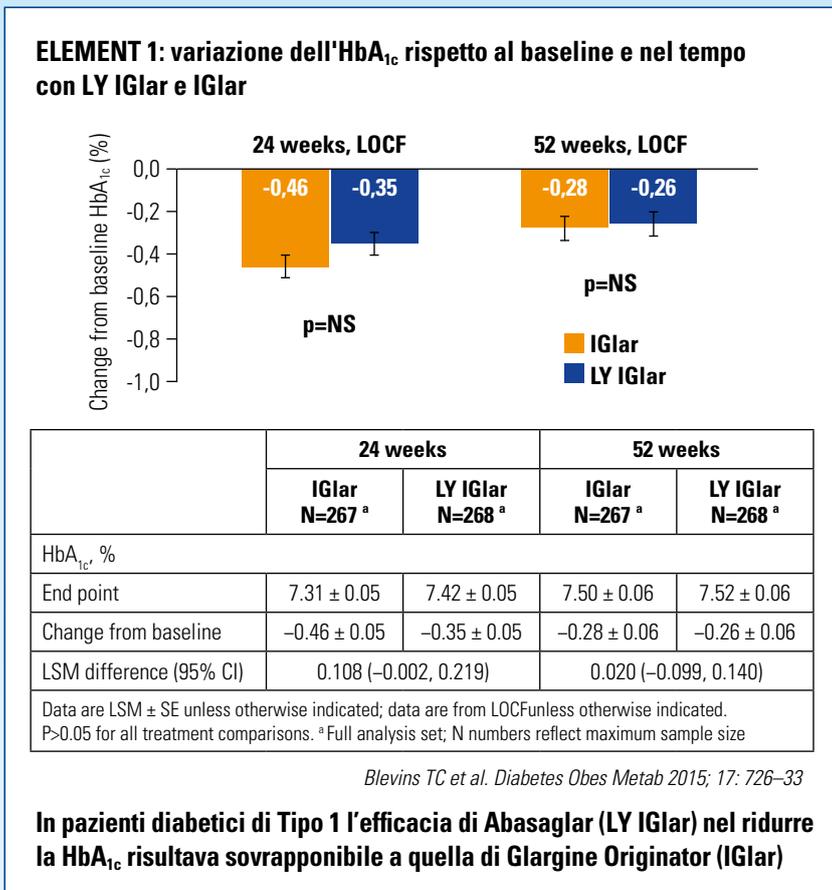


Figura 3

zienti che erano in trattamento con glargine originator al baseline e che nella randomizzazione venivano assegnati ad essere trattati con abasaglar.

Il confronto tra Abasaglar e Glargine Originator in soggetti con diabete di tipo 2 è stato invece condotto nello studio ELEMENT 2<sup>18</sup>. Lo studio ELEMENT-2 è uno studio multinazionale di fase III, randomizzato, a gruppi paralleli, con confronto attivo, in doppio cieco dove l'efficacia e la sicurezza di Abasaglar e di Glargine Originator sono state confrontate in soggetti diabetici di tipo 2 trattati con una iniezione al giorno di una delle due insuline un periodo di 24 settimane seguito da 4 settimane di follow-up post trattamento. Nello studio sono stati arruolati pazienti con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con almeno 2 farmaci antidiabetici orali (OAD); circa il 40% dei pazienti randomizzati era già trattato al baseline con insulina glargina in combinazione con almeno 2 OAD, mentre il resto dei pazienti arruolati non era mai stato trattato con insulina.

L'outcome primario di efficacia pre-specificato era, come per lo studio ELEMENT-1, la variazione di HbA<sub>1c</sub> dal basale all'endpoint (settimana 24). Venivano però valutati anche una serie di outcome secondari che comprendevano: la non inferiorità di Abasaglar rispetto a Glargine

originator, la variazione nel tempo dell'HbA<sub>1c</sub>, la glicemia a digiuno, il profilo glicemico su 7 punti all'auto-monitoraggio domiciliare, la percentuale di pazienti con HbA<sub>1c</sub><7% o ≤6,5%, la variazione del peso corporeo, la dose di insulina finale, la frequenza di episodi di ipoglicemia, gli eventi avversi, le reazioni allergiche e nel sito d'iniezione ed infine la immunogenicità.

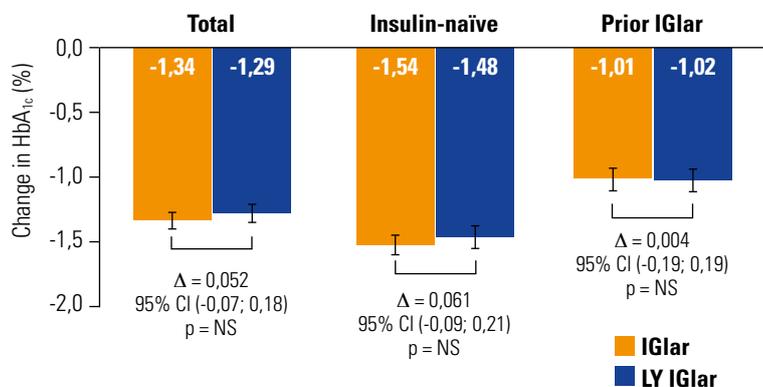
Tutti i pazienti hanno iniziato terapia insulinica basale, anche quelli che al baseline erano trattati solo con OAD. Trecentosettantasei pazienti sono stati randomizzati a ricevere Abasaglar (LY IGlAr) mentre 380 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Glargine Originator (IGlar), entrambe in add on ad almeno 2 OAD. Quasi il 90% dei pazienti arruolati è rimasto nello studio per tutta la sua durata, tanto che le osservazioni sono state fatte su 334 pazienti trattati con IGlAr e 328 pazienti trattati con LY IGlAr. La dose iniziale di insulina veniva stabilita in 10U per tutti i pazienti insulin-naïve, identica invece alla dose di insulina basale che i pazienti assumevano precedentemente nei pazienti in trattamento con insulina glargina prima dell'arruolamento. L'insulina veniva poi titolata fino alla settimana 12 secondo un algoritmo implementato dal paziente sulla base della glicemia a digiuno e che prevedeva l'aumento quotidiano di 1U di insulina fino a raggiungere una glicemia al mattino di 100 mg/dl. Lo sperimentatore poteva comunque apportare modifiche alla dose di insulina per motivi di sicurezza e solo modifiche necessarie per la sicurezza

(ripetute ipoglicemie o perdurante inaccettabile iperglicemia) venivano operate dopo la settimana 12. I due gruppi non differivano al baseline per età (59 aa in entrambi i gruppi) o per genere (circa 50% di maschi in entrambi i gruppi). Parimenti simili erano BMI (32±5 Kg/m<sup>2</sup> LY IGlAr vs 32±6 Kg/m<sup>2</sup> IGlAr), HbA<sub>1c</sub> al basale (8.3±1.1% LY IGlAr vs 8.3±1.1% IGlAr) e glicemia a digiuno (159±45 mg/dl LY IGlAr vs 160±44 mg/dl IGlAr).

Sia con LY IGlAr che con IGlAr alla settimana 24 si registrava una significativa riduzione della HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale. La variazione media di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale risultava di -1,29±0.07% per il gruppo LY IGlAr e di -1,34±0.08% per il gruppo IGlAr, con una conseguente differenza media (95% CI) tra i trattamenti di 0,052% (-0,070 a 0,175%) che risultava non significativa. Lo studio raggiungeva quindi l'obiettivo primario di dimostrare la non inferiorità di Abasaglar rispetto a Glargine Originator relativamente alla capacità di migliorare il compenso metabolico in soggetti con diabete di tipo 2 (Fig. 4).

Come osservato nei soggetti con diabete di tipo 1 nello studio ELEMENT-1, anche nei soggetti con diabete di tipo 2 nessuna differenza tra Abasaglar e Glargine Originator veniva osservata per gli outcome secondari. Di conseguenza la variazione nel tempo dell'HbA<sub>1c</sub>, la glicemia a digiuno, il profilo glicemico su 7 punti, la percentuale di

**ELEMENT 2: variazione dell'HbA<sub>1c</sub> al termine dello studio e percentuale di pazienti che hanno raggiunto i livelli target di HbA<sub>1c</sub>**



	Total		Insulin-naïve		Prior IGLar	
	IGlar (N = 375)	LY IGLar (N = 369)	IGlar (N = 232)	LY IGLar (N = 217)	IGlar (N = 143)	LY IGLar (N = 152)
HbA <sub>1c</sub> <7%	53%	49%	60%	54%	41%	41%

HbA<sub>1c</sub> = emoglobina glicata; NS = non significativo

Rosenstock et al., *Diabetes Obes Metab.* Agosto 2015;17(8): 734-41

**In pazienti diabetici di Tipo 2 l'efficacia di Abasaglar (LY IGLar) nel ridurre la HbA<sub>1c</sub> risultava sovrapponibile a quella di Glargine Originator (IGlar)**

Figura 4

pazienti con HbA<sub>1c</sub> <7% o ≤6,5% la variazione del peso corporeo e la variazione nella dose di insulina dal basale all'ultima osservazione risultavano sovrapponibili nei due gruppi.

Lo stesso si può dire per quanto riguarda gli outcome secondari di sicurezza: sia gli eventi avversi (comunque estremamente rari) sia l'incidenza e la frequenza delle ipoglicemie, sia la immunogenicità non sono risultati significativamente diversi tra le due glargine<sup>19</sup>.

Infine, la rassicurante similarità sia in termini di efficacia che di sicurezza tra Abasaglar e glargine originator in soggetti con diabete di tipo 2, che lo studio ELEMENT-2 documenta, veniva riscontrata sia nella popolazione totale dei pazienti, sia nel sottogruppo di pazienti che erano in trattamento con glargine originator al baseline, sia nel sottogruppo di pazienti insulin-naïve che al momento della randomizzazione erano trattati con 2 o più OAD<sup>19</sup>.

**INSULINA BIOSIMILARE: DOV'È IL VANTAGGIO ?**

Il complesso degli studi citati e descritti, da quelli in vitro a quelli in vivo di Fase I e Fase III, hanno portato alla approvazione piena di Abasaglar da parte sia dell'EMA che dell'FDA ed hanno documentato che nessun documento può venire al paziente dall'essere trattato con Abasaglar invece che con Glargine Originator. Del resto, e non

poteva essere altrimenti, nessuno può affermare sulla base degli studi di sviluppo clinico che Abasaglar sia superiore, in termini di efficacia e sicurezza, a Glargine Originator. La domanda che quindi potrebbe sorgere è: "cosa ci guadagna la comunità medica e scientifica dalla disponibilità di un biosimilare di glargina? Se non è "meglio", che valore aggiunto può dare?". La domanda coinvolge in genere i biosimilari di qualunque farmaco biologico, ma è ancora più rilevante per un farmaco con un utilizzo così ampio come insulina glargina. Il primo vantaggio che viene in mente è un vantaggio economico: il farmaco biosimilare viene offerto, almeno per un certo periodo di tempo, ad un prezzo inferiore rispetto al farmaco originator. Il "risparmio" derivante dal suo uso al posto dell'originator potrebbe essere rilevante, ma l'ammontare netto è comunque legato alle politiche di commercializzazione delle diverse Company e potrebbe variare nel tempo. Un altro vantaggio, forse anche più importante, deriva dal fatto che l'avvento di insuline biosimilari può ampliare la gamma di programmi di supporto/educativi disponibili per i pazienti, i medici prescrittori e i payor. Questo anche perché i farmaci biosimilari, ed in particolare una insulina biosimilare, contribuiscono ad incrementare la concorrenza con verosimili ricadute verso una maggiore sostenibilità per l'SSN della cura del diabete.

Man mano che scadono i brevetti degli analoghi dell'insulina, l'uso delle insulina biosimilari verosimilmente aumenterà ed avrà un impatto considerevole sulla cura del diabete<sup>20</sup>. La disponibilità di insuline tecnologicamente avanzate, ma ad un costo più basso, potrà favorire l'accesso e la aderenza alla terapia. Tuttavia, l'esperienza con altre molecole biosimilari (ad esempio l'eritropoietina) testimonia del fatto che questi farmaci incontrano ancora troppo scetticismo da parte dei medici prescrittori. Dal momento che gli standard regolativi di EMA ed FDA assicurano una alta qualità dei prodotti biosimilari che vengono immessi sul mercato, sarebbero auspicabili interventi legislativi che, nell'ottica del risparmio, incoraggiassero l'uso di questi farmaci. Questo passa anche però dallo sforzo che è necessario fare per propagare la "cultura" del farmaco biosimilare, per stressarne le differenze rispetto al farmaco generico, per ampliare la conoscenza e la comprensione dei loro processi di produzione e del loro iter regolativo. Un "supplemento" di terapia educativa andrebbe anche rivolto ai pazienti, per aumentare l'accettabilità da parte del paziente del farmaco biosimilare. Infine, è auspicabile che vengano implementate stringenti politiche di farmaco-vigilanza post marketing, affinché la conferma nel "real world" della sovrapponibilità dei profili di efficacia e sicurezza tra biosimilari ed originator possa aumentare la fiducia del medico in queste molecole e l'accettazione di esse da parte dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) EMA (2014). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). 2014. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp#Otherguidelinesrelevantforbiosimilars](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp#Otherguidelinesrelevantforbiosimilars).
- 2) Mellstedt H Anti-neoplastic biosimilars--the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24 Suppl 5: v23-8
- 3) Sharma B. Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3: impact of manufacturing changes. *Biotechnol Adv*. 2007 May-Jun; 25(3): 325-3
- 4) Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, Bretzel RG, Kuhlmann MK. The emergence of biosimilar insulin preparations--a cause for concern? *Diabetes Technol Ther*. 2012 Nov; 14(11): 989-96.
- 5) Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Granvanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012 Dec 20; 120(26): 5111-17
- 6) Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 2014 Nov 20; 124(22): 3191-96
- 7) AIFA (2013). Position Paper. I farmaci biosimilari. [http://www.agenzi-afarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA\\_POSITION\\_PAPER\\_FARMA-CI\\_BIOSIMILARI.pdf](http://www.agenzi-afarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMA-CI_BIOSIMILARI.pdf)
- 8) Owens RA, Kahl SD, Ruan X, Zhang C, Farmen MW, Moyers JS, Michael MD. The In Vitro Pharmacology of LY IGLar (LY2963016): A New Insulin Glargine Product. *Diabetes*, 2015 64 (supplement 1): A235-A382; 1033P
- 9) Linnebjerg H, Lam EC, Seger ME, Coutant D, Chua L, Chong CL, Ferreira MM, Soon D, Zhang X: Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2963016 Insulin Glargine and European Union- and U.S.-Approved Versions of Lantus Insulin Glargine in Healthy Subjects: Three Randomized Euglycemic Clamp Studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 2226-2233
- 10) Zhang X, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Tan LH, Soon D, Linnebjerg H: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of two insulin glargine products, LY2963016 and Lantus, in healthy subjects at two dose levels. *Diabetes* 2014; 63(Suppl.1): A227 (abstract poster 890)
- 11) Heise T, Zhang X, Lam ECQ, Seger ME, Coutant D, Chua L, Linnebjerg H: Duration of action of 2 insulin products, LY2963016 and Lantus, in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 2014; 63(Suppl.1): A228 (abstract, poster 891)
- 12) Committee for Medicinal Products for Human Use. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues. EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005\_Rev. 1. 13 December 2012. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/12/WC500136392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136392.pdf)
- 13) Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (US). Draft guidance. Bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs - general considerations. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>. Published March 2014
- 14) Owens DR. Human insulin: clinical pharmacological studies in normal man. New York: Springer Publishing; 1986
- 15) Heinemann L, Khatami H, McKinnon R, Home P. An Overview of Current Regulatory Requirements for Approval of Biosimilar Insulins. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 510-26
- 16) Blevins TC, Dahl D, Rosenstock J, Ilag LL, Huster WJ, Zielonka JS, Pollom RK, Prince MJ: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 726-733
- 17) Ilag LL, Deeg MA, Costigan T, Hollander P, Blevins TC, Edelman SV, Konrad RJ, Ortmann RA, Pollom RK, Huster WJ, Zielonka JS, Prince MJ. Evaluation of Immunogenicity of LY2963016 Insulin Glargine Compared with Lantus® Insulin Glargine in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus or Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18: 159-168
- 18) Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, Ilag LL, Pollom RK, Zielonka JS, Huster WJ, Prince MJ: Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 734-741
- 19) Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL. The efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2016, 18(4): 425-9
- 20) Polimeni G, Trifirò G, Ingrassiotta Y, Caputi AP. The advent of biosimilars for the treatment of diabetes: current status and future directions. *Acta Diabetol*. 2015 Jun; 52(3): 423-31

