

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno V - N. 2, 2016
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

5 Inibitori degli SGLT-2 e chetoacidosi diabetica

Andrea Giaccari

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

11 Incretine e scompenso cardiaco: questione chiusa?

Angelo Cignarelli

A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure
Filion KB et al. *N Engl J Med.* 2016 Mar 24; 374 (12): 1145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1506115

13 Valutazione dei costi associati con il pronto soccorso e l'ospedalizzazione per ipoglicemia severa

Patrizia Di Fulvio

Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia
Veronese G et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2016) 26, 345-351

15 Il trattamento con Pioglitazone può avere benefici nei pazienti con progressi eventi cerebrovascolari?

Ilaria Dicembrini

Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack
Kernan WN et al. *New England Journal of Medicine* 2016; 374: 1321-31

17 La proteina Nefrina: un nuovo possibile target terapeutico per stimolare la secrezione insulinica in pazienti diabetici

Teresa Vanessa Fiorentino

Nephrin Contributes to Insulin Secretion and Affects Mammalian Target of Rapamycin Signaling Independently of Insulin Receptor
Villarreal R et al. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Apr; 27(4): 1029-41

19 Nelle donne in gravidanza con diabete di tipo 1 quale rapporto insulina/carboidrati nelle diverse settimane di gestazione?

Ilaria Malandrucchio

Bongiovanni M et al. *Technology & Therapeutics.* Giugno 2016, 18 (6): 360-365. doi: 10.1089 / dia.2015.0246

Beyond Glycemia

Anno V - N. 2, 2016
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Paola Fioretto
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,
questo numero approfondisce e stimola l'acceso dibattito sui farmaci per il diabete. Dopo l'*affair* del rosiglitazone (accusato e poi scagionato dalla responsabilità di aumentare il rischio per infarto) tutti i nuovi farmaci devono sottoporsi all'esame di un trial cosiddetto di "sicurezza", per dimostrare, dopo l'immissione in commercio, di non aumentare il rischio cardiovascolare. Si tratta di trial complessi (e costosi) che talvolta portano a risultati inattesi. Primo fra tutti l'EMPA-REG OUTCOME che, come è noto, ha non solo dimostrato la sicurezza del farmaco oggetto del trial (empagliflozin) ma anche una riduzione della mortalità cardiovascolare del 35%. Obiettivo mai raggiunto, ad oggi, da nessuna altra molecola, e paragonabile a quanto dimostrato normalmente da una statina o un ACE-inibitore. Allo stesso tipo di trial sono soggetti anche tutti i farmaci inibitori del DPP-4 e per tre di questi sono stati già pubblicati i risultati. In due di questi trial è stato suggerito, come risultato fra gli endpoint secondari, un aumento (numericamente marginale ma statisticamente significativo) dei casi di scompenso cardiaco. Il primo lavoro di questa rassegna, commentato da Angelo Cignarelli, ha voluto dunque esaminare (attraverso la combinazione di tre database, con il raggiungimento dell'impressionante numero di 1.5 milioni di pazienti seguiti) se l'impiego di una terapia a base di incretine (inibitori del DPP-4 e agonisti del recettore del GLP-1) si associasse o meno anche nella "real-life" ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Se da una parte i nuovi farmaci dimostrano la loro sicurezza (e in alcuni casi la superiorità in termini di rischio cardiovascolare), dall'altra sappiamo anche che gli stessi rappresentano un discreto costo per i nostri Servizi Sanitari. Questi costi, tuttavia, non sono rappresentati solo dall'acquisto dei farmaci, ma anche dalle spese dirette ed indirette che il diabete induce. Ecco quindi che alcuni autori Italiani esaminano, nell'articolo commentato da Patrizia Di Fulvio, l'impatto sulla spesa sanitaria nazionale italiana di una delle voci di costo indiretto più significative (e pericolose) delle "vecchie terapie": l'ipoglicemia. A proposito di "vecchie terapie", sono particolarmente interessanti i risultati ottenuti con il pioglitazone in pazienti con pregresso ictus ed insulino-resistenza (stimata con HOMA) ma **senza** diabete, commentati da Ilaria Dicembrini.

Non poteva mancare, anche come stimolo, un interessante articolo traslazionale, commentato da Teresa Vanessa Fiorentino, sulla nefrina, una proteina presente nei podociti renali con funzione strutturale e di regolazione del filtrato. Sembra che la nefrina abbia un potenziale ruolo anche nel diabete, in particolare sulla secrezione di insulina. La rassegna si conclude con un altro lavoro Italiano, commentato da Ilaria Malandrucchio, che dimostra la complessità della terapia insulinica nelle donne con diabete di tipo 1 in gravidanza, ma al tempo stesso fornisce un importante ausilio, con i suoi risultati, per meglio trattare (ed aiutare) queste donne.

Buona lettura!

Il Board Scientifico

Inibitori degli SGLT-2 e chetoacidosi diabetica

Andrea Giaccari

*Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore*

Nel maggio 2015 l'ente statunitense di sorveglianza dei farmaci (Food and Drug Administration, FDA) ha rilasciato un avviso di un aumento del rischio di chetoacidosi diabetica (Diabetic KetoAcidosis, DKA) in presenza di glicemie solo moderatamente elevate, se non normali, in associazione con l'uso di farmaci inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2) (1). L'FDA ha inoltre identificato i potenziali fattori scatenanti, come malattie intercorrenti, ridotta assunzione di alimenti e liquidi, riduzione delle dosi di insulina storia di assunzione di alcol. Il mese successivo, su richiesta della Commissione Europea, l'Agenzia europea per i medicinali (European Medicine Agency, EMA) ha quindi annunciato una revisione della farmacovigilanza di tutti gli inibitori di SGLT2 finora approvati (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin) per valutare il rischio di chetoacidosi in nel diabete di tipo 2 (2).

Patogenesi della DKA

I meccanismi che scatenano la DKA sono multifattoriali e includono una combinazione di ridotta concentrazione di insulina (endogena e/o esogena) con livelli elevati di ormoni controregolatori (in particolare il glucagone, ma anche catecolamine, cortisolo e ormone della crescita), spesso secondari a malattia intercorrente (3). Il deficit di insulina della DKA può essere assoluto, come nel diabete di tipo 1, o relativo, come nel diabete di tipo 2, ma è funzionalmente indispensabile per avviare il processo di chetoacidosi (4).

La combinazione di deficit di insulina ed elevato glucagone (e con-

seguente riduzione del rapporto insulina/glucagone) è critica per lo sviluppo della chetoacidosi (5). La riduzione dell'insulina determina una riduzione della captazione, glicolisi ed ossidazione del glucosio da parte dei tessuti, con conseguente aumento della ossidazione di acidi grassi liberi. L'aumento degli ormoni controregolatori determina inoltre il rilascio in circolo di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo (lipolisi) e ad un conseguente aumento della ossidazione degli stessi nel fegato con produzione di corpi chetonici (Figura 1).