# Nuovi biomarcatori di eventi cardiovascolari: cosa c'è di nuovo oltre i classici fattori di rischio

## Identifying Novel Biomarkers for Cardiovascular Events or Death in People with Dysglycemia

Gerstein HC, Paré G, McQueen MJ, Haenel H, Lee SF, Pogue J, Maggioni AP, Yusuf S, Hess S  
*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention Trial Investigators* *Circulation* 2015; 132: 2297-2304.

Angelo Cignarelli

È noto come i pazienti affetti da diabete mellito mostrino un eccesso di morbilità cardiovascolare (CV), nonostante la significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari ottenuta negli ultimi tempi grazie al miglioramento degli strumenti terapeutici a disposizione. Le ragioni fisiopatologiche alla base di questo eccesso di morbilità restano poco chiari.

Per studiare quali possano essere i possibili mediatori dell'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici, gli Autori di questo studio si sono avvalsi di una nuova metodica in grado di analizzare contemporaneamente un numero ragguardevole di bio-marcatori sierici in volumi di siero ridotti: la metodica Bio-plex. Grazie a questa metodica, infatti, gli Autori hanno potuto analizzare un pannello di 284 biomarcatori cardiometabolici nel siero ottenuto da 8401 partecipanti ad alto rischio CV con diabete mellito di tipo 2 di recente diagnosi (88% dei soggetti) o pre-diabete (12% dei soggetti) precedentemente arruolati nel recente trial ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention).

Dopo aver eliminato i biomarcatori non rilevabili o non-analizzabili, per ogni siero di ciascuno degli 8401 partecipanti sono state analizzate 237 molecole ed è stata effettuata un'analisi di regressione di Cox per identificare i biomarcatori in grado di predire in maniera indipendente 3 differenti esiti: (1) l'esito composito di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare; (2) l'esito composito precedente più ricovero per scompenso cardiaco o rivascolarizzazione; e (3) tutte le cause di morte.

I partecipanti inclusi nello studio (66% uomini, età media 63 anni, 59% con un precedente evento CV) hanno presentato, durante il corso dello studio, 1405 eventi CV compositi, 2435 eventi CV compositi estesi, e 1340 decessi.

Dall'analisi statistica è emersa una nuova combinazione di citochine che, quando aggiunta ai classici fattori di rischio (evento CV pregresso, albuminuria, sesso maschile, età, rapporto LDL/HDL, fumo di sigaretta, diabete mellito pregresso, ipertensione), è risultata in grado di discriminare con un maggiore potere predittivo i soggetti

pre/diabetici a maggior rischio di incorrere in un evento CV e/o morte.

In particolare, 10 biomarcatori sono risultati fattori predittivi indipendenti dei 1405 eventi cardiovascolari compositi, 9 biomarcatori (di cui 8 dei precedenti 10) sono risultati fattori predittivi indipendenti dei 2435 eventi compositi estesi e 15 (inclusi i 10 biomarcatori predittori degli eventi compositi CV) sono risultati predittori indipendenti delle 1340 morti.

I principali biomarcatori sono risultati: NT-proBNP, trefoil factor 3, apolipoproteina B, angiopoietina-2, osteoprotegerina,  $\alpha$ -2-macroglobulina, glutatione S transferasi  $\alpha$ , growth/differentiation factor 15, hepatocyte growth factor receptor, e cromogranina A. Di questi, tre biomarcatori (NT-proBNP, angiopoietina 2, e glutatione S-transferasi  $\alpha$ ) sono stati costantemente identificati in tutti i modelli e per tutti gli eventi analizzati. In figura 1 è evidenziato l'impatto dell'aggiunta di questi 3 biomarcatori ai classici fattori di rischio CV sulla capacità di identificare i soggetti maggiormente predisposti a sviluppare eventi CV. È da notare che 2 dei 3 biomarcatori sono già risultati associati a tutti gli outcome analizzati da questo studio e sono stati valutati in precedenza sia come marcatori sia come possibili mediatori di malattia cardiovascolare.

Il BNP è un ormone cardiaco coinvolto nella regolazione della pressione arteriosa, del volume ematico e della regolazione della sodiemia. Precedenti studi epidemiologici hanno indicato in maniera chiara come il riscontro di elevati livelli di NT-proBNP rappresenti un forte fattore di rischio indipendente per eventi CV in soggetti sia con sia senza diabete mellito, a conferma dei risultati ottenuti nel presente studio in soggetti con pre/diabete. L'osservazione che l' hazard ratio per BNP è maggiore di quello per la maggior parte degli altri biomar-

Lo studio di un ampio pannello di biomarcatori sierici applicato a grandi studi epidemiologici consente di riconoscere molecole in grado di identificare soggetti particolarmente a rischio di sviluppare eventi cardiovascolari a parità di presenza e severità dei classici fattori di rischio

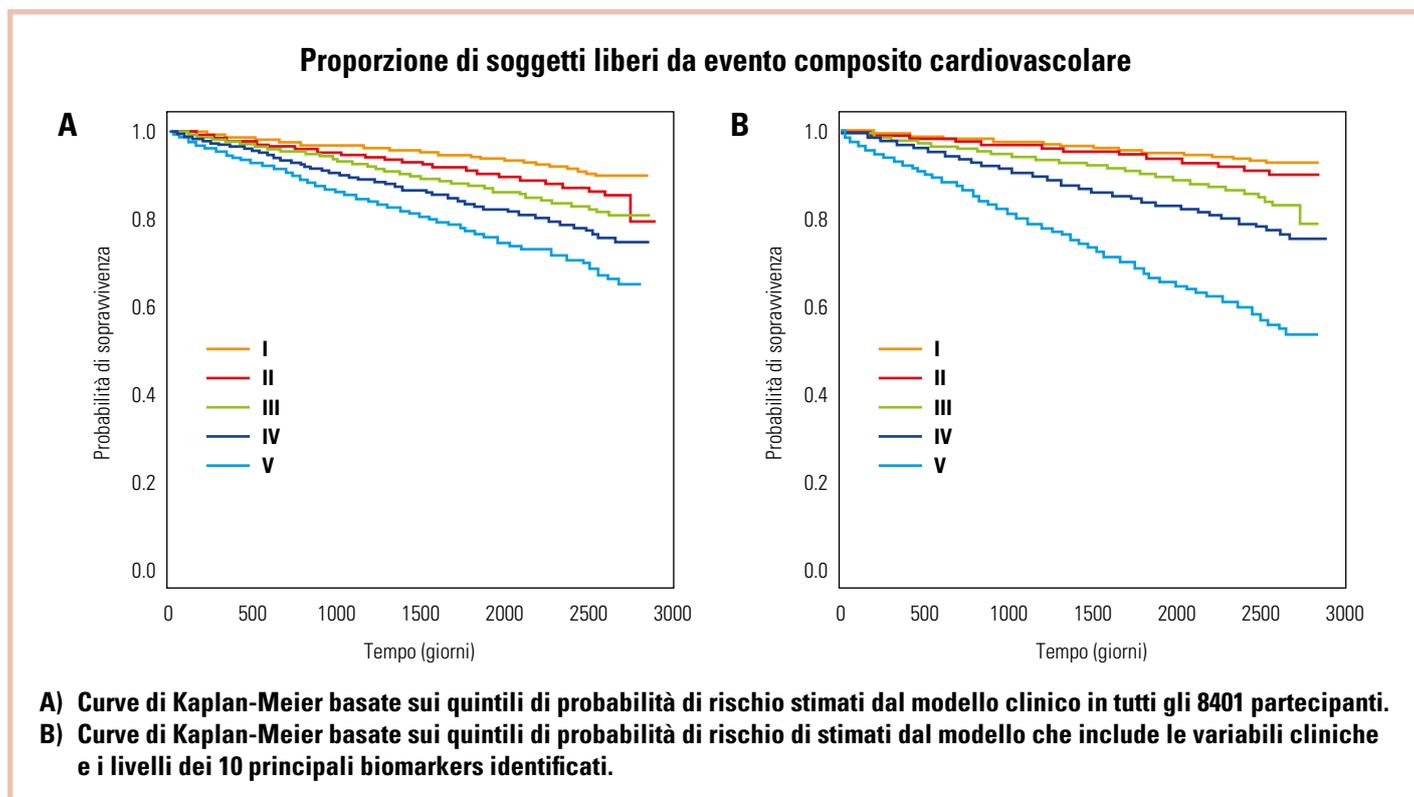


Figura 1

catori sottolinea ulteriormente l'efficienza di questo biomarcatore nell'identificazione di individui ad alto rischio.

L'angiopoietina 2 è una citochina prodotta dalle cellule endoteliali attivate in risposta a ipossia, flogosi e altri segnali, incluso VEGF. È coinvolta nella regolazione della permeabilità vascolare e angiogenesi, ed è riportata essere aumentata in soggetti con iperglicemia, retinopatia diabetica, e malattia CV. I livelli circolanti di questa citochina, peraltro, rappresentano un tratto ereditario e risultano direttamente associati a noti fattori di rischio di malattia CV.

La glutazione S transferasi  $\alpha$  è risultata essere inversamente associata con tutti i 3 outcome analizzati. È un enzima citosolico che disintossica una serie di substrati elettrofili coniugandoli con la forma ridotta del glutatione. Sebbene nessuna associazione tra elevati livelli della glutazione S-transferasi  $\alpha$  e ridotti eventi CV sia stata riportata in precedenza, i livelli più elevati di questo enzima potrebbero essere associati ad un ridotto stress ossidativo.

Nonostante i risultati originali e convincenti ottenuti da questo studio, è opportuno considerare come esso sia il primo lavoro in cui è stato impiegato questo tipo di approccio, con il potenziale rischio di aver prodotto risultati potenzialmente non replicabili. Inoltre, bisogna considerare che i biomarcatori identificati da una singola metodica possano presentare un'associazione più debole con l'incidenza dell'esito analizzato rispetto a quella individuata utilizzando un numero maggiore di approcci. Infine, questi risultati sono basati sullo

studio di soggetti che presentavano gradi moderati di iperglicemia e, pertanto, potrebbero non essere applicabili in soggetti euglicemici, più giovani, o in quelli a basso rischio di esiti CV.

Tuttavia, lo studio presenta numerosi punti di forza tra cui il rilevante numero di biomarcatori analizzati per ciascun campione, il largo numero di partecipanti provenienti da numerosi gruppi etnici che ha presentato eventi durante un follow-up di più di 6 anni e la disponibilità di misurazioni cliniche e biochimiche di routine per tutti i partecipanti. Inoltre, questi risultati evidenziano il valore potenziale dell'analisi del materiale biologico ottenuto da studi epidemiologici prospettici e da studi clinici randomizzati per identificare i soggetti maggiormente a rischio di eventi futuri. Analisi condotte su materiale genetico ottenuto da più di 5000 dei partecipanti allo studio ORIGIN sono attualmente in corso e consentiranno di identificare i potenziali determinanti genetici di questi biomarcatori e dei loro livelli circolanti. Tali futuri studi, inoltre, consentiranno di combinare biomarcatori genetici e biochimici, e ottenere nuove ipotesi biologiche riguardanti la fisiopatologia degli eventi CV nelle persone con diabete mellito.

NT-proBNP, angiopoietina 2 e glutazione S-transferasi alfa sono biomarcatori che aumentano il potere predittivo di eventi cardiovascolari e mortalità quando aggiunti alle "classiche" variabili cliniche ed ematochimiche

# I markers di deficit $\beta$ -cellulare sono predittivi di una scarsa risposta glicemica alla terapia con Agonisti Recettoriali del GLP-1 nel Diabete tipo 2

## Markers of $\beta$ -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes

Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, Hattersley AT for the PRIBA Study Group  
*Diabetes Care* 2016; 39: 250-257

Patrizia Di Fulvio

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) generalmente vengono prescritti ai pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) come secondo o terzo farmaco in add-on a metformina e/o ad altri ipoglicemizzanti orali o in combinazione con insulina. Il loro utilizzo si associa a perdita di peso e ad un basso rischio di ipoglicemia rispetto alle terapie tradizionali, ma il posizionamento nel trattamento rimane ancora oggetto di discussione. L'effetto ipoglicemizzante di questa categoria di farmaci è piuttosto variabile: tale variabilità è attribuibile in parte ai cambiamenti nello stile di vita e alla aderenza alla prescrizione, ma anche a meccanismi biologici coinvolti nella risposta farmacologica; identificare marcatori predittivi della loro efficacia potrebbe quindi essere utile al momento di scegliere la terapia più appropriata per il paziente diabetico, con un occhio di riguardo anche al rapporto costo-beneficio.

I GLP-1RA funzionano innanzitutto potenziando la secrezione insulinica; pertanto gli Autori di questo studio sono partiti dall'ipotesi che la risposta glicemica ai GLP-1RA sia ridotta nei pazienti con deficit  $\beta$ -cellulare più marcato e hanno tentato di identificare le caratteristiche cliniche e i marcatori di difetto  $\beta$ -cellulare associati con la risposta glicemica a questi farmaci. A tale fine hanno arruolato in uno studio prospettico multicentrico (condotto in 17 centri inglesi tra il 2011 e il 2013) 620 pazienti con DM2, HbA1c  $\geq 7,5\%$  (58 mmol/mol) e filtrato glomerulare  $>30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a cui veniva prescritta per la prima volta una terapia con un GLP-1RA. All'inizio dell'osservazione sono stati valutati HbA1c, C-peptide, rapporto C-peptide/creatinina urinari dopo il pasto domiciliare più abbondante (UCPCR), anticorpi anti GAD e anti IA2, durata del diabete e dati relativi alla terapia insulinica. L'outcome primario era la variazione dell'HbA1c nei primi 3-6 mesi di terapia con GLP-1RA, mentre le variazioni del peso corporeo durante il periodo di osservazione costituivano l'outcome secondario. Tenendo conto dell'aderenza al trattamento, nell'analisi dei risultati sono stati presi in considerazione 546 partecipanti (64% trattati con liraglutide, 27% con exenatide BID, 9% exenatide

I marcatori di riduzione della secrezione insulinica si associano significativamente con una ridotta risposta glicemica ai GLP-1RA.

settimanale). La risposta ipoglicemizzante più scarsa è stata osservata nei pazienti che presentavano il C-peptide e l'UCPCR più bassi, positività degli autoanticorpi, più lunga durata di malattia e concomitante trattamento insulinico ( $p \leq 0,01$ ): la riduzione di 1 nmol/L del C-peptide a digiuno era associata con una mancata riduzione dell'HbA1c di 3,2 mmol/mol (0,3%) al follow-up; inoltre, in presenza di terapia insulinica o di autoanticorpi positivi la risposta glicemica si riduceva di 8,5 mmol/mol (0,8%) e 10,0 mmol/mol (0,9%) rispettivamente. I parametri valutati al baseline non erano invece associati con il  $\Delta$  peso ( $p > 0,2$ ). I pazienti con livelli di C-peptide  $< 0,25$  nmol/L (pochi rispetto alla totalità del campione e prevalentemente in trattamento insulinico) presentavano una risposta glicemica fortemente ridotta (Figura 1A), come del resto quelli positivi per gli autoanticorpi (Figura 1B). La durata di malattia, il trattamento insulinico e il C-peptide rimanevano associati alla risposta glicemica anche quando dall'analisi venivano esclusi i soggetti con autoanticorpi. Come descritto nella Figura 2, i soggetti positivi per gli autoanticorpi e con C-peptide  $\leq 0,25$  nmol/L al follow-up presentavano una riduzione significativamente inferiore sia dell'HbA1c, sia del numero di unità di insulina praticate, a fronte di una perdita di peso paragonabile, rispetto ai pazienti con anticorpi negativi e C-peptide  $>$  di 0,25 nmol/L. Importante sottolineare che le caratteristiche cliniche tra i due gruppi di pazienti erano sovrapponibili: per entrambi, BMI  $> 36,5$  kg/m<sup>2</sup>, età alla diagnosi  $> 42$  anni, durata di diabete  $> 12,5$  anni, tempo all'insulina  $> 5,5$  anni.

Con questo studio, gli Autori hanno tentato di chiarire almeno in parte i fattori legati alla mancata efficacia delle terapie basate sulle incretine. I dati ottenuti, in linea con quanto già proposto in letteratura, analizzano la risposta alla terapia con GLP-1RA in un ampio gruppo di pazienti, rappresentativo di ciò che accade nella comune pratica clinica sia dal punto di vista del medico (scelta e prescrizione della terapia) sia dal punto di

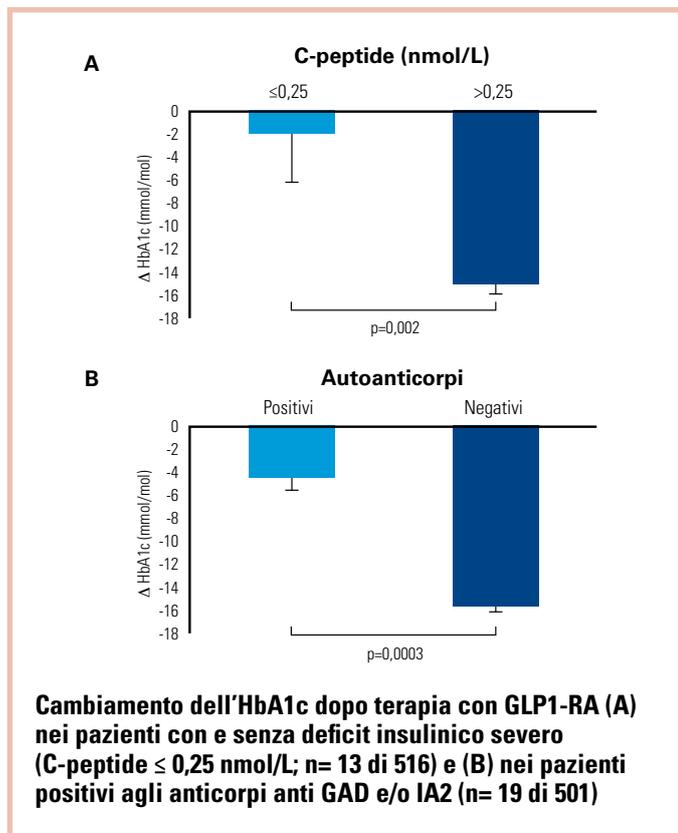


Figura 1

vista del paziente (in termini di standardizzazione e di aderenza alla terapia); per la prima volta, inoltre, è stata dimostrata la correlazione tra la positività degli anticorpi anti GAD e anti IA2 e la risposta alla terapia con GLP-1RA. Questo lavoro presenta comunque dei limiti, dati dal fatto che non sono stati presi in considerazione gli effetti dei GLP-1RA sulla secrezione di glucagone e sullo svuotamento gastrico (parte integrante dell'azione ipoglicemizzante di questa classe di farmaci), inoltre non sono stati misurati alcuni indici più approfonditi di funzione β-cellulare. Del resto, però, si tratta di valutazioni non comuni nella pratica clinica, che si addicono maggiormente a studi di taglio fisiopatologico; questa analisi si proponeva invece di offrire una valutazione *real life*, utile per indirizzare meglio le scelte terapeutiche, e sottolinea che bisogna aspettarsi una risposta glicemica inferiore quando si prescrivono GLP-1RA a pazienti trattati con insulina, soprattutto in quelli positivi agli autoanticorpi o con livelli bassi di C-peptide. Valutazioni su più ampie coorti di pazienti saranno necessarie per stabilire il rapporto costo/beneficio del dosaggio di C-peptide e autoanticorpi prima di prescrivere questi farmaci; del resto il campione preso in considerazione era costituito prevalentemente da obesi, relativamente giovani. Potrebbero essere utili inoltre studi clinici

I pazienti insulino-trattati e quelli positivi per gli autoanticorpi ottengono meno benefici dalla terapia con GLP-1RA.

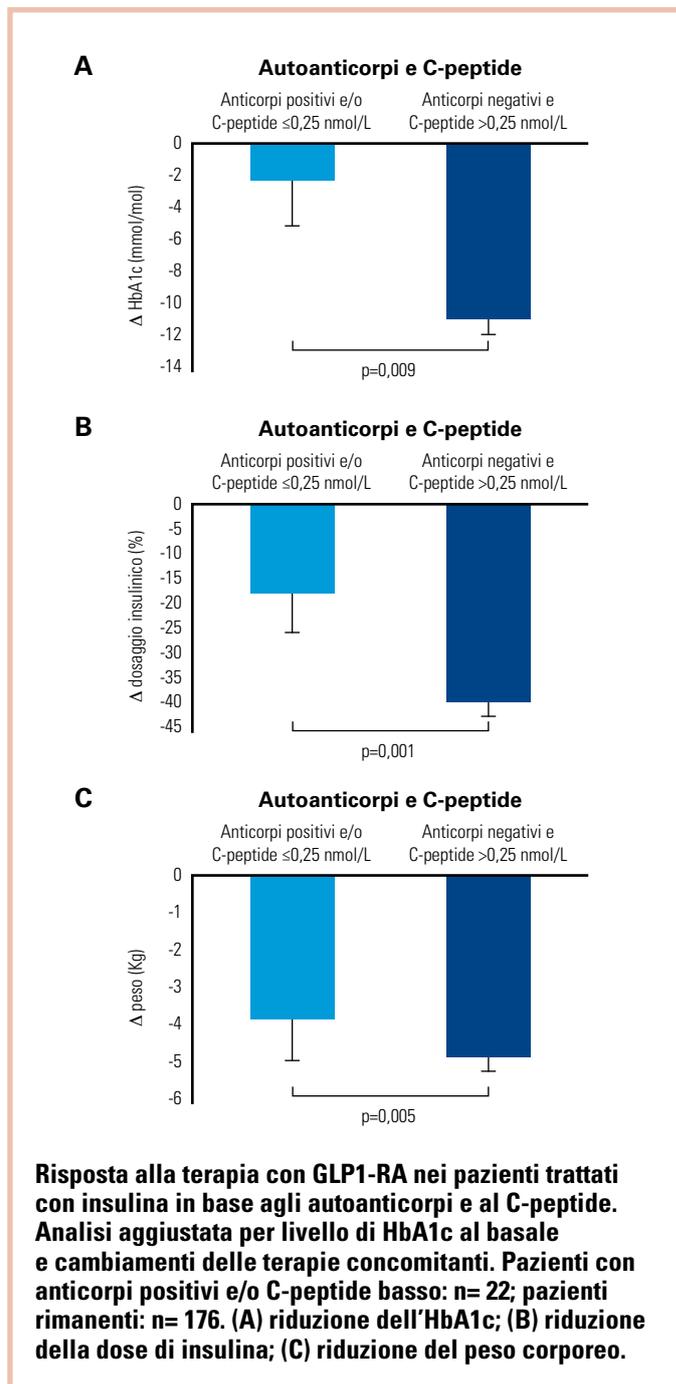


Figura 2

randomizzati volti a valutare la risposta in particolare nei pazienti insulino-trattati.

In conclusione, questi dati mostrano come marcatori di ridotta secrezione insulinica siano associati ad una risposta glicemica inferiore alla terapia con GLP-1RA. In futuro il dosaggio di C-peptide ed autoanticorpi potrebbe rappresentare uno strumento utile a stratificare la terapia nei pazienti insulino-trattati.

# È giunto il momento di rivedere la classificazione della malattia diabetica?

## The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the $\beta$ -Cell – Centric Classification Schema

Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB  
*Diabetes Care* 2016; 39: 179-186. DOI: 10.2337/dc15-1585

Ilaria Dicembrini

Lo scopo principale di un sistema classificativo è quello di fornire uno strumento in grado di orientare la ricerca, identificare e valutare gli outcome e definire linee guida in modo da migliorare l'approccio clinico alla cura ed alla prevenzione delle malattie. L'attuale sistema classificativo della malattia diabetica presenta alcune limitazioni.

Esistono infatti delle sovrapposizioni di comune riscontro nella pratica clinica: ad esempio alcuni pazienti con diabete tipo 2 possono presentare alcuni aspetti caratteristici del diabete tipo

L'attuale sistema classificativo della malattia diabetica presenta alcune importanti limitazioni.

1 e viceversa sono sempre più frequenti diabetici tipo 1 nei quali esiste una condizione di insulino-resistenza, caratteristica del diabete tipo 2, correlata alla presenza di obesità.

In aggiunta l'attuale classificazione pone dei problemi relativamente al sottotipo LADA. Infatti l'attuale sistema classificativo, includendo tale sottotipo nel DM1 sembra orientare il trattamento verso la terapia insulinica. Anche nel caso di pazienti con diagnosi di LADA e una conservata funzione secretiva pancreaticata.

Questo nonostante per nuove classi di farmaci antidiabetici, come le incretine o gli SGLT-2 inibitori, esistano sempre più rigorose prove scientifiche di applicabilità sia al LADA sia al DM1. Questa situazione può alimentare anche una miopia da parte dei sistemi sanitari e/o delle assicurazioni, precludendo l'accesso a tali trattamenti per questi pazienti.