La produzione di corpi chetonici ha in realtà una funzione difensiva per il nostro organismo: il cervello, ad esempio, non è in grado di ossidare acidi grassi liberi. In situazione di digiuno prolungato anche piccole riduzioni della glicemia potrebbero ridurre l'apporto di substrato energetico al sistema nervoso centrale; la contemporanea produzione di corpi chetonici, ossidabili anche dalle cellule del sistema nervoso, permette di fornire sufficiente substrato per la sopravvivenza energetica di questo importante organo. Ancora, il deficit di insulina provoca l'attivazione della lipasi ormono-sensibile nel tessuto adiposo, con conseguente scissione dei trigliceridi in glicerolo e acidi grassi liberi. Mentre il glicerolo diventa un importante substrato per la gluconeogenesi epatica, il massiccio rilascio di acidi grassi liberi assume predominanza fisiopatologica, in quanto gli stessi sono i precursori epatici dei chetoacidi. Nel fegato, gli acidi grassi liberi sono inizialmente ossidati attraverso il processo di beta-ossidazione, formando acetilCoenzima-A (CoA) a sua volta normalmente ossidato, dopo sintesi di citrato insieme con ossalacetato, nel ciclo di Krebs. In

presenza di una aumentata gluconeogenesi (indotta dalla carenza di insulina e dall'aumento del glucagone) gran parte dell'ossalacetato viene utilizzato per formare glucosio (gluconeogenesi), rendendolo meno disponibile per l'ossidazione dell'acetilCoA. L'eccessiva produzione di acetilCoA (da acidi grassi liberi), non trovando ossalacetato disponibile, genera la formazione di corpi chetonici (6).

Il ruolo del glucagone nel processo della DKA è importante, ma non indispensabile. L'aumento della concentrazione di glucagone riduce i livelli epatici di malonilCoA, bloccando la conversione del piruvato in acetil-CoA attraverso l'inibizione dell'acetil-CoA carbossilasi, il primo enzima limitante della sintesi de-novo degli acidi grassi. Il malonilCoA inibisce anche la carnitina palmitoil-transferasi 1 (CPT 1), l'enzima limitante per la trans-esterificazione degli acidi grassi -CoA ad acidi grassi acilCarnitina, passaggio necessario per l'ingresso degli acidi grassi nei mitocondri, dove ha luogo la loro ossidazione.

L'aumento della produzione di corpi chetonici (acetoacetato e β -idrossibutirrato) che porta alla iperchetonemia ed all'acidosi metabolica è comunque secondario all'eccesso di acidi grassi liberi disponibili ed alla carenza di insulina (assoluta o relativa) che ne impedisce l'ossidazione completa. Ad esempio il test del glucagone (effettuato in alcuni pazienti con diagnosi eziologica non certa, per valutare la secrezione endogena di insulina) non determina in alcun caso chetoacidosi. Il glucagone dunque esercita il suo effetto nella patogenesi della DKA principalmente attraverso la stimolazione della gluconeogenesi (non inibita dall'insulina), che riducendo l'ossalacetato (utilizzato per formare glucosio nella gluconeogenesi) non permette l'ingresso dell'acetilCoA derivante dagli acidi grassi nel ciclo di Krebs, favorendo, in ultima analisi, la formazione di chetoni.

Da quanto fin qui descritto, appare evidente che la presenza di iperglicemia

non è la causa della chetoacidosi diabetica. L'iperglicemia è anch'essa il risultato del deficit di insulina (assoluto o relativo) combinato con livelli in eccesso degli ormoni controregolatori. L'iperglicemia si sviluppa come risultato della ridotta utilizzazione del glucosio dei tessuti periferici, dell'aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatiche. La carenza di insulina infatti determina una riduzione della captazione del glucosio da parte dei tessuti sensibili (essenzialmente muscolo e tessuto adiposo) peggiorata dalla presenza di una aumentata concentrazione degli ormoni controregolatori. In più, la carenza di insulina aumenta la lipolisi (con formazione di acidi grassi di cui si è già detto, e glicerolo) e la proteolisi, con liberazione di aminoacidi. Sempre per carenza di insulina viene accelerata anche la glicogenolisi muscolare, con formazione di lattato. Gli aminoacidi così liberati (in primo luogo alanina), il lattato ed il glicerolo forniscono substrati per la gluconeogenesi, anch'essa attivata per la carenza di

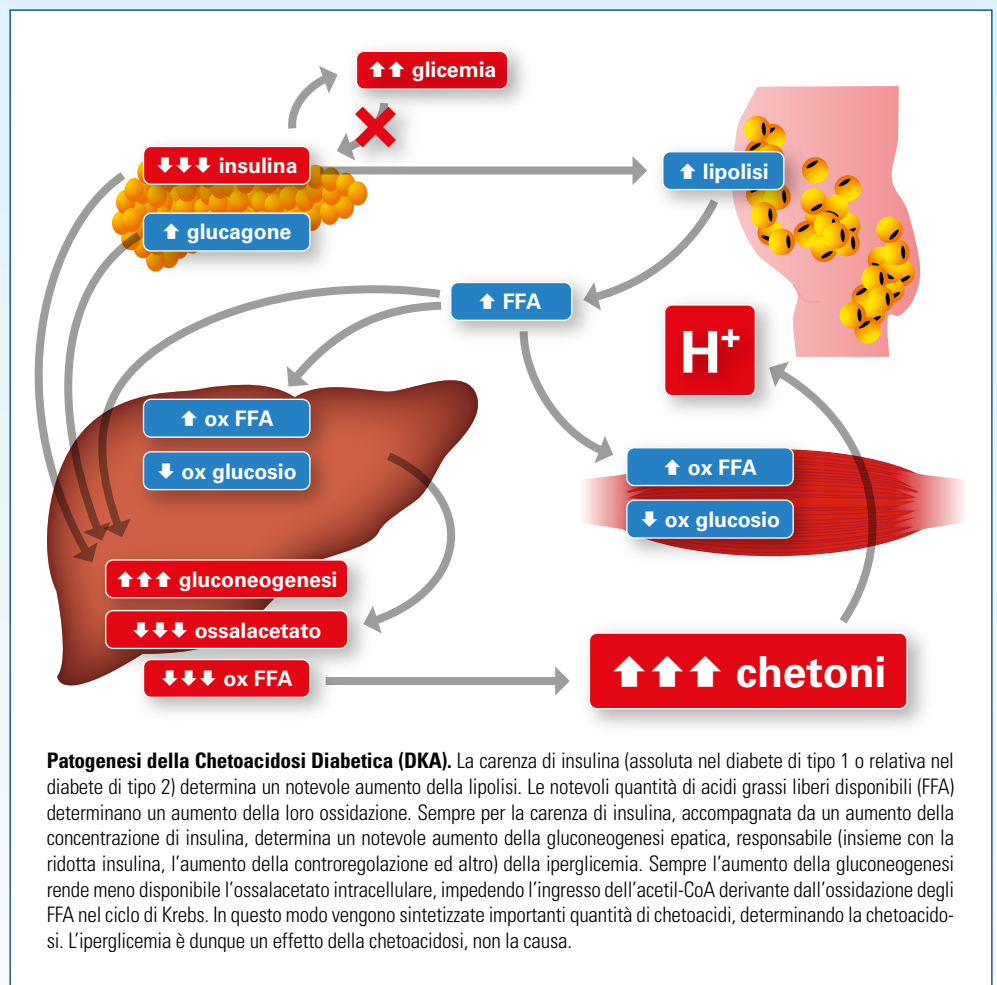


Figura 1

insulina, con produzione di elevate quantità di glucosio. Almeno nelle fasi iniziali l'elevata glicemia provoca diuresi osmotica, con bilancio idrico negativo ed ulteriore rialzo della glicemia.

Ancora una volta è bene ribadire che la causa ultima della DKA è la carenza assoluta o relativa di insulina (7). Gli stessi meccanismi fin qui descritti, infatti, sono presenti in forma ridotta anche nel digiuno, con aumentata lipolisi e produzione di chetoni, fino alla chetosi (ma non chetoacidosi). Poiché la chetosi provoca anoressia, i meccanismi sono anche utilizzati in alcune diete cosiddette "chetogeniche", ovvero prive di carboidrati, con conseguente prevalente catabolismo di grassi e formazioni di chetoni. Nel digiuno anche prolungato e nelle diete chetogeniche, tuttavia, la presenza di concentrazioni anche minime di insulina previene una eccessiva formazione di chetoni e l'aumento della gluconeogenesi (Figura 2).

La gravità dell'acidosi metabolica non è quindi correlata al grado

di iperglicemia, tanto che sono stati segnalati casi di chetoacidosi diabetica anche con livelli di glucosio normali o solo modestamente elevati (< 250 mg/dL). Questo fenomeno è stato segnalato durante la gravidanza, nei pazienti con inedia prolungata, e in quelli che si rivolgono per assistenza medica dopo essersi somministrati l'insulina. Analogamente, concentrazioni relativamente basse di glucosio possono verificarsi in presenza di ridotta produzione epatica di glucosio, ad esempio in pazienti con abuso di alcool o insufficienza epatica.

Il quadro metabolico della chetoacidosi diabetica è ulteriormente complicato dalla contemporanea presenza di profonde alterazioni degli elettroliti. In particolare la presenza di acidosi cellulare (gli H⁺ sono di fatto ioni positivi) tende ad aumentare il trasporto di potassio all'esterno della cellula. Ciò tende ad elevare la concentrazione del potassio nel sangue, in alcuni casi mantenuta normale per effetto del vomito che accompagna la DKA; il potassio intracellulare è comun-

que ridotto, e di questo bisogna tener conto nella terapia, con somministrazione di potassio anche in presenza di potassiemia normale o moderatamente elevata. In più, la presenza di acidosi è parzialmente compensata dalla presenza di bicarbonati, che almeno inizialmente tamponano l'acidosi con liberazione di acqua (quantitativamente poco significativa) ed anidride carbonica. L'eccesso di anidride carbonica induce tachipnea, provocando il tipico respiro di Kussmaul, caratterizzato da atti del respiro veloci e poco profondi. Nonostante la riduzione dei bicarbonati plasmatici, raramente gli stessi devono essere somministrati (la veloce rimozione degli H⁺ sembra possa provocare un rapido ingresso di acqua libera nel sistema nervoso centrale, con conseguente edema cerebrale) se non in presenza di pH (<7.0) tale da provocare direttamente necrosi cellulare (8).