Un nuovo sistema classificativo incentrato sulla  $\beta$  cellula potrebbe quindi avere maggiori correlazioni con la pratica clinica. In questo nuovo sistema la funzione e massa  $\beta$  cellulare, influenzate dall'interazione tra fattori genetici, insulino-resistenza, e fattori ambientali, immunitari/infiammatori, rivestirebbero un ruolo centrale (Figura 1). Il modello proposto in questo studio consente di identificare 11 meccanismi patogenetici che conducono alla fine ad una condizione comune di iperglicemia cronica. Questo modello riconosce il coinvolgimento di diversi organi ed apparati (pancreas, fegato, muscolo, tessuto adiposo, sistema nervoso centrale, rene,

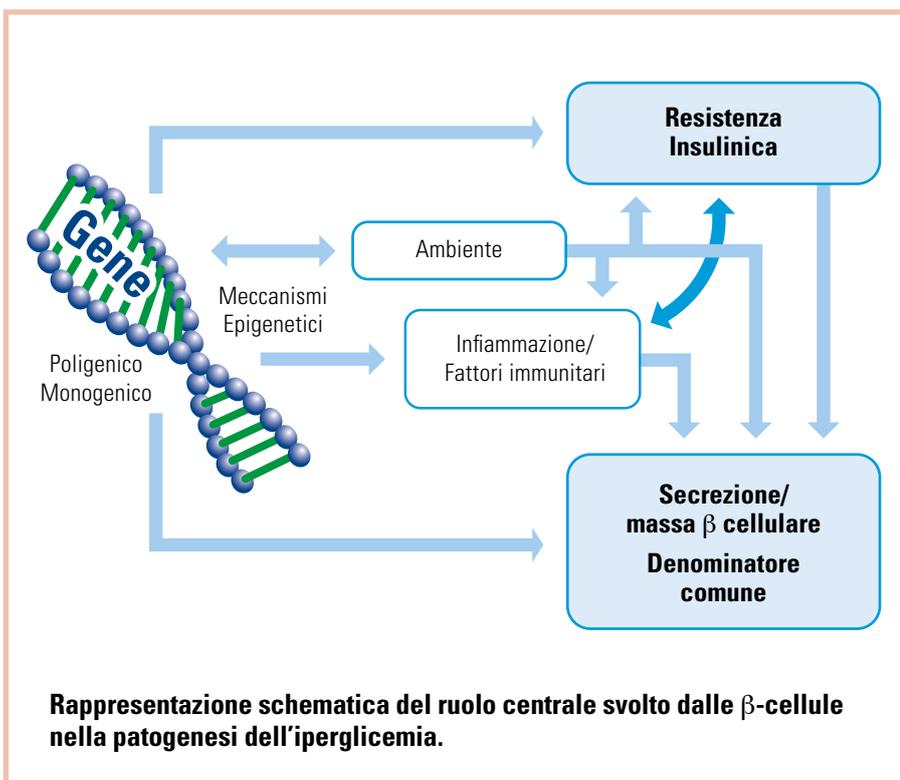


Figura 1

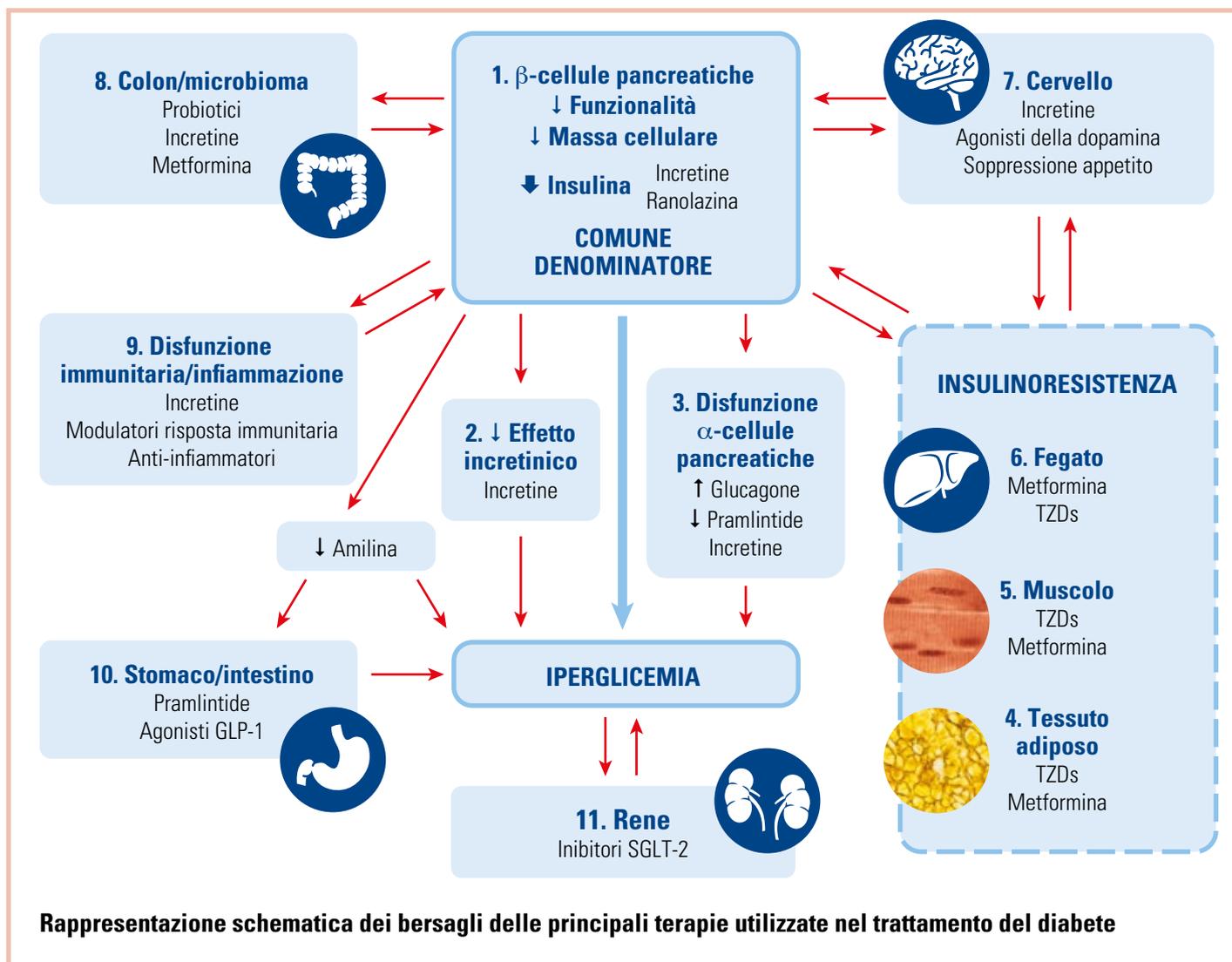


Figura 2

sistema gastrointestinale, sistema immunitario) suggerendo altrettanti approcci farmacologici mirati (Figura 2). Questa proposta prevederebbe di implementare l'inquadramento diagnostico del paziente con diabete mediante dosaggio del C peptide, valutazione del profilo anticorpale, dei marker flogistici, degli indicatori di insulino-resistenza, e di nuovi marker di massa residua  $\beta$  cellulare e/o di danno da fattori ambientali. Nell'ottica di implementare maggiormente il concetto di personalizzazione della diagnosi e di conseguenza dell'approccio terapeutico individuale, deve essere sottolineato anche il ruolo sempre più fondamentale della farmacogenomica i cui costi stanno divenendo sempre più accessibili. In una classificazione del diabete centrata sulla  $\beta$  cellula non troverebbero spazio trattamenti con effetti negativi sulle  $\beta$  cellule stesse; questo approccio consentirebbe inoltre di limitare l'uso di insulina nei pazienti diabetici tipo 2 anche con lunga durata

di malattia, ma con funzione  $\beta$  cellulare residua e di integrare il trattamento insulinico nel diabete tipo 1 con altre terapie farmacologiche in grado di consentire un approccio complessivo ai diversi meccanismi patogenetici che conducono, nel singolo paziente, all'iperglicemia cronica.

Un modello classificativo centrato sulla  $\beta$  cellula consente di identificare 11 meccanismi patogenetici alla base dell'iperglicemia cronica su cui vanno ad intervenire le diverse classi di farmaci.

L'inquadramento diagnostico del diabete dovrebbe andare al di là della conferma della condizione di iperglicemia cronica.

# Cellule $\beta$ quiescenti nel diabete mellito tipo 2: un possibile bersaglio terapeutico per ripristinare la secrezione insulinica

## Evidence of $\beta$ -cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes

Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, Ohmura Y, Sandoval PR, Masini M, Marselli L, Suleiman M, Ratner LE, Marchetti P, Accili D  
*J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar; 101(3): 1044-54

Teresa Vanessa Fiorentino

La ridotta secrezione insulinica, determinata da una progressiva riduzione del numero di cellule  $\beta$  e della loro capacità secretoria, gioca un ruolo cruciale nella progressione del diabete mellito tipo 2 (DM2). Da studi su modelli animali è emerso che in condizioni di iperglicemia le cellule  $\beta$  possono andare incontro a dedifferenziamento perdendo la capacità di secernere insulina, ed acquisendo, al tempo stesso, caratteristiche tipiche di altre cellule endocrine, come per esempio la capacità di sintetizzare glucagone. Non è noto tuttavia se simili alterazioni siano presenti anche nel pancreas endocrino umano e se esse possano contribuire alla patogenesi del deficit insulinico e dell'iperglicemia riscontrati nei soggetti affetti da DM2. Per chiarire tale aspetto, gli Autori di questo studio hanno esaminato le isole pancreatiche di 15 soggetti diabetici e 15 individui non diabetici attraverso analisi morfometriche, immunoistochimiche e di microscopia elettronica. Usando markers di linee endocrine come sinaptofisina (Sin) e cromogranina e anticorpi specifici per gli ormoni pancreatici, gli Autori hanno quantificato: il numero totale di cellule endocrine (positive per Sin o cromogranina); il numero di cellule endocrine positive per insulina, glucagone, polipeptide pancreatico, somatostatina; ed il numero di cellule endocrine dedifferenziate, definite come cellule positive per Sin e/o cromogranina, ma negative per i quattro ormoni pancreatici (Tabella 1 e Figura 1). Il numero di cellule endocrine (Sin-positive) per isola pancreatica nei soggetti diabetici non è risultato significativamen-

Il diabete mellito tipo 2 si associa ad un aumento di cellule  $\beta$  dedifferenziate nelle isole pancreatiche.

te diverso rispetto a quello riscontrato nei donatori non diabetici; ciò suggerisce che il DM2 non si associ ad una perdita di cellule con caratteristiche endocrine generali. Tuttavia, nel pancreas dei donatori diabetici è stata riscontrata una riduzione del numero di cellule  $\beta$  (positive per Sin e insulina) di circa il 26% rispetto ai non diabetici, accompagnata da un aumento del 36% della percentuale di cellule positive per Sin e per gli altri ormoni pancreatici (Figura 1). In particolare il numero di cellule  $\alpha$  (positive per Sin e glucagone) risultava aumentato del 68% nei diabetici rispetto ai non diabetici. Il numero di cellule endocrine dedifferenziate (positive per

Marker	Cellule $\beta$	Cellule $\alpha$	Cellule $\beta$ dedifferenziate
Insulina	+	-	-
Glucagone	-	+	-
FOXO1	Nucleo	-	Citoplasma
NKX6.1	Nucleo	-	Citoplasma
ALDH1A3	-	-	+
Sinaptofisina	+	+	+
Cromogranina	+	+	+

FOXO1: Forkhead box protein O1; NKX6.1: NK6 homeobox 1; ALDH1A3: l'aldeide deidrogenasi 1A3.

**Caratteristiche delle cellule  $\beta$  dedifferenziate rispetto alle cellule  $\beta$  e  $\alpha$**

Tabella 1

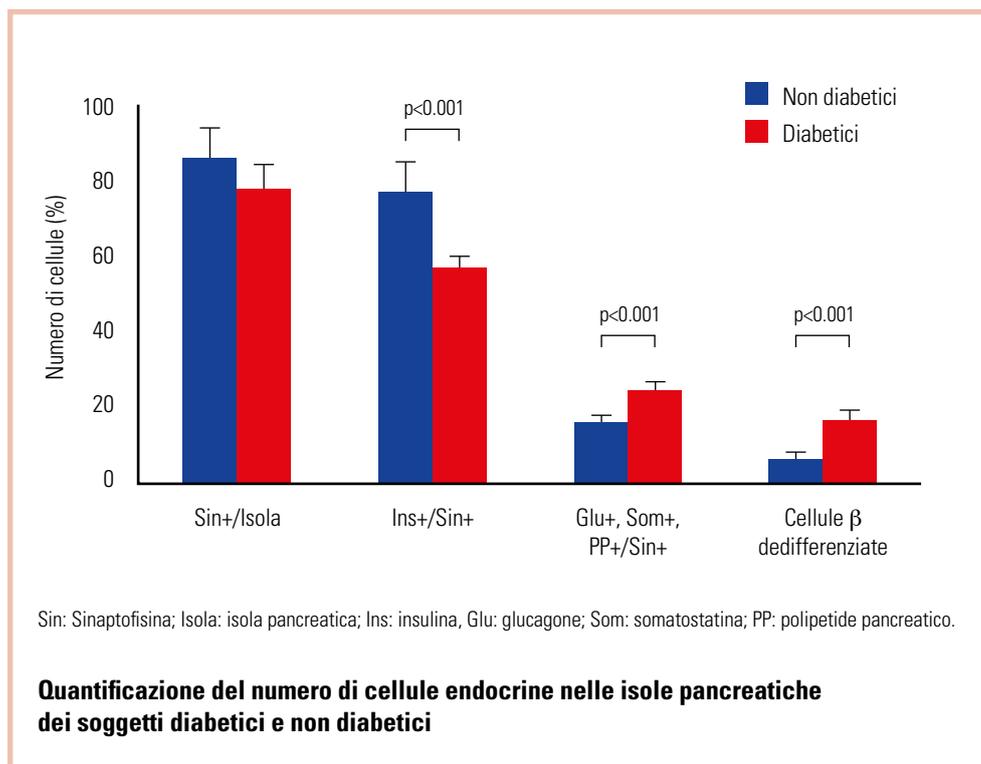


Figura 1

Sin, ma negative per i 4 ormoni pancreatici) nei donatori diabetici era inoltre significativamente più elevato (+61%,  $p=0.001$ ) rispetto a quello riscontrato nei non diabetici (Figura 1). Al fine di valutare la correlazione tra dedifferenziamento e secrezione insulinica gli Autori hanno isolato cellule  $\beta$  da un sottogruppo di 13 donatori (8 diabetici e 5 non diabetici) e hanno osservato che la capacità di secernere insulina in risposta al glucosio era significativamente ridotta nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici e correlava negativamente con lo score di de-differenziamento, calcolato rapportando il numero di cellule positive per Sin, ma negative per gli ormoni insulari, al numero complessivo di cellule Sin-positivo ( $r=0.55$ ,  $p=0.05$ ). Successivamente, considerando che una caratteristica del dedifferenziamento  $\beta$  cellulare nei modelli animali è l'espressione di marcatori di cellule progenitrici endocrine come l'aldeide deidrogenasi 1A3 (ALDH1A3), gli Autori hanno analizzato l'immunoreattività delle isole pancreatiche dei soggetti diabetici e non diabetici all'ALDH1A3, osservando un aumento significativo del numero di cellule positive per ALDH1A3 nei soggetti con DM2. Tali cellule risultavano inoltre negative per gli ormoni pancreatici, ciò confermava il loro fenotipo scarsamente differenziato. Per rispondere al quesito se queste cellule simil-progenitrici fossero il risultato di un dedifferenziamento  $\beta$  cellulare è stata poi valutata l'espressione di NK6 homeobox 1 (NKX6.1), un fattore di trascrizione specifico delle cellule  $\beta$  ed è stata osservata una colocalizzazione di ALDH1A3 e NKX6.1 nelle isole pancreatiche dei soggetti con