A parte la DKA presente al momento della diagnosi di diabete di tipo 1, que-

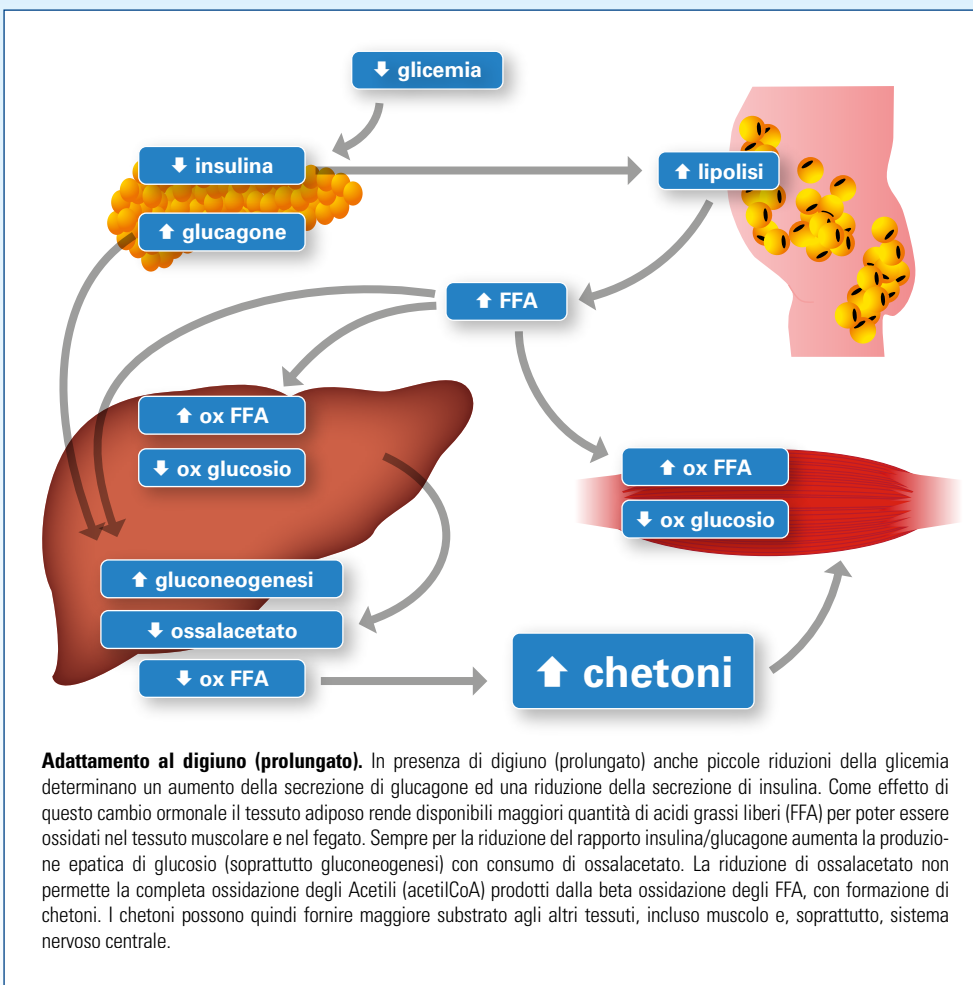


Figura 2

sta complicanza acuta è in genere causata da un elevato numero di fattori precipitanti, che comprendono infezioni, malattie intercorrenti, stress psicologico, spesso accompagnati da scarsa compliance alla terapia (9). L'infezione è il fattore precipitante più comune, verificandosi nel 30% al 50% dei casi, soprattutto con infezioni del tratto urinario e polmoniti. Altre condizioni acute sono l'abuso di alcol, la pancreatite, l'embolia polmonare, l'infarto miocardico e i traumi. Anche i farmaci che influenzano il metabolismo dei carboidrati quali corticosteroidi, diuretici tiazidici, agenti simpaticomimetici, e pentamidina possono precipitare lo sviluppo di DKA (10). Donne in gravidanza con diabete sono anche a rischio più elevato rispetto alle donne diabetiche non gravide (11). I fattori di rischio che possono predisporre le donne in gravidanza includono accelerati anoressia, disidratazione, nausea o iperemesi gravidica.

Pur esulando dal tema di questo breve capitolo, appare evidente che la base della terapia della DKA (12) è l'inibizione della formazione di chetoni, per la quale sono sufficienti anche piccole dosi di insulina (ad esempio 0.1 UI/kg in bolo con a seguire 0.1 UI/kg/ora), precedute dalla terapia necessaria per gli eventi acuti concomitanti (ad esempio soluzione fisiologica, soprattutto in presenza di shock), conseguenti (ad esempio potassio e.v. per prevenire l'ipokaliemia secondaria alla somministrazione di insulina) o causali (ad esempio antibiotici se la causa che ha indotto la DKA è una infezione). Spesso, per continuare l'inibizione della chetogenesi, è indispensabile somministrare glucosio (per fornire ossalacetato, indispensabile per l'ingresso dell'acetil-CoA nel ciclo di Krebs).

Inibitori degli SGLT2 e DKA

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sono farmaci euglicemizzanti orali recentemente immessi in molti mercati, inclusi Europa e Stati Uniti, con l'indicazione per il diabete di tipo 2, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci, inclusa l'insulina (13). In presenza di un buon filtrato glomerulare, tutto il glucosio presente nel sangue viene filtrato nelle urine, per poi essere riassorbito ad opera di due cotrasportatori sodio-glucosio (gli SGLT2 riassorbono circa il 90% del glucosio nel primo segmento del tubulo prossimale, gli SGLT1 riassorbono il rimanente nel terzo segmento dello stesso tubulo, ovvero fino al 40% del glucosio presente se gli SGLT2 sono inibiti). Inibendo gli SGLT2, questi farmaci impediscono il riassorbimento del glucosio per glicemie superiori

ad una soglia stimata di circa 100 mg/dl. Hanno un effetto euglicemizzante particolarmente pronunciato soprattutto in presenza di marcata iperglicemia, con un basso rischio di ipoglicemia se non somministrati insieme con altri farmaci che possono, da soli, causarla (sulfoniluree, repaglinide ed insulina). Per il loro meccanismo di azione, basato sulla glicosuria anche massiva, questi farmaci promuovono anche una perdita stabile di peso corporeo e una significativa riduzione della pressione arteriosa, almeno negli ipertesi. In più, questi farmaci rimuovono l'effetto tossico dell'iperglicemia cronica sul metabolismo del glucosio (gluco-tossicità), migliorando sia secrezione che azione insulinica (13).

Prove recenti suggeriscono che la DKA euglicemica possa non essere così rara nei pazienti trattati con inibitori SGLT2. Peters et al. (14) hanno recentemente riportato 13 episodi di DKA associati ad iperglicemia lieve o normoglicemia in nove soggetti trattati con Canagliflozin. Sette di questi nove pazienti, con 11 episodi di DKA, avevano diabete mellito di tipo 1, per il quale, teoricamente, il farmaco non ha indicazione; i livelli di glicemia al riscontro della DKA erano <200 mg/dL in sei casi, 200-250 mg/dL in quattro casi e non riportato nell'ultimo. I restanti due pazienti con diabete di tipo 2 hanno sviluppato la DKA con livelli di glicemia <200 mg/dL; entrambi avevano da poco subito un intervento chirurgico (nelle 12 ore o nella settimana precedenti) che avrebbero probabilmente necessitato, senza la presenza degli SGLT2, l'inizio o la continuazione di una terapia insulinica. Hine et al. (15) hanno riportato due casi di DKA euglicemica in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con dapagliflozin. Uno dei due pazienti aveva subito una pancreasectomia distale per un cistoadenoma mucinoso ed era stato trattato con insulina subito dopo l'intervento chirurgico, ma l'insulina è stata poi sostituita con l'inibitore SGLT2 durante la successiva permanenza in terapia intensiva. Nelle 24 ore successive alla sospensione dell'insulina, il paziente ha sviluppato DKA con una glicemia di 106 mg/dL. Per il secondo paziente, che ha sviluppato DKA con una glicemia di 187 mg/dL, non è riportato alcun fattore apparentemente connesso con l'episodio. Tuttavia il paziente aveva una storia di pancreatite e atrofia del pancreas che fa comunque supporre una carenza di insulina. In Giappone, anche come conseguenza delle diverse (in parte autarchiche) regole per l'immissione in commercio dei farmaci, sono disponibili ben 6 SGLT2-inibitori (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin, ma anche ipragliflozin, luseogliflozin e tofogliflozin). A partire da luglio 2015 sono stati segnalati un totale

di 28 casi di DKA, di cui sette con glicemia <200 mg/dL (16). Inoltre, la statunitense Food and Drug Administration ha quindi reso noto in un annuncio di sicurezza che da marzo 2013 (data di approvazione del primo farmaco di questa classe) al 6 giugno 2014 sono stati segnalati 20 casi di DKA o chetosi associati a SGLT2 inibitori (1).

Data la limitata quantità di informazioni ad oggi disponibili è difficile affermare con precisione se i casi segnalati di DKA sono stati innescati direttamente dagli SGLT2 inibitori o se siano stati indotti in modo indipendente dall'uso di questi farmaci. Tuttavia il meccanismo di azione degli inibitori degli SGLT2 potrebbe correlare con un possibile aumento della chetosi. Numerosi studi sperimentali, fra i quali gli studi di DeFronzo (17) e Ferrannini (18), hanno chiaramente dimostrato che l'uso di questi farmaci determina (a parità di insulina) una riduzione della captazione di glucosio. Il glucosio, infatti, entra normalmente nei tessuti insulino-sensibili (principalmente tessuto muscolare ed adiposo) attraverso uno specifico trasportatore, ma sempre per gradiente di concentrazione. Riducendo la glicemia (per mezzo della glicosuria) meno glucosio entra dunque nei tessuti. Per poter produrre una sufficiente quantità di energia (ATP) gli stessi tessuti iniziano ed utilizzare substrati differenti, principalmente acidi grassi liberi. Favorendo dunque, anche in questi tessuti, la produzione di chetoni. In particolare il tessuto adiposo (in primo luogo viscerale, ma anche sottocutaneo) potrebbe trasformare il bilancio netto lipidico da lipogenesi a lipolisi, proprio per rendere disponibili acidi grassi liberi ad altri tessuti (con effetto netto di perdita di massa grassa). Sempre gli studi di DeFronzo e Ferrannini hanno dimostrato come l'uso di questi farmaci determinino un aumento del glucagone, riducendo il rapporto insulina/glucagone. La riduzione del rapporto insulina/glucagone, insieme con la riduzione della glicemia e l'aumento degli acidi grassi liberi (lo specifico ruolo di questi tre meccanismi nell'uso degli inibitori degli SGLT2 non è ancora determinato) provocano come ultimo risultato un aumento della produzione epatica di glucosio. Appare evidente come tutti questi fattori (riduzione della glicemia, aumento degli acidi grassi liberi circolanti, aumento del glucagone e riduzione del rapporto insulina/glucagone, infine aumento della produzione epatica di glucosio) siano tutti meccanismi favorevoli alla sintesi di chetoni. Ed infatti l'aumento dei chetoni è puntualmente descritto. È bene tuttavia ricordare che un modesto

aumento della chetonemia (normalmente presente in condizioni di digiuno prolungato) non conduce mai a DKA. Se non in presenza di una situazione di carenza assoluta o relativa di insulina. Questo dato è stato definitivamente confermato al congresso EASD 2016 di Monaco, con la presentazione di una meta-analisi di tutti i trial con empaglifozin (per un totale di ben 19000 pazienti-anno di esposizione al farmaco) che ha dimostrato come questi episodi siano rarissimi (<0.1% dei pazienti) e con la stessa frequenza presente nei gruppi di controllo (sia placebo che comparatore attivo) (19).

I chetoni come substrato energetico

La produzione di chetoni è al contrario un meccanismo molto efficiente per fornire di adeguato substrato i tessuti periferici (20). Oltre ad essere utilizzati nel digiuno prolungato (oggi raro, ma fino a qualche secolo fa assolutamente frequente), i chetoni sono utili, ad esempio, durante la gravidanza (11), quando importanti quantità di glucosio vengono utilizzate dal feto per il proprio accrescimento (situazione non dissimile da quella presente durante l'uso degli inibitori degli SGLT2, dove gran parte del glucosio viene perso senza essere metabolizzato; in un caso nelle urine, nell'altro nel feto). Forse non a caso i chetoni sono l'unico substrato alternativo al glucosio per il sistema nervoso centrale. In più, i chetoni sono in grado di fornire ATP con il più basso utilizzo di ossigeno, e possono rendersi utili, se non indispensabili, in cui proprio la carenza di ossigeno (di fatto, la presenza di ischemia) è causa di importanti danni tissutali. È noto, ad esempio, che nel diabete anche il muscolo cardiaco è insulino-resistente. A causa dell'insulino-resistenza il miocardio diabetico tende ad utilizzare come substrato una maggiore quantità di acidi grassi liberi, con minore efficienza energetica e maggiore consumo di ossigeno, divenendo maggiormente suscettibile a scompenso cardiaco ed ischemia/infarto (20). Non si può escludere, dunque, che un aumento della concentrazione di chetoni possa essere considerato un meccanismo di difesa anche per il cuore (e forse anche per il rene) proprio nelle condizioni di maggiore insulino-resistenza, come in presenza di diabete. Forse anche spiegando, almeno come ipotesi tutta da dimostrare (21), gli straordinari risultati dello studio EMPA-REG Outcome, sia come mortalità cardiovascolare (22) sia come prevenzione della nefropatia diabetica (23).

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Procedure_started/WC500187926.pdf
3. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia . Umpierrez G, Korytkowski M. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
4. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. Miles JM, Haymond MW, Nissen S, and Gerich JE. *J Clin Invest* 1983; 71: pp. 1554-1561.
5. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy. Unger RH. *Metabolism* 1978; 27: pp. 1691-1709.
6. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M, and Foster DW. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: pp. 271-284.
7. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, and Gerich JE. *Diabetes* 1980; 29: pp. 926-930.
8. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. *Diabetes Care* 2001; 24: pp. 131-153
9. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Morris A.D., Boyle D.I., McMahan A.D., et al. Lancet* 1997; 350: pp. 1505-1510.
10. Clinical and socio-demographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with Type 1 diabetes. Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, and Rabi DM. *Diabet Med* 2013; 30: pp. 567-573.
11. Diabetes ketoacidosis in pregnancy. Veciana M. *Semin Perinatol* 2013; 37: pp. 267-273.
12. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, and Fisher JN. *Diabetes Care* 2009; 32: pp. 1335-1343.
13. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Oct 17; 14:142.
14. Diabetic Ketoacidosis With Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Patients With Type 1 Diabetes. Peters AL, Henry RR, Thakkar P, Tong C, Alba M. *Diabetes Care*. 2016 Apr; 39(4): 532-8.
15. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul; 3(7): 503-4.
16. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. Ogawa W, Sakaguchi K. *J Diabetes Investig*. 2016 Mar; 7(2): 135-8.
17. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. *J Clin Invest*. 2014 Feb; 124(2): 509-14.
18. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. *J Clin Invest*. 2014 Feb; 124(2): 499-508.
19. S. Lund et al. Effect of empagliflozin (EMPA) on diabetic ketoacidosis (DKA) in patients with type 2 diabetes (T2DM)
20. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. *Diabetes Care*. 2016 Jun 11.
21. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. *Diabetes Care*. 2016 Jun 11
22. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Zinman B, Wanner C, EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2117-28.
23. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Wanner C, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med*. 2016 Jun 14

Incretine e scompenso cardiaco: questione chiusa?

A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure

Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P; CNODES Investigators.
N Engl J Med. 2016 Mar 24; 374(12): 1145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1506115.