DM2 (Tabella 1). Un'altra alterazione riscontrata nel pancreas endocrino dei soggetti affetti da DM2 riguardava l'espressione e la localizzazione intracellulare dei fattori trascrizionali cellule  $\beta$ -specifici NKX6.1 e Forkhead box protein O1 (FOXO1) (Tabella 1). L'espressione di FOXO1 e NKX6.1 era significativamente ridotta nei soggetti diabetici; inoltre mentre nei soggetti non diabetici entrambi i fattori erano localizzati nel nucleo delle cellule  $\beta$ , nei soggetti affetti da DM2 è stata riscontrata una localizzazione citoplasmatica di NKX6.1 e FOXO anche in cellule positive per glucagone e somatostatina oltre che nelle cellule simil-progenitrici. Complessivamente i dati di questo studio dimostrano per la prima volta nell'uomo che il DM2 si associa ad un aumento nelle isole pancreatiche di cellule che, pur mantenendo proprietà endocrine, hanno perso la capacità di sintetizzare insulina. Quanto osservato

dagli Autori di questo lavoro suggerisce che nei soggetti con DM2 le cellule  $\beta$  possono andare incontro a dedifferenziamento e, per di più, acquisire un fenotipo glucagone o somatostatina secernente. Tra i limiti dello studio è necessario tenere in considerazione che tutti i soggetti diabetici analizzati erano in trattamento con insulina e/o ipoglicemizzanti orali di cui non è noto l'effetto sul differenziamento  $\beta$  cellulare; inoltre non è possibile escludere che le cellule simil-progenitrici esprimenti NKX6.1 e FOXO osservate nei soggetti diabetici e ritenute essere cellule  $\beta$  dedifferenziate fossero in realtà cellule endocrine immature andate incontro a differenziamento  $\beta$  cellulare. Il riscontro di cellule  $\beta$  dedifferenziate nei pazienti affetti da DM2 pone le basi per futuri studi volti ad analizzare i possibili meccanismi coinvolti nel dedifferenziamento/transdifferenziamento  $\beta$  cellulare e ad identificare nuovi targets terapeutici al fine di promuovere il ripristino del normale fenotipo  $\beta$  cellulare da parte delle cellule  $\beta$  residue.

Il dedifferenziamento riduce la capacità delle cellule  $\beta$  di secernere insulina.

Nel pancreas endocrino di soggetti con diabete mellito tipo 2 le cellule  $\beta$  dedifferenziate possono convertirsi in cellule simil- $\alpha$  o simil- $\delta$ .

# Correlazione tra la glicemia materna e la frequenza cardiaca fetale in donne con diabete tipo 1

## Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes Pregnancy Shows that Fetal Heart Rate Correlates with Maternal Glycemia

Cypryk K, Bartyzel L, Zurawska-Klis M, Mlynarski W, Szadkowska A, Wilczynski J, Nowakowska D, Wozniak LA, Fendler W  
*Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 619-624

Ilaria Malandrucchio

Ad oggi il tasso di bambini nati morti tra le donne con diabete è più elevato rispetto alla popolazione generale. Numerose evidenze hanno dimostrato che le gravidanze nelle donne con preesistente diabete presentano un aumento del rischio di avere eventi avversi materni e fetali, tale rischio è probabilmente legato allo scarso controllo glicemico. L'iperglicemia nelle donne in gravidanza può causare malformazioni fetali, disturbi della crescita, ritardo nello sviluppo del sistema nervoso centrale, ipossiemia cronica, aborto spontaneo, prematurità, macrosomia, ipoglicemia neonatale, ecc.

Un adeguato controllo metabolico del diabete nelle donne in gravidanza è un elemento fondamentale per la prevenzione delle complicanze ostetriche e neonatali, è stato dimostrato, infatti, che il rischio di insorgenza di tutte le complicazioni perinatali correla con i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) della madre. Per questo, nelle donne con diabete, raggiungere e mantenere un buon controllo glicemico durante la gravidanza rappresenta la principale sfida.

Aggiungere il monitoraggio continuo della glicemia (CGM), al monitoraggio standard potrebbe migliorare il controllo metabolico e facilitare le scelte terapeutiche contribuendo a migliorare gli outcome perinatali. Inoltre grazie ai recenti progressi tecnologici nel campo del monitoraggio della frequenza cardiaca fetale (FHR) è possibile valutare la correlazione tra i due parametri in continuo.

Nel presente lavoro sono stati utilizzati i due dispositivi (CGM e FHR) ed è stata studiata l'associazione tra le fluttuazioni glicemiche materne e la variabilità della frequenza cardiaca fetale.

Nello studio sono state arruolate quattordici pazienti con diabete tipo 1 in gravidanza singola dalla 30<sup>a</sup> settimana di gestazione in avanti, l'età media delle donne era di 30,4 ± 4,2 anni (range 25-

37 anni) e la durata media di malattia 14,6±7,6 anni. Le pazienti sono state dotate di un dispositivo per il CGM (iPro 2; Medtronic, Minneapolis, MN) da utilizzare in cieco per una durata di almeno 48 h e del dispositivo Monica AN24 (Monica Healthcare Ltd., Nottingham, Regno Unito) per l'elettrocardiogramma (ECG) fetale in doppio cieco in continuo per almeno 20 h da utilizzare contemporaneamente al CGM. I dati rilevati dai due dispositivi sono stati associati. Durante lo studio, il team endocrinologico poteva titolare la terapia insulinica, quando necessario a seconda dei livelli di glicemia (glicemia inferiore a 70 mg/dl [3,9 mmol/L] e maggiore di 126 mg/dl [7 mmol/L]).

Le accelerazioni e decelerazioni all'ECG fetale sono state definite, rispettivamente, come aumenti del FHR rispetto al basale maggiori di 10 battiti/min (bpm) per almeno 15 secondi e come diminuzioni ≥10 bpm per un periodo ≥10 secondi.

La frequenza di ipoglicemia (<70 mg/dl [3.9 mmol/L] e <54mg/dl [<3 mmol/L]) e iperglicemia (>126mg/dl [7 mmol/L]) è stata registrata come percentuale di tempo trascorsa in ipo o iperglicemia rispetto al totale del tempo del CGM.

Dai risultati è emerso che la glicemia media era 5.64 ± 0.68mmol/L, e la media della frequenza cardiaca fetale era pari a 135 ± 6 bpm,

Numerose evidenze hanno dimostrato che le gravidanze nelle donne con preesistente diabete presentano un aumento del rischio di avere eventi avversi materni e fetali, probabilmente legato allo scarso controllo glicemico.

Un adeguato controllo metabolico del diabete nelle donne in gravidanza è un elemento fondamentale per la prevenzione delle complicanze ostetriche e neonatali.

l'HbA1c media era di  $5,95 \pm 0,48\%$ , e la glicemia durante l'osservazione variava da 2.22 a 10.78 mmol/L.

Livelli più elevati di glicemia correlavano con la frequenza cardiaca fetale ( $R = 0,32$ ;  $p < 0,0001$ ) ed erano associati ad una più alta probabilità del feto in via di sviluppo di avere piccole accelerazioni (odds ratio = 1.05; 95% intervallo di confidenza, 1,00-1,10;  $p = 0,04$ ). In nove pazienti la frequenza cardiaca fetale mostrava una significativa correlazione positiva con la glicemia materna ( $R = 0,32$ ;  $p < 0,0001$ ) (Fig. 1). In cinque pazienti non veniva osservata tale correlazione, e in un caso emergeva una significativa correlazione negativa.

Nessuno dei fattori quali l'età della paziente, l'indice di massa corporea, la durata del diabete, la settimana di gestazione o le misurazioni notturne influenzavano in modo significativo l'associazione tra la glicemia materna e le accelerazioni FHR. Le piccole decelerazioni non erano significativamente correlate alla glicemia materna (odds ratio = 0.97; 95% intervallo di confidenza, 0,92-1,03;  $P = 0,32$ ).

Un adeguato controllo metabolico del diabete nelle donne in gravidanza è un elemento fondamentale per la prevenzione delle complicanze ostetriche e neonatali. Alcuni studi hanno indagato la relazione tra la glicemia materna e la frequenza cardiaca fetale riportando risultati non sempre concordanti tra di loro, tuttavia in tali studi la glicemia materna e i dati dell'ECG fetali non erano stati registrati in contemporanea. Il presente studio, avendo effettuato questa analisi, sembra confermare la relazione diretta tra la glicemia materna e il benessere fetale in quanto dimostra che valori elevati di glicemia materna in madri con diabete sono associati ad accelerazioni della FHR anche nel diabete ben controllato. Uno dei punti di forza dello studio è il fatto di aver selezionato una popolazione omogenea in buon controllo glicemico assicurando, in questa maniera, che i risultati osservati non fossero influenzati dallo scompenso glicemico.

Come riconosciuto dagli autori stessi, lo studio presenta dei limiti costituiti dalla mancanza di un gruppo di controllo sano, dalla limitata dimensione campionaria e dal fatto che le misurazioni CGM/ECG sono state effettuate una sola volta. Questo è un interessante lavoro condotto in donne con diabete

te tipo 1 in gravidanza che analizza la correlazione tra glicemia materna e dell'ECG fetale in maniera combinata, contemporanea e continua e dimostra che l'elevata glicemia materna è associata ad accelerazioni della frequenza cardiaca fetale. Secondo gli autori l'utilizzo dell'ECG fetale combinato con il CGM materno è

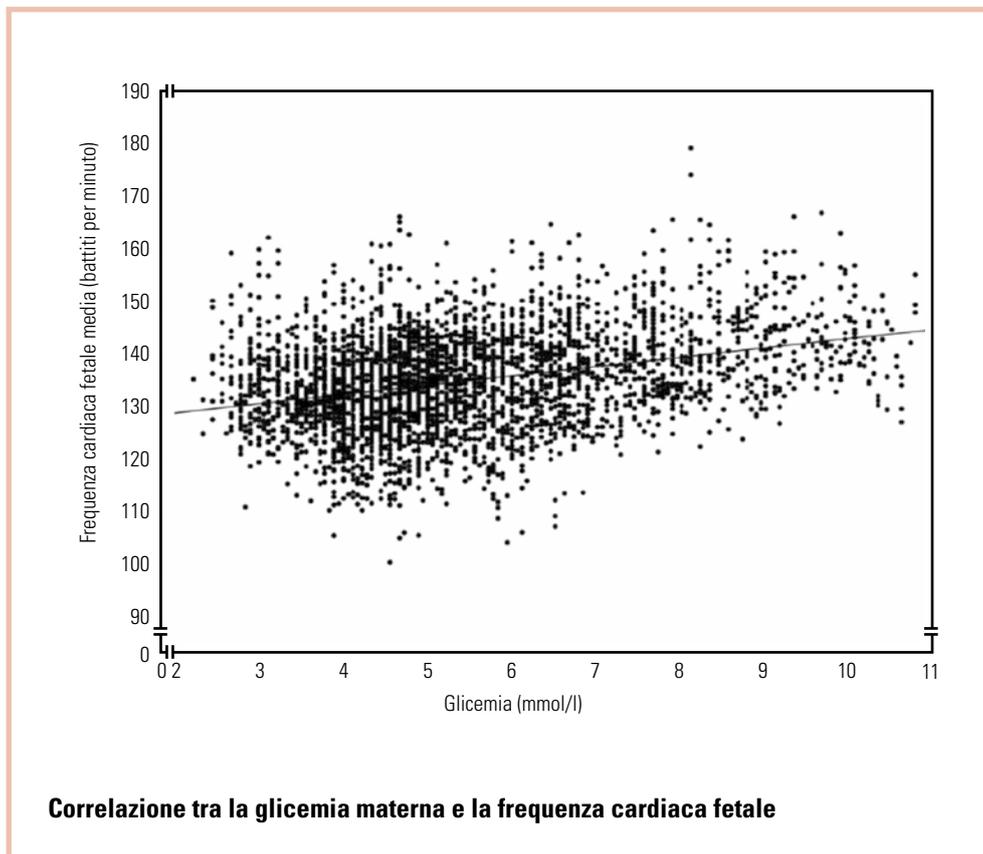


Figura 1

una metodica fattibile che permette di comprendere l'impatto del diabete materno sul benessere fetale.

Ulteriori studi sono necessari per indagare l'associazione tra la variabilità glicemica della madre e il benessere del nascituro.

Livelli più elevati di glicemia materna correlano con la frequenza cardiaca fetale e sono associati ad una più alta probabilità del feto di avere piccole accelerazioni della frequenza cardiaca.

L'utilizzo dell'ECG fetale combinato con il CGM materno è una metodica fattibile che permette di comprendere l'impatto del diabete materno sul benessere del nascituro.



## 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 è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti:

#### Come monoterapia

- nei pazienti inadeguatamente controllati solo con la dieta e l'esercizio fisico e per i quali metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa della compromissione renale.

#### Come terapia di associazione

- in associazione con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a metformina in monoterapia, non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- in associazione con una sulfanilurea e con metformina, quando la dieta e l'esercizio fisico, insieme a una terapia di associazione di questi due medicinali, non forniscono un adeguato controllo della glicemia.
- in associazione con insulina, con o senza metformina, quando tale regime in monoterapia, insieme a dieta ed esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo della glicemia.

### 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.

### 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 glicemipride), le quali, come glibenclamide, sono eliminate principalmente dal CYP2C9.