Angelo Cignarelli

Recenti trial randomizzati controllati, disegnati per valutare il rischio cardiovascolare in seguito all'assunzione di farmaci a base di incretine [inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e analoghi del GLP-1], hanno messo in luce un possibile aumentato rischio di scompenso cardiaco (SC), benché i risultati dei diversi studi non siano stati sempre concordanti. Tali studi, così come altri attualmente in corso, risultano inoltre singolarmente sottodimensionati per rispondere esaurientemente a questo quesito, ed anche i pochi studi osservazionali che hanno affrontato il problema, hanno prodotto risultati non univoci.

Pertanto, gli Autori di questo studio hanno esaminato un numero imponente di dati ottenuti da molteplici coorti di pazienti per determinare se l'impiego nella pratica clinica di farmaci a base di incretine sia associato ad un reale aumento del rischio di SC, rispetto agli ipoglicemizzanti orali tradizionali.

Per questo studio sono stati utilizzati dati ottenuti da registri canadesi, statunitensi, e del Regno Unito, per un totale di 1.499.650 pazienti. L'intera popolazione è stata suddivisa in due coorti: casi e controlli; i casi sono stati definiti come pazienti ospedalizzati per SC includendo sia eventi fatali che non-fatali, per ciascun caso sono stati selezionati 20 pazienti di controllo corrispondenti per sesso, età, durata del trattamento per il diabete ed intervallo di tempo di follow-up, che non abbiano presentato eventi.

23.205 pazienti sono stati ospedalizzati per SC tra i 1.419.850 pazienti senza storia di SC (tasso di incidenza grezzo, 7,5 eventi per 1000 persone all'anno), mentre sono stati registrati 6.536 ricoveri per SC tra i 79.800 pazienti con una storia di peggioramento SC (tasso di incidenza grezzo, 43,5 eventi per 1000 persone all'anno).

Il tasso di ospedalizzazione per SC non è risultato aumentato con l'impiego di farmaci a base di incretine rispetto agli altri farmaci ipoglicemizzanti né tra i pazienti con una storia di peggioramento SC (hazard ratio 0,86; IC95% 0,62 -1,19) né tra quelli senza storia di SC (hazard ratio 0,82; IC95% 0,67-1,00) (Fig.1). Risultati simili sono stati ottenuti anche quando le coorti di pazienti sono state sotto ca-

tegorizzate in base alle classi di farmaci basati su incretine: hazard ratio con inibitori della DPP-4: 0,84 (IC 95%, 0,69 – 1,02), e hazard ratio con analoghi del GLP-1: 0,95 (IC 95%, 0,83 – 1,10), rispettivamente. Inoltre, non sono emerse evidenze di modificazione di effetto in base alla presenza o assenza di una storia pregressa di infarto miocardico o alla durata del trattamento del diabete. Fino ad oggi, tre studi randomizzati, controllati con placebo, che hanno indagato il ruolo degli inibitori DPP-4, hanno mostrato risultati contrastanti per quanto riguarda il rischio di ospedalizzazione per SC. Nel trial SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53), i pazienti assegnati al trattamento con inibitore della DPP-4, saxagliptin, mostravano un aumento del 27% del rischio di ospedalizzazione per SC rispetto a coloro che avevano ricevuto il placebo. Al contrario, dalla valutazione dello studio EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care) l'impiego di alogliptin non ha aumentato in modo significativo il rischio complessivo di ospedalizzazione per SC (hazard ratio, 1,19; IC 95%, 0,90-1,58). Tuttavia, in una sotto-analisi secondaria, in cui i pazienti sono stati stratificati in base alla presenza o assenza di peggioramento SC al basale, il gruppo trattato con alogliptin ha mostrato un aumentato rischio di ospedalizzazione per SC tra i pazienti senza storia pregressa (hazard ratio, 1,76; IC 95%, 1,07 a 2,90), ma non tra quelli con una storia di SC (hazard ratio, 1,00; IC 95%, 0,71-1,42). Nello studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin), infine, sitagliptin non è risultato associato con un aumentato rischio di SC (hazard ratio, 1,00; IC 95%, 0,83-1,20).

Lo studio qui commentato, condotto attraverso l'osservazione di 1,5 milioni di pazienti e 3,2 milioni di anni-persona, presenta una

L'impiego di una terapia a base di incretine (inibitori della DPP-4 e analoghi del GLP-1) non si associa ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto alla terapia orale standard