**Digossina:** la co-somministrazione di dosi 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 o 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 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
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
Nasofaringite	non comune	non comune	non nota	non comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune	non comune	non comune	non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
Ipoglicemia			molto comune	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Tosse	non comune	non comune	non nota	non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Pancreatite	non nota	non nota	non nota	non comune
Stipsi				non comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Angioedema*		raro		
Orticaria*		raro		
Eruzione cutanea*		non comune		
Pemfigoide bolloso*		non nota		
<b>Esami diagnostici</b>				
Aumento dell'amilasi	raro	non comune	non comune	non nota

\* Sulla base dell'esperienza post-marketing

**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 riportato 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 insulino-tropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretini 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 in terapia di associazione aggiuntiva con 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 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 glicemipiride** In uno studio in cui vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glicemipiride (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 glicemipiride (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 glicemipiride (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 glicemipiride (-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  $\geq 70$  anni) con diabete di tipo 2**

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

**Rischio cardiovascolare (CV)** In una meta-analisi prospettica di eventi CV giudicati in modo indipendente, provenienti da 19 studi clinici (con una durata da 18 settimane a 24 mesi), che hanno coinvolto 9.459 pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con linagliptin non è stato associato ad un aumento del rischio CV. L'endpoint primario, composto da: il verificarsi dell'evento o il tempo al primo evento di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile, non era significativamente inferiore per linagliptin rispetto al gruppo di confronto trattato con una combinazione di sostanza

attiva e placebo [rapporto di rischio 0,78 (intervallo di confidenza al 95%: da 0,55 a 1,12)]. In totale si sono verificati 60 eventi primari nel gruppo trattato con linagliptin e 62 nei gruppi di confronto. Ad oggi, non c'è evidenza di un aumentato rischio cardiovascolare, ma il numero di eventi negli studi clinici preclude conclusioni definitive. Tuttavia, gli eventi CV erano simili tra linagliptin e placebo (1,03% con linagliptin rispetto a 1,35% con placebo).

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

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

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

**Razza** Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sulla razza. In un'analisi composta 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 Ipmellosa, 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

28 aprile 2016

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

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 1.000 mg di metformina cloridrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore arancione chiaro, di dimensioni pari a 19,2 mm x 9,4 mm, con "D2/850" impresso su un lato e il logo dell'azienda impresso sull'altro.

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore rosa chiaro, di dimensioni pari a 21,1 mm x 9,7 mm, con "D2/1.000" impresso su un lato e il logo dell'azienda impresso sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2: Jentaduetto è indicato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina come monoterapia, o già trattati con l'associazione di linagliptin e metformina. Jentaduetto è indicato in associazione con una sulfanilurea (cioè terapia di associazione tripla) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti adulti inadeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina. Jentaduetto è indicato in associazione con insulina (cioè terapia di associazione tripla) in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico in pazienti adulti quando insulina e metformina da sole non forniscono un controllo glicemico adeguato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia** La dose della terapia ipoglicemizzante con Jentaduetto deve essere stabilita su base individuale considerando l'attuale regime terapeutico del paziente, l'efficacia e la tollerabilità, e non deve eccedere la dose massima giornaliera raccomandata di 5 mg di linagliptin più 2.000 mg di metformina cloridrato.

**Pazienti non adeguatamente controllati dalla massima dose tollerata di metformina in monoterapia** Per i pazienti non adeguatamente controllati dalla sola metformina, la dose iniziale usuale di Jentaduetto deve corrispondere a 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (dose totale giornaliera di 5 mg) in aggiunta alla dose di metformina che il paziente sta già assumendo.

**Pazienti che passano dalla co-somministrazione di linagliptin e metformina** Per i pazienti che passano dalla co-somministrazione di linagliptin e metformina, il trattamento con Jentaduetto deve essere iniziato alla dose di linagliptin e metformina che il paziente sta già assumendo.

**Pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia di associazione doppia con la massima dose tollerata di metformina e una sulfanilurea** La dose di Jentaduetto deve fornire 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (dose totale giornaliera di 5 mg) ed una dose di metformina simile alla dose che il paziente sta già assumendo. Quando linagliptin più metformina cloridrato viene usato in associazione con una sulfanilurea, può essere richiesta una dose inferiore di sulfanilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

**Pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia di associazione doppia con insulina e la massima dose tollerata di metformina** La dose di Jentaduetto deve fornire 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (dose totale giornaliera di 5 mg) ed una dose di metformina simile alla dose che il paziente sta già assumendo. Quando linagliptin più metformina cloridrato viene usato in associazione con insulina, può essere richiesta una dose inferiore di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Per coprire le differenti dosi di metformina, Jentaduetto è disponibile nei dosaggi da 2,5 mg di linagliptin più 850 mg di metformina cloridrato e 2,5 mg di linagliptin più 1.000 mg di metformina cloridrato.

**Popolazioni speciali Anziani** Jentaduetto deve essere usato con cautela con l'avanzare dell'età poiché la metformina è escreta dal rene. È necessario il monitoraggio della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata a metformina, particolarmente negli anziani (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'esperienza clinica in pazienti con età > 80 anni è limitata e deve essere usata cautela nel trattare questa popolazione.

**Compromissione renale** Jentaduetto non deve essere usato in pazienti con compromissione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 60 ml/min) a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

**Compromissione epatica** Jentaduetto non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Jentaduetto in pazienti con compromissione epatica.

**Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Jentaduetto 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** Jentaduetto deve essere assunto due volte al giorno, durante i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina. Tutti i pazienti devono proseguire la dieta con un'adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono proseguire il regime alimentare a ridotto apporto calorico. Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia, non si deve assumere una dose doppia nello stesso momento. In tale caso, la dose dimenticata deve essere saltata.

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipsensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Chetoacidosi diabetica, pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min).
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, grave infezione, shock.
- Malattia che può causare ipossia tissutale (in particolare malattia acuta o peggioramento della malattia cronica) come: scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, infarto miocardico recente, shock.

- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

**Ipoglicemia** Quando linagliptin è stato aggiunto ad una sulfanilurea (metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia era aumentata rispetto a quella del placebo. Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto si consiglia cautela quando Jentaduetto 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). L'ipoglicemia non è identificata come reazione avversa per linagliptin, metformina o linagliptin più metformina. Negli studi clinici, le frequenze di episodi di ipoglicemia sono state comparabilmente basse nei pazienti in terapia con linagliptin in associazione con metformina o in pazienti in monoterapia con metformina.

**Acidosi lattica** L'acidosi lattica è una complicazione metabolica molto rara ma grave (elevata mortalità in assenza di un trattamento tempestivo) che può insorgere a causa dell'accumulo di metformina. I casi di acidosi lattica segnalati nei pazienti in terapia con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con funzionalità renale compromessa o peggioramento acuto della funzionalità renale. Deve essere prestata particolare cautela in situazioni in cui la funzionalità renale può diventare insufficiente, per esempio in caso di disidratazione (diarrea o vomito severi) o quando si instaura una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici e quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Nelle condizioni acute elencate, la somministrazione di Jentaduetto deve essere interrotta temporaneamente. Per evitare l'acidosi lattica, altri fattori di rischio associati devono essere presi in considerazione, come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, eccessivo consumo di alcol, compromissione epatica e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia (come scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto) (vedere paragrafo 4.3). Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato nel caso di segni non specifici come crampi muscolari, disturbi digestivi come dolore addominale e grave astenia. I pazienti devono essere informati che, se manifestano questi segni, devono comunicare immediatamente la loro comparsa ai medici, in particolare se in precedenza avevano ben tollerato la metformina. La somministrazione di Jentaduetto deve essere interrotta, perlomeno temporaneamente, fino a quando la situazione non sia chiarita. Quindi, la reintroduzione di Jentaduetto deve essere discussa, prendendo in considerazione sia il rapporto beneficio/rischio su base individuale, sia la funzione renale.

**Diagnosi** L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di acidosi lattica, il paziente deve essere immediatamente ricoverato (vedere paragrafo 4.9). I medici devono avvertire i pazienti in merito al rischio e ai sintomi dell'acidosi lattica.

**Funzionalità renale** Dato che la metformina cloridrato è escreta dal rene, i livelli di creatinina sierica devono essere determinati prima di iniziare il trattamento e, successivamente, in maniera regolare:

- almeno una volta l'anno in pazienti con funzionalità renale normale,
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di creatinina sierica pari al limite superiore della norma o maggiori e nei pazienti anziani. Jentaduetto è controindicato in presenza di valori di CrCl < 60 mL/min (eGFR < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.3). La riduzione della funzionalità renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzionalità renale può diventare insufficiente, per esempio in caso di disidratazione o quando si instaura una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici oppure quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). In questi casi, si raccomanda di controllare anche la funzionalità renale prima di avviare il trattamento con metformina.

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

**Chirurgia** Poiché Jentaduetto contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva con anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia con Jentaduetto non deve essere generalmente ripresa prima delle 48 ore seguenti l'intervento e solo dopo che la funzionalità renale è stata rivalutata e riscontrata nella norma.

**Somministrazione di agenti di contrasto iodati** La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare a insufficienza renale. Ciò può indurre l'accumulo di metformina e può aumentare il rischio di acidosi lattica. Pertanto, il trattamento con questo medicinale deve essere interrotto prima o nello stesso momento dell'esame radiologico e non deve essere ripreso finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame e solo dopo che la funzionalità renale sia stata rivalutata e non sia ulteriormente deteriorata (vedere paragrafo 4.5).

**Anziani** Deve essere prestata cautela nel trattare pazienti di età pari o superiore a 80 anni (vedere paragrafo 4.2).

**Modifiche delle condizioni cliniche dei pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato** Poiché Jentaduetto contiene metformina, un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente ben controllato con Jentaduetto che manifesti anomalie di laboratorio o malattie cliniche (specialmente condizioni vaghe e scarsamente definite) deve essere prontamente valutato per la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. La valutazione deve includere elettroliti sierici e chetoni, glicemia e, se indicato, pH ematico, lattato, piruvato e livelli di metformina. Se persiste l'acidosi di entrambe le forme, Jentaduetto deve essere interrotto immediatamente e devono essere intraprese appropriate misure correttive.

**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 Jentaduetto deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Jentaduetto non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacocinetica con Jentaduetto; tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi, cioè linagliptin e metformina. La co-somministrazione di dosi multiple di linagliptin e metformina non ha significativamente alterato la farmacocinetica di linagliptin e metformina nei volontari sani e nei pazienti.

**Linagliptin** 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.

**Metformina** La co-somministrazione di 850 mg di metformina cloridrato in dosi multiple tre volte al giorno con 10 mg di linagliptin una volta al giorno non alterano in modo clinicamente significativo la farmacocinetica di linagliptin nei soggetti 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).

**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.

**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.

**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 substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteina P e trasportatore di cationi organici (OCT).

**Metformina** La co-somministrazione di dosi giornalieri multiple di 10 mg di linagliptin con 850 mg di metformina cloridrato, 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 sia 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 giornalieri 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 giornalieri 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 giornalieri multiple di linagliptin in soggetti 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.

**Metformina** Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), i beta-2-agonisti e i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e il monitoraggio del glucosio ematico deve essere effettuato con maggiore frequenza, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del medicinale ipoglicemizzante deve essere regolata durante la terapia con un altro medicinale ed al momento della sua interruzione.

**Associazioni non raccomandate** Nei casi di intossicazione acuta da alcol (particolarmente in caso di digiuno, malnutrizione o compromissione della funzione epatica) si verifica un aumentato rischio di acidosi lattica dovuto al principio attivo metformina (vedere paragrafo 4.4). Deve essere evitato il consumo di alcol e di medicinali contenenti alcol. I principi attivi cationici che sono eliminati mediante secrezione tubulare renale (ad esempio cimetidina) possono interagire con metformina competendo per i medesimi sistemi di trasporto tubulare renale. La somministrazione endovenosa di agenti di contrasto iodati nelle indagini radiologiche può portare a insufficienza renale, causando accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Pertanto il trattamento con Jentaduetto deve essere interrotto prima, o nello stesso momento, dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive e solo dopo che la funzionalità renale sia stata rivalutata e non sia ulteriormente deteriorata (vedere paragrafo 4.4).

**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). Un numero limitato di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato ad un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale o fetale, sul parto o sullo sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Studi non clinici di riproduzione non indicano un effetto teratogeno aggiuntivo attribuito alla co-somministrazione di linagliptin e metformina. Jentaduetto non deve essere usato durante la gravidanza. Se la paziente pianifica una gravidanza, oppure se è in corso una gravidanza, il trattamento con Jentaduetto deve essere interrotto e iniziato il trattamento con insulina appena possibile in modo da ridurre il rischio di malformazioni fetali associate ad anomalie dei livelli di glucosio ematico.

**Allattamento** Studi su animali hanno mostrato che sia metformina sia linagliptin sono escreti nel latte dei ratti. Metformina è escretata nel latte materno umano in piccole quantità. Non è noto se linagliptin sia escretato nel latte materno umano. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Jentaduetto 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 Jentaduetto sulla fertilità umana. Non sono stati osservati effetti avversi di linagliptin sulla fertilità di ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Jentaduetto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare

macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Jentaduetto è usato con altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (ad esempio sulfaniluree).

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** Associazione a dose fissa La reazione avversa più frequentemente segnalata per linagliptin più metformina è stata la diarrea (1,6%) con una frequenza paragonabile a metformina più placebo (2,4%). L'ipoglicemia può insorgere quando Jentaduetto è somministrato in associazione con sulfanilurea ( $\geq 1$  caso su 10 pazienti). La sicurezza di linagliptin 2,5 mg due volte al giorno (o il suo bioequivalente di 5 mg una volta al giorno) in associazione con metformina è stata valutata in oltre 6.800 pazienti con diabete mellito di tipo 2. In studi controllati con placebo, più di 1.800 pazienti sono stati trattati con la dose terapeutica di 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (o il suo bioequivalente di 5 mg di linagliptin una volta al giorno) in associazione con metformina per  $\geq 12/24$  settimane. Nell'analisi aggregata di sette studi clinici controllati con placebo l'incidenza globale degli eventi avversi in pazienti trattati con placebo e metformina è risultata paragonabile a quella osservata con linagliptin 2,5 mg e metformina (54,3 e 49,0%). La sospensione della terapia a causa di eventi avversi è stata paragonabile tra pazienti che hanno ricevuto placebo e metformina e pazienti trattati con linagliptin e metformina (3,8% e 2,9%).