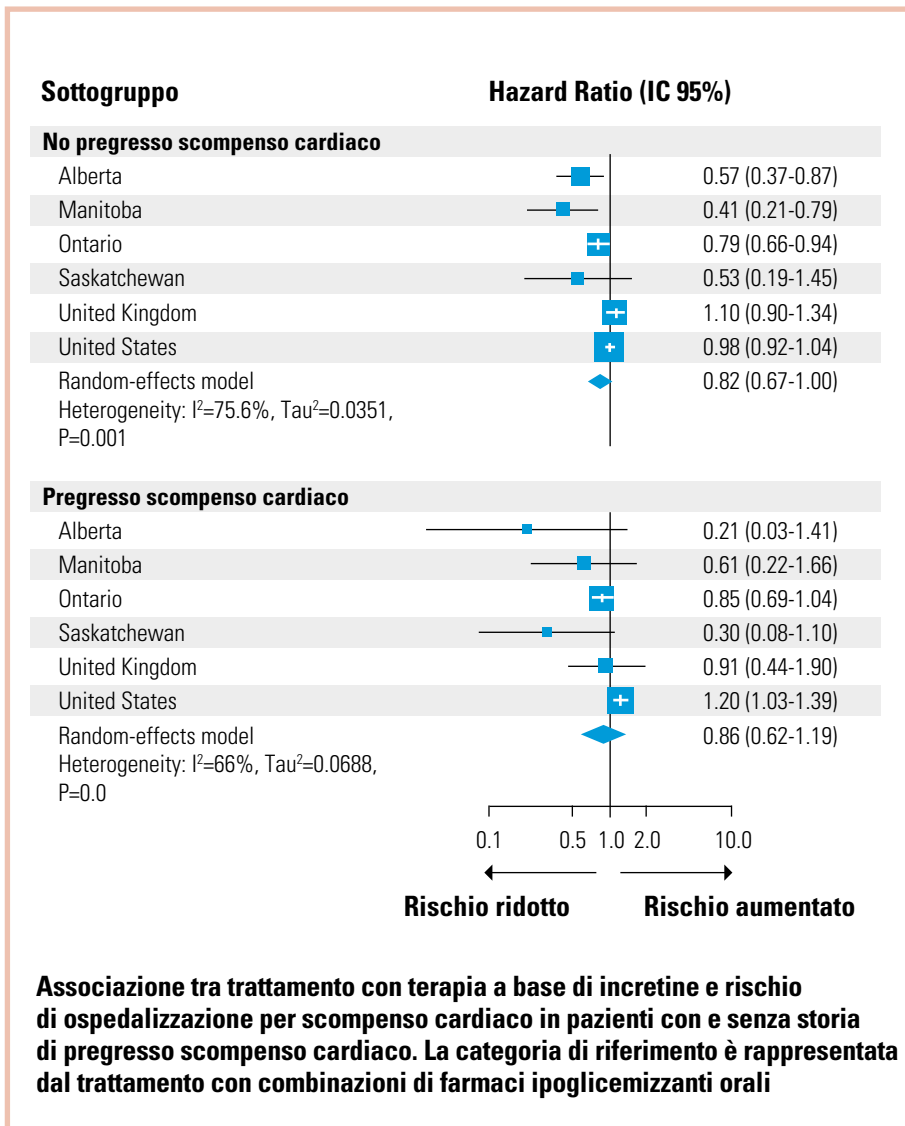


Figura 1

potenza statistica ragguardevole per poter valutare questo importante problema di sicurezza farmacologica in maniera esaustiva. Sebbene lo studio sia di tipo osservazionale e quindi suscettibile di potenziali confondenti, è stata ottenuta una rigorosa corrispondenza tra casi e controlli per ridurre al minimo il possibile effetto di altre variabili, tra cui il livello di emoglobina glicata e l'indice di massa corporea.

Alcuni pazienti in trattamento con tiazolidinedioni, farmaci noti per aumentare il rischio di ospedalizzazione per SC, sono stati inclusi nel gruppo di controllo. Tuttavia, gli Autori hanno condotto una sotto-analisi secondaria in cui i dati dei casi (6.440 senza storia pregressa di SC e 1.741 con storia di pregresso SC) e controlli (114.675 e 21.982, rispettivamente) che avevano impiegato insulina o tiazolidinedioni sono stati esclusi; anche in questo caso il ri-

sultato della sotto-analisi non ha evidenziato alcun aumento del rischio di ospedalizzazione per SC nei pazienti trattati con farmaci a base di incretine.

Inoltre, è possibile che il gruppo di controllo, che comprendeva molti pazienti in terapia con sulfoniluree come parte della terapia ipoglicemizzante, potesse presentare un aumento del rischio di effetti avversi cardiovascolari tipicamente attesi con tali farmaci. Tuttavia, poiché le sulfoniluree sono abitualmente utilizzate in combinazione come terapia di seconda o terza linea, questo rappresenta un confronto clinicamente significativo.

La definizione di end-point dello studio per i pazienti senza pregresso SC, che includeva sia diagnosi principali che secondarie di SC alla dimissione ospedaliera, potrebbe inoltre aver portato a qualche errore di classificazione dell'esito. Tuttavia, in una sotto-analisi in cui veniva presa in considerazione esclusivamente la diagnosi principale di SC sono emersi risultati sovrapponibili con quelli dell'analisi primaria.

Da notare che, a differenza delle popolazioni degli studi precedenti, la maggior parte dei pazienti di questo studio non presentava diabete di lunga durata, e quindi potrebbe aver avuto un minor rischio di SC. Tuttavia, in un'ulteriore sotto-analisi, il rischio di SC con farmaci basati su incretine non è risultato differente in funzione della durata del trattamento del diabete.

In conclusione, in questa analisi retrospettiva di ampie coorti di pazienti con diabete

tipo 2, l'uso di farmaci a base di incretine, rispetto a combinazioni di farmaci antidiabetici orali, non è risultato associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC. Questo risultato era evidente anche in sotto-analisi distinte sia per i pazienti con che senza storia di pregresso SC ed anche in sotto-analisi distinte per i pazienti che assumono inibitori DPP-4 o analoghi del GLP-1, a conferma ulteriore della sicurezza cardiologica di queste classi di farmaci.

Anche in pazienti con storia di pregresso scompenso trattati con terapia a base di incretine non si assiste ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco

Valutazione dei costi associati con il pronto soccorso e l'ospedalizzazione per ipoglicemia severa

Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia

Veronese G, Marchesini G, Forlani G, Saragoni S, Degli Esposti L, Centis E, Fabbri A, the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU) *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2016) 26, 345-351*

Patrizia Di Fulvio

Uno dei maggiori fattori limitanti un adeguato controllo glicemico nel paziente diabetico è rappresentato dall'ipoglicemia. Sebbene i pazienti più a rischio per ipoglicemia siano per definizione i diabetici di tipo 1, in realtà il sempre più ampio utilizzo della terapia insulinica nei pazienti anziani, con quadro complicato e profilo fragile, porta ad un innalzamento del rischio anche nei pazienti diabetici di tipo 2. Oltre alle ovvie implicazioni di carattere clinico, l'ipoglicemia ha un importante impatto economico sul Sistema Sanitario, che va tenuto in considerazione nella strutturazione dei piani nazionali per la salute. Gli Autori di questo articolo hanno preso in esame il database dello studio HYPOTHESIS (Hospital Emergency System – Italian Study) per tentare di valutare i costi diretti dell'ipoglicemia severa delle persone con diabete in Italia, e la necessità di miglioramenti nella gestione del diabete tipo 2 e, in particolare, di strategie volte a ridurre il rischio di ipoglicemia. La raccolta di dati dello studio HYPOTHESIS è stata eseguita in maniera retrospettiva a partire dalle cartelle cliniche di 46 Unità di Pronto Soccorso (PS) Italiane, con un'area di riferimento di circa 12 milioni di abitanti. Sono stati presi in considerazione tutti gli accessi con diagnosi di "ipoglicemia" avvenuti tra gennaio 2011 e giugno 2012 e sono stati raccolti i dati relativi alle caratteristiche dei pazienti, le comorbidità, le terapie prescritte, le risorse utilizzate (ambulanza, trattamento in PS), le azioni intraprese (dimissione, osservazione breve, ricovero). Di ogni accesso sono stati calcolati costo unitario e costo totale diretto (inteso come costo per il trattamento medico dell'ipoglicemia, per il trattamento in urgenza e per l'eventuale ospedalizzazione), in base ai tariffari regionali, ai DRG (Diagnosis Related Groups) e ai reparti di ricovero. I costi diretti totali e medi (espressi in Euro) sono stati categorizzati per fasce di età (0-50, 51-65, 66-80, >80 anni), numero di comorbidità (0, 1-2, >2) e terapie ipoglicemizzanti associate (insulina, ipoglicemizzanti orali, insulina + ipoglicemizzanti orali). Sono stati presi in consi-