**Reazioni avverse segnalate quando linagliptin e metformina sono stati associati con sulfanilurea** In uno studio linagliptin è stato somministrato come aggiunta alla terapia di metformina più sulfanilurea. Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione con una sulfanilurea, l'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato (linagliptin più metformina più sulfanilurea 23,9% e 16,0% relativo a placebo più metformina più sulfanilurea).

**Reazioni avverse segnalate quando linagliptin e metformina sono stati associati con insulina** Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione con insulina, l'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato, ma verificatosi con frequenza comparabile a placebo e metformina associati a insulina (linagliptin più metformina più insulina 29,5% e 30,9% nel gruppo placebo più metformina più insulina), con frequenza minore di episodi gravi (1,5% e 0,9%).

**Tabella delle reazioni avverse** Reazioni avverse segnalate con l'associazione a dose fissa Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici con Jentaduetto sono elencate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note associate ad ogni singolo principio attivo, ma che non sono state osservate negli studi clinici con Jentaduetto, possono manifestarsi durante il trattamento con questo medicinale. Le reazioni avverse sono elencate per classi di sistemi e organi e 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 ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1** Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto Jentaduetto (frequenze stabilite tramite analisi dei dati aggregati degli studi controllati con placebo) nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post marketing

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Reazioni avverse nel regime di trattamento linagliptin più metformina
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite	non comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	non comune
Patologie gastrointestinali	
Riduzione dell'appetito	non comune
Diarrea	comune
Nausea	non comune
Pancreatite	non nota
Vomito	non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Angioedema*	raro
Orticaria*	raro
Eruzione cutanea*	non comune
Prurito	non comune
Pemfigoide bolloso*	non nota
Esami diagnostici	
Aumento dell'amilasi plasmatica	non comune

\*Sulla base dell'esperienza post marketing, che comprende studi controllati con placebo di linagliptin+metformina con terapie di base: sulfanilurea, insulina +/- antidiabetici orali

**Reazioni avverse segnalate quando linagliptin e metformina sono stati associati a sulfanilurea** Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione con una sulfanilurea, l'ipoglicemia è stata identificata come ulteriore reazione avversa in queste condizioni.

**Tabella 2** Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti quando linagliptin e metformina sono stati associati a sulfanilurea\*:

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Reazioni avverse nel regime di trattamento linagliptin più metformina più sulfanilurea
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia	molto comune

\*Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della specifica sulfanilurea

Nessuno degli episodi di ipoglicemia è stato classificato come grave.

**Reazioni avverse segnalate quando linagliptin e metformina sono stati associati a insulina**  
Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione con insulina, la stipsi è stata identificata come ulteriore reazione avversa in queste condizioni. L'associazione di linagliptin e metformina somministrati con insulina può essere associata con un aumento del rischio di eventi epatici.

**Tabella 3** Ulteriori reazioni avverse segnalate nei pazienti quando linagliptin e metformina sono stati associati a insulina\*:

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Reazioni avverse nel regime di trattamento metformina in monoterapia
Patologie gastrointestinali	
Stipsi	non comune
Patologie epatobiliari	
Disturbi della funzionalità epatica*	non comune**

\* Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'insulina e della metformina  
\*\* Questa frequenza è calcolata sui dati aggregati di 549 pazienti

**Ulteriori informazioni sui singoli componenti** Le reazioni avverse precedentemente segnalate con uno dei singoli principi attivi possono essere potenziali reazioni avverse con Jentaduetto, anche se non osservate negli studi clinici con questo medicinale. **Linagliptin:** Tutte le reazioni avverse identificate della monoterapia con linagliptin sono descritte anche per Jentaduetto nella Tabella 1. **Metformina:** Le reazioni avverse note con metformina che non sono state segnalate nei pazienti che hanno ricevuto Jentaduetto sono elencate nella Tabella 4.

**Tabella 4** Reazioni avverse segnalate nei pazienti che hanno ricevuto metformina\* come monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto Jentaduetto

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Reazioni avverse nel regime di trattamento metformina in monoterapia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Acidosi lattica	molto raro
Carenze di vitamina B12	molto raro
Patologie del sistema nervoso	
Disturbi del gusto	comune
Patologie gastrointestinali	
Dolore addominale	molto comune
Patologie epatobiliari	
Epatite	molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Reazioni cutanee come eritema, orticaria	molto raro

\* Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della metformina

**Descrizione delle reazioni avverse selezionate** Durante l'inizio della terapia con Jentaduetto o con metformina cloridrato da sola si verificano più frequentemente disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e diminuzione dell'appetito (Tabella 1) e dolore addominale (Tabella 3) che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Come prevenzione, si raccomanda di assumere Jentaduetto in due dosi giornaliere, durante o dopo i pasti. Un aumento graduale della dose può inoltre migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato ad una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 (Tabella 3) che molto raramente può risultare in una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad esempio anemia megaloblastica).

**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 riportato all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/risponsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili riguardanti il sovradosaggio di Jentaduetto.

**Linagliptin** Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) non sono state associate con un aumento dose dipendente degli eventi avversi. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo. **Metformina** Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina cloridrato o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi. **Gestione** 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, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD11.

**Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici** Jentaduetto associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi. **Linagliptin** Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasi 4), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete ad 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. **Metformina** Metformina cloridrato è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia. Metformina cloridrato può agire tramite 3 meccanismi:

(1) riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gliconeogenesi e della glicogenolisi, (2) nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica e l'utilizzo del glucosio, (3) ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

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

**Efficacia e sicurezza clinica** **Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in associazione con metformina in pazienti con insufficiente controllo glicemico con metformina in monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin aggiunto a metformina 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) pari a -21,1 mg/dl e della glicemia post prandiale a 2 ore (PPG) pari a -67,1 mg/dl rispetto al placebo, così come una quota maggiore di pazienti che raggiungono l'obiettivo di HbA1c < 7,0% (28,3% con linagliptin rispetto a 11,4% con placebo). L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. In uno studio della durata di 24 settimane, controllato con placebo, a disegno fattoriale per terapia di associazione iniziale, linagliptin 2,5 mg due volte al giorno in associazione a metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi dei parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie come riassunto in Tabella 5 (livello medio basale di HbA1c 8,65%).

**Tabella 5:** Parametri glicemici alla visita finale (settimana 24 dello studio) per linagliptin e metformina, in monoterapia e in terapia di associazione, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico

	Placebo	Linagliptin 5 mg una volta al giorno <sup>1</sup>	Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno <sup>1</sup> + Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno <sup>1</sup> + Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Numero di pazienti	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valore basale (medio)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variazione rispetto al basale (media ponderata)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Differenza dal placebo (media ponderata) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Pazienti (n, %) che hanno ottenuto HbA <sub>1c</sub> <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pazienti (%) che hanno ricevuto trattamento di urgenza	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Numero di pazienti	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valore basale (medio)	203	195	191	199	191	196
Variazione rispetto al basale (media ponderata)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenza dal placebo (media ponderata) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup> Dose totale giornaliera di linagliptin uguale a 5 mg

Le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale sono risultate generalmente maggiori per i pazienti con valori basali di HbA1c più elevati. Gli effetti sui lipidi plasmatici sono stati generalmente neutri. La diminuzione del peso corporeo associato all'associazione di linagliptin e metformina è risultata simile a quella osservata con la sola metformina o con placebo; non ci sono stati cambiamenti rispetto al basale del peso corporeo dei pazienti in terapia con il solo linagliptin. L'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptin 2,5 mg più metformina due volte al giorno 1,4%). L'efficacia e la sicurezza di linagliptin 2,5 mg due volte al giorno verso 5 mg una volta al giorno in associazione a metformina in pazienti con insufficiente controllo glicemico durante la monoterapia con metformina sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane. Linagliptin 5 mg una

volta al giorno e 2,5 mg due volte al giorno ha determinato riduzioni significative di HbA1c comparabili (CI: -0,07; 0,19) pari a -0,80% (dal valore basale di 7,98%) e -0,74% (dal valore basale di 7,96%) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. **Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con 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 nei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% (31,2% con linagliptin rispetto a 9,2% con placebo) e che hanno anche manifestato una riduzione del glucosio a digiuno (FPG) di -12,7 mg/dl rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. **Linagliptin in associazione con metformina e insulina** Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di linagliptin (5 mg una volta al giorno) aggiunto ad insulina, con o senza metformina. In questo studio l'83% dei pazienti ha assunto metformina in associazione ad insulina. Linagliptin in associazione con metformina più insulina ha prodotto, in questo sottogruppo, miglioramenti significativi della HbA1c con una variazione media rispetto al basale (valore basale medio di HbA1c 8,28%) di -0,68% (CI: -0,78; -0,57) rispetto al placebo in associazione a metformina più insulina. In entrambi i gruppi non c'è stata una variazione significativa del peso corporeo dal valore basale. **Dati a 24 mesi su linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva a metformina rispetto a glicemipride** In uno studio in cui vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glicemipride (dose media 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 glicemipride (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 glicemipride (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 glicemipride (-1,39 rispetto a +1,29 kg). **Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva 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. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA1c (cambiamento pari a -0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore medio basale 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 di peso corporeo tra i gruppi. In un'analisi aggregata condotta su pazienti anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 (n=183) in terapia di base con metformina e insulina basale, l'assunzione di linagliptin in associazione con metformina più insulina ha fornito miglioramenti significativi della HbA1c con una variazione media rispetto al basale (valore basale medio di HbA1c 8,13%) di -0,81% (CI: -1,01; -0,61) rispetto al placebo in associazione a metformina più insulina. **Rischio cardiovascolare** In una meta-analisi prospettica di eventi cardiovascolari, 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 cardiovascolare. 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 un'associazione di sostanza attiva e placebo [rapporto di rischio 0,78 (intervallo di confidenza 95% 0,55; 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 cardiovascolari erano simili tra linagliptin e placebo (1,03% con linagliptin rispetto a 1,35% con placebo). **Metformina** Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento 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 verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0034,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, p=0,017,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,011), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,021),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,01). **Popolazione pediatrica** L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jentaduetto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete di Tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Jentaduetto** Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse di Jentaduetto (linagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di linagliptin e metformina cloridrato. La somministrazione di Jentaduetto 2,5/1.000 mg con il cibo non ha modificato l'esposizione globale a linagliptin. Con metformina non ci sono state modifiche nell'AUC, comunque la concentrazione media sierica di picco è risultata ridotta del 18% quando somministrata con il cibo. In caso di pasti è stato osservato un ritardo di 2 ore delle concentrazioni sieriche di picco di metformina. Tali modifiche non sono probabilmente clinicamente significative.

I paragrafi seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Jentaduetto **Linagliptin**: La farmacocinetica di linagliptin è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una dose di 5 mg a volontari sani o pazienti, 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 a 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%). A causa del legame dipendente dalla concentrazione di linagliptin con il DPP-4 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 proporzionalità alla dose, 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 atteso alcun effetto clinicamente rilevante sui valori di  $C_{max}$  e  $T_{max}$ ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo. **Distribuzione** Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1.110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99% a 1 nmol/l fino a 75-89% a  $\geq 30$  nmol/l, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali il DPP-4 è completamente saturato, 70-80% del 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 [ $^{14}C$ ], circa il 5% della radioattività era eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività inibitoria di linagliptin sul DPP-4 plasmatico.

**Eliminazione** A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [ $^{14}C$ ] a soggetti sani, circa l'85% della radioattività somministrata era eliminata nelle feci (80%) o nelle urine (5%) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 ml/min. **Popolazioni speciali** **Compromissione renale** Allo stato stazionario, l'esposizione a 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. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale e, pertanto, la terapia con linagliptin può essere proseguita con la compressa contenente il singolo principio attivo alla stessa dose giornaliera di 5 mg se il trattamento con Jentaduetto viene interrotto per evidenza di compromissione renale. **Compromissione epatica** In pazienti con compromissione della funzione epatica lieve, moderata e grave (secondo la classificazione di Child Pugh), l'AUC e la  $C_{max}$  medie di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin. **Indice di massa corporea (BMI)** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'indice di massa corporea 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 valori di BMI fino a 40 kg/m<sup>2</sup>.  **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** 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. Le concentrazioni di valle di linagliptin sono state misurate anche negli anziani (età  $\geq 70$  anni) con diabete di tipo 2 in uno studio di fase III della durata di 24 settimane. In tale studio, le concentrazioni di linagliptin erano comprese nell'intervallo di valori precedentemente osservati nei pazienti più giovani con diabete di tipo 2. **Popolazione pediatrica** Non sono ancora stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di linagliptin in pazienti pediatrici.

**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 condotti in volontari sani giapponesi, cinesi e caucasici e pazienti afro-americani con diabete di tipo 2. **Metformina: Assorbimento** Dopo una dose orale di metformina, la  $T_{max}$  è raggiunta in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina cloridrato è saturabile ed incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina cloridrato sia non lineare. Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina cloridrato, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina cloridrato ( $C_{max}$ ) non hanno superato i 5 microgrammi/ml, anche alle dosi massime. Il cibo diminuisce la porzione e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina cloridrato. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, la concentrazione plasmatica di picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC (area sotto la curva) si è ridotta del 25% e il tempo alla concentrazione plasmatica di picco si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

**Distribuzione** Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina cloridrato si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il volume di distribuzione (Vd) medio è risultato variabile tra 63 e 276 l.

**Biotrasformazione** Metformina cloridrato viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

**Eliminazione** La clearance renale della metformina cloridrato è > 400 ml/min ed indica che la metformina cloridrato viene 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 funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina cloridrato 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 dosi multiple: 1 dati sono limitati ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) e l'esposizione sistemica ( $AUC_{0-\infty}$ ) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40%, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

**Linagliptin più metformina** Sono stati effettuati studi di tossicità generale nei ratti per un periodo fino a 13 settimane, con la co-somministrazione di linagliptin e metformina. La sola interazione osservata tra linagliptin e metformina è stata una riduzione dell'aumento del peso corporeo. Non è stata osservata nessun'altra tossicità additiva causata dall'associazione di linagliptin e metformina ai livelli di AUC che determinavano un'esposizione fino a rispettivamente 2 e 23 volte l'esposizione umana. Uno studio di sviluppo embrio-fetale nei ratti femmina gravide non ha indicato alcun effetto teratogeno attribuito alla co-somministrazione di linagliptin e metformina ai livelli di AUC che determinavano un'esposizione fino a rispettivamente 4 e 30 volte l'esposizione umana.

**Linagliptin** 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 iniziale 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.

**Metformina** I dati preclinici relativi a metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Arginina, Copovidone, Magnesio stearato, Amido di mais, Silice colloidale anidra

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

#### Film di rivestimento

Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Ossido di ferro giallo (E172), Ossido di ferro rosso (E172), Glicole propilenico

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

#### Film di rivestimento

Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Ossido di ferro giallo (E172), Ossido di ferro rosso (E172), Glicole propilenico

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

**Blistre** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**Flacone** Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 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 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 in blister divisibili per dose unitaria costituiti da un foglio di alluminio coprente e da un foglio base di PVC/policlorotrifluoro etilene/PVC. Flacone in HDPE con tappo a vite in plastica e gel di silice essiccante. Confezioni da 14, 60 e 180 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

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/780/001 (10 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/002 (14 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/003 (28 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/004 (30 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/005 (56 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/006 (60 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/007 (84 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/008 (90 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/009 (98 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/010 (100 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/011 (120 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/012 (14 compresse rivestite con film, flacone)

EU/1/12/780/013 (60 compresse rivestite con film, flacone)

EU/1/12/780/014 (180 compresse rivestite con film, flacone)

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) compresse rivestite con film)

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/780/015 (10 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/016 (14 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/017 (28 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/018 (30 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/019 (56 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/020 (60 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/021 (84 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/022 (90 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/023 (98 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/024 (100 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/025 (120 x 1 compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/026 (14 compresse rivestite con film, flacone)

EU/1/12/780/027 (60 compresse rivestite con film, flacone)

EU/1/12/780/028 (180 compresse rivestite con film, flacone)

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film)

EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) compresse rivestite con film)

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

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 aprile 2016

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

### Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

### Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

compresse rivestite con film - 56 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 aggiuntivo. 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.

Eccipiente con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Compresa 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

Compresa 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 nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia negli adulti, utilizzato come:

##### Monoterapia

Quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso della metformina non è appropriato a causa di intolleranza.

##### Terapia di associazione aggiuntiva

In associazione con altri medicinali antidiabetici, compresa l'insulina, quando questi uniti alla dieta e all'esercizio fisico non forniscono un controllo adeguato della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva

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

##### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl  $\geq 60$  ml/min.

Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl  $< 60$  ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

##### Compromissione epatica

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

##### Anziani

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

##### Popolazione pediatrica

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

##### Modo di somministrazione

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

#### 4.3 Controindicazioni

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Generali

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

##### Chetoacidosi diabetica

Negli studi clinici e dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi

diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali, in pazienti trattati con inibitori del 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 chetoacidosi diabetica deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di chetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia. Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata chetoacidosi diabetica. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie mediche acute. In entrambi i casi, il trattamento con empagliflozin può essere ripreso dopo che le condizioni del paziente si sono stabilizzate. Prima di iniziare il trattamento con empagliflozin, si devono prendere in considerazione i fattori della storia clinica del paziente che potrebbero predisporlo alla chetoacidosi. I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato di DKA comprendono i pazienti con una bassa riserva funzionale delle cellule beta (ad es., i pazienti con diabete di tipo 2 con peptide C basso o diabete autoimmune latente dell'adulto (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*), oppure pazienti con storiadi pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono ridotte e pazienti che richiedono un incremento di insulina a causa di patologia medica acuta, intervento chirurgico o abuso di sostanze alcoliche. Gli inibitori del SGLT2 devono essere utilizzati con cautela in questi pazienti.

Non si raccomanda di riprendere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in pazienti con precedente storia di chetoacidosi diabetica in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 1; pertanto empagliflozin non deve essere utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 1. Dati limitati provenienti da studi clinici suggeriscono che la chetoacidosi diabetica si manifesta con frequenza comune quando i pazienti affetti da diabete di tipo 1 sono trattati con gli inibitori del SGLT2.

##### Compromissione renale

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

##### Monitoraggio della funzionalità renale

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia 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.

##### Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato alla 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). L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni è limitata. Pertanto non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin (vedere paragrafo 4.2).

##### Rischio di deplezione volumica

In base al meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT-2, 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

La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo; è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (vedere paragrafo 4.8). Le infezioni complicate delle vie urinarie (ad esempio 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.

##### Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con 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.

##### 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 secretagogo dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in terapia di associazione con empagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Interazioni farmacocinetiche

###### Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

###### Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

##### Interazioni farmacocinetiche

###### Effetti di altri medicinali su empagliflozin

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosoglucuroniltransferasi UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non di OAT1 e OCT2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (breast cancer resistance protein, BCRP).

La somministrazione concomitante di empagliflozin e probenecid, un inibitore degli enzimi UGT e OAT3, ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 condotti su volontari sani suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

###### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto 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<sub>max</sub> 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, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

Jardiance altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a prendere precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida di veicoli e l'uso di macchinari, in particolare quando 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 13.076 pazienti con diabete di tipo 2 inclusi negli studi clinici. 2.856 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 10 mg e 3.738 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 25 mg per almeno 24 settimane, mentre 601 o 881 pazienti hanno ricevuto empagliflozin per almeno 76 settimane, in monoterapia o in associazione con metformina, con una sulfanilurea, con pioglitazone, con inibitori della DPP-4 o con insulina.

In 5 studi controllati con placebo della durata tra 18 e 24 settimane, sono stati inclusi 2.971 pazienti, dei quali 995 sono stati trattati con placebo e 1.976 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 un placebo. La reazione avversa segnalata più frequentemente è stata l'ipoglicemia nell'utilizzo in associazione con sulfanilurea o insulina (vedere la descrizione di specifiche reazioni avverse).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la terminologia preferita MedDRA, riportate in pazienti a cui è stato somministrato empagliflozin in studi controllati con placebo, sono elencate nella tabella sottostante (Tabella 1).

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali <sup>a</sup> Infezioni delle vie urinarie <sup>a</sup>		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) <sup>a</sup>			Cetoacidosi diabetica <sup>a, b</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato)		
Patologie vascolari			Deplezione volumica <sup>a</sup>	
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata <sup>a</sup>	Disuria	

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

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

\* vedere paragrafo 4.4

##### Descrizione di specifiche reazioni avverse

###### Ipoglicemia

La frequenza dell'ipoglicemia dipendeva dalla terapia di base concomitante nei rispettivi studi.

###### Ipoglicemia lieve

La frequenza dei pazienti che hanno riportato ipoglicemia lieve è risultata simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta a metformina e in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina. 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%), e in aggiunta all'insulina con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 27,1%, placebo: 20,6%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 36,1%, empagliflozin 25 mg: 34,8%, placebo 35,3% alla settimana 78 dello studio).

###### Ipoglicemia grave (ipoglicemia che necessita 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 e in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina. Una frequenza maggiore è stata rilevata con la somministrazione in aggiunta a insulina con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% alla settimana 78 dello studio).

###### 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: 4,1%, empagliflozin 25 mg: 3,7%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo (0,9%). Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato il placebo; la differenza nella frequenza è risultata meno evidente negli uomini. Le infezioni del tratto genitale sono state di intensità lieve 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: 3,4%, empagliflozin 25 mg: 3,2%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,0%). 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 (7,6%); è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (9,3%). 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 un placebo. Le infezioni delle vie urinarie sono state segnalate con maggiore frequenza nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato un placebo; 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: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,3%) 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 (4,4%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo (2,1%).

#### 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 riportato nell'Allegato V.

#### 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: A10BX12

#### Meccanismo d'azione

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC<sub>50</sub> di 1,3 nmol), competitivo e selettivo e del cotrasportatore sodio-glucosio 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 velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2.

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

Un totale di 11.250 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati trattati in 10 studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo e con controllo attivo; di questi, 7.015 pazienti hanno ricevuto empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.021 pazienti; empagliflozin 25 mg: 3.994 pazienti). Quattro studi avevano una durata di 24 settimane; le estensioni di tali studi ed altri studi diversi 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'HbA1c, nella glicemia a digiuno (FPG), 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.

#### 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 erano sostenute fino alla settimana 52.

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

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

Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,93* (-2,4; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
PAS (mmHg) <sup>4</sup>				
Valore basale (media)	130,4	133,0	129,9	132,5
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

<sup>2</sup> Popolazione FAS (Full Analysis Set) determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

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

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

<sup>3</sup> IC 95%

<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censore

\*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 52.

**Tabella 3:** Risultati di efficacia di studi di 24 settimane con empagliflozin controllati con placebo<sup>2</sup>

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 <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
PAS (mmHg) <sup>2</sup>			
Valore basale (media)	128,6	129,6	130,0
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON METFORMINA E CON SULFANILUREA			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valore basale (media)	8,15	8,07	8,10
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39

Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
PAS (mmHg) <sup>2</sup>			
Valore basale (media)	128,8	128,7	129,3
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA CON PIOGLITAZONE +/- METFORMINA</b>			
	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 <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$ <sup>2</sup>	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 <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
PAS (mmHg) <sup>3</sup>			
Valore basale (media)	125,7	126,5	126
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

<sup>1</sup> Popolazione FAS (Full Analysis Set) determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

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

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

<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censore

\* valore di p < 0,0001

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

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

**Tabella 4:** Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glimepiride come terapia aggiuntiva alla metformina<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Popolazione FAS (Full Analysis Set) determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

<sup>b</sup> Fino a 4 mg di glimepiride

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

<sup>2</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censore

\* 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 5).

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p = 0,0003

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

## valore di p = 0,0040

#### Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale, con o senza metformina e/o sulfanilurea, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno  $< 110$  mg/dl nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 6).

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 6** 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 e/o una sulfanilurea<sup>a</sup>

	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 <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) alla settimana 78			
Valore basale (media)	8,09	8,27	8,29
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64

Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
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 <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

<sup>a</sup> Popolazione FAS (Full Analysis Set) di soggetti che hanno completato lo studio determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

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

\* valore di p <0,0001

\*\* valore di p <0,025

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

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta alla terapia antidiabetica è stata valutata nei pazienti con compromissione renale in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (Tabella 7) 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 7** Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR da ≥60 a <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR da ≥45 a <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Valore basale (media)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,46 (-0,66; -0,27)
N	89	94	91	84	86
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% <sup>2</sup>	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR da ≥60 a <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR da ≥45 a <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	89	91
Peso corporeo (kg) <sup>2</sup>					
Valore basale (media)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,74 (-1,50; -0,03)
N	95	98	97	89	91
PAS (mmHg) <sup>2</sup>					
Valore basale (media)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

<sup>a</sup> Popolazione FAS (Full Analysis Set) determinata utilizzando l'ultima osservazione portata a termine (LOCF, Last Observation Carried Forward) prima della terapia ipoglicemizzante di emergenza

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

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

\* p<0,0001

#### Sicurezza cardiovascolare

In una meta-analisi prospettica, pre-specificata, condotta su eventi cardiovascolari di 12 studi clinici di fase 2 e 3 condotti su 10.036 pazienti con diabete di tipo 2 e giudicati in modo indipendente, empagliflozin non ha aumentato il rischio cardiovascolare.

#### Glicemia a digiuno

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

#### Glucosio post-prandiale a 2 ore

Il trattamento con empagliflozin in aggiunta a metformina o a metformina e sulfanilurea ha

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

Pazienti con livello basale di HbA1c elevato >10%

In un'analisi pre-specificata di dati aggregati di tre studi di fase III, il trattamento con empagliflozin 25 mg in aperto in pazienti con iperglicemia severa (N=184, valore basale medio di HbA1c 11,15%) 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 ha perdurato fino alla settimana 52 (-0,16 kg con placebo, -1,96 kg con empagliflozin 10 mg e -2,25 kg con empagliflozin 25 mg).

#### Pressione arteriosa

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin è stata valutata in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 12 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione in trattamento con diversi tipi di antidiabetici e fino a 2 terapie antipertensive. Il trattamento con empagliflozin una volta al giorno ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c e della pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore determinata da monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 8). Il trattamento con empagliflozin ha consentito una riduzione della PAS e della PAD da seduto.

**Tabella 8** Risultati di efficacia a 12 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e pressione arteriosa non controllata<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Full analysis set (FAS)

<sup>1</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censored

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

<sup>3</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza o alla modificazione della terapia antiipertensiva di emergenza censored

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

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

\* valore di p <0,0001

\*\* valore di p <0,001

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

##### Assorbimento

La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore (t<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di

diggiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo.

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (end stage renal disease, ESRD), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESRD rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. I livelli plasmatici di picco di empagliflozin sono risultati più alti di circa il 20% nei soggetti con compromissione renale lieve e severa rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'analisi 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<sub>max</sub> è aumentata rispettivamente di circa il 4%, il 23% e il 48%, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

##### Indice di massa corporea

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

##### Sesso

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

##### Razza

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

##### Anziani

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

##### Popolazione pediatrica

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

#### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

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

#### Rivestimento con film

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Macrogol (400)  
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

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg compresse rivestite

con film

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

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

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

25 aprile 2016

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 € 59,22**



Nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2

# Prendersi cura del paziente oggi, pensando al suo domani



**Trajenta**<sup>®</sup>  
linagliptin

**Jentaduetto**<sup>®</sup>  
linagliptin/metformina cloridrato

**Trajenta 5 mg** compresse rivestite con film - 28 compresse Prezzo € 61,90

**Jentaduetto 2,5 mg/850 mg** compresse rivestite con film- 56 compresse Prezzo € 61,90

**Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg** compresse rivestite con film- 56 compresse Prezzo € 61,90

#### Classificazione ai fini della fornitura:

Medicinali in classe A soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL).

Prescrizione dei medicinali soggetta a piano terapeutico unico, disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

UN  
TRATTAMENTO  
ADATTO A

# ME

## Jardiance è un nuovo SGLT2 inibitore orale una volta al giorno

con un meccanismo di azione che è  
indipendente dalla funzione delle  
cellule  $\beta$  e dall'azione dell'insulina<sup>1</sup>

**PREZZO** 28 compresse rivestite con film

Jardiance 10mg 59,22€

Jardiance 25mg 59,22€

Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge

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

Medicinale in Classe A.

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).

RCP accluso

1) John R White - Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence Annals of Pharmacotherapy 1-17  
Reprints and permissions: [sagepub.com/journalsPermissions.nav](http://sagepub.com/journalsPermissions.nav)  
DOI: 10.1177/1060028015573564