L'ipoglicemia severa nel paziente diabetico ha un notevole impatto sulla spesa sanitaria nazionale italiana.

derazione complessivamente 3516 eventi in pazienti diabetici (mediana dell'età: 76 anni, range: <1-102), per circa la metà di sesso maschile. La durata di malattia variava da meno di un mese a oltre 60 anni (mediana: 8,3 anni); oltre la metà dei casi era stata trasportata al PS per mezzo di un'ambulanza. In seguito, poco meno della metà dei pazienti (49,8%) è stata dimessa e rimandata alle cure del medico di famiglia o del servizio di Diabetologia di riferimento, il 17,2% è stato trattenuto in osservazione breve, mentre il 33,1% è stato ricoverato in un reparto ospedaliero (medicina interna, terapia intensiva, geriatria, endocrinologia, unità di diabete e metabolismo): la Tabella 1 riporta in dettaglio i costi calcolati per ogni situazione. La Tabella 2 invece riassume i costi stratificati in base a fasce di età, comorbidità e terapia ipoglicemizzante. Il dispendio di risorse è stato maggiore nei sottogruppi di pazienti più anziani, con più comorbidità e trattati con ipoglicemizzanti orali. Andando a sommare i costi diretti per la gestione dell'ipoglicemia, la spesa complessiva calcolata per i 3516 casi considerati è risultata di 6.719.700 €, con un importo per paziente di circa 1911 €. Riferendo questi conteggi al

	N° (%)	Costi diretti unitari (€)	Costi diretti totali (€)
Gestione delle cure di emergenza			
ambulanza	1.822 (51,8)	205	373.510
visita in PS	1.751 (49,8)	23	40.273
osservazione breve	604 (17,2)	220	132.880
Ospedalizzazione			
Complessive	1.161 (33,1)	5.317	6.173.037
Terapia intensiva	284 (8,1)	7.688	2.183.392
Geriatria	153 (4,3)	4.408	674.424
Medicina interna	518 (14,7)	4.308	2.231.544
EDM	73 (2,1)	4.455	325.215
Altri reparti ^a	133 (3,8)	5.702	758.462

EDM: Endocrinologia, Diabete e Metabolismo;

^a include: Neurologia, Pediatria, Gastroenterologia, Reumatologia, Chirurgia, Pneumologia, Ostetricia e Ginecologia, Psichiatria.

Costi diretti unitari e totali dell'ipoglicemia severa tra i pazienti con diabete nel database HYPOTHESIS (n=3516).

Tabella 1

Età (anni)		N° (%)	Visita al PS	Osservazione breve	Servizio ambulanza	Ospedalizzazione	Costi diretti totali (€)	Costi diretti medi (€)
			N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)		
Comorbidità								
0-50	0	336 (9,5)	266 (7,5)	45 (1,2)	171 (4,8)	25 (0,7)	183.998	547
	1-2	134 (3,8)	103 (2,9)	17 (0,4)	87 (2,4)	14 (0,3)	98.382	734
	>2	13 (0,3)	6 (0,1)	0 (0)	7 (0,2)	7 (0,2)	38.792	2.984
51-65	0	194 (5,5)	136 (3,8)	32 (0,9)	80 (2,2)	26 (0,7)	164.810	849
	1-2	214 (6,1)	121 (3,4)	31 (0,8)	92 (2,6)	62 (1,7)	358.117	1.673
	>2	29 (0,8)	9 (0,2)	6 (0,1)	13 (0,3)	14 (0,4)	78.630	2.711
66-80	0	319 (9,1)	175 (4,9)	76 (2,1)	151 (4,3)	68 (1,9)	413.256	1.295
	1-2	784 (22,2)	341 (9,7)	149 (4,2)	388 (11,1)	294 (8,3)	1.683.361	2.147
	>2	116 (3,2)	39 (1,1)	15 (0,4)	56 (1,6)	62 (1,7)	345.331	2.976
>80	0	254 (7,2)	124 (3,5)	57 (1,6)	135 (3,8)	73 (2,1)	431.208	1.697
	1-2	939 (26,7)	372 (10,5)	154 (4,3)	520 (14,7)	413 (11,7)	2.344.957	2.497
	>2	184 (5,2)	59 (1,6)	22 (0,6)	122 (3,5)	103 (2,9)	578.858	3.145
Farmaci								
0-50	Insulina	420 (11,9)	333 (9,4)	54 (1,5)	248 (7,1)	33 (0,9)	245.840	585
	Ipoglicemizzanti orali	29 (0,8)	18 (0,5)	5 (0,1)	5 (0,1)	6 (0,1)	34.441	1.187
	Insulina - Ipoglicemizzanti orali	18 (0,5)	14 (0,4)	2 (0,1)	7 (0,2)	2 (0,1)	12.831	712
51-65	Insulina	271 (7,7)	183 (5,2)	36 (1,1)	122 (3,4)	52 (1,4)	313.623	1.157
	Ipoglicemizzanti orali	88 (2,5)	37 (1,1)	21 (0,6)	26 (0,7)	30 (0,8)	170.311	1.935
	Insulina - Ipoglicemizzanti orali	53 (1,5)	30 (0,8)	10 (0,3)	26 (0,7)	13 (0,4)	77.341	1.459
66-80	Insulina	559 (15,8)	283 (8,1)	99 (2,8)	288 (8,2)	177 (5,1)	1.028.438	1.839
	Ipoglicemizzanti orali	377 (10,7)	132 (3,7)	82 (2,3)	166 (4,7)	163 (4,6)	921.777	2.445
	Insulina - Ipoglicemizzanti orali	245 (6,9)	121 (3,4)	59 (1,6)	125 (3,5)	65 (1,8)	386.993	1.579
>80	Insulina	504 (14,3)	229 (6,5)	91 (2,6)	291 (8,2)	184 (5,2)	1.063.270	2.109
	Ipoglicemizzanti orali	613 (17,4)	203 (5,7)	110 (3,1)	336 (9,5)	300 (8,5)	1.692.849	2.761
	Insulina - Ipoglicemizzanti orali	216 (6,1)	108 (3,1)	27 (0,7)	127 (3,6)	81 (2,3)	465.136	2.153

PS: Pronto Soccorso

Costi diretti totali e costi diretti medi (per evento) dell'ipoglicemia severa tra i pazienti con diabete nel database HYPOTHESIS (n=3516), rispetto a età, comorbidità e trattamento ipoglicemizzante

Tabella 2

territorio Italiano e alla sua popolazione, gli Autori hanno stimato circa 12000 accessi di pazienti diabetici al PS ogni anno per ipoglicemia, con un costo complessivo di oltre 22 milioni di Euro.

In questo studio gli Autori, raccogliendo i dati di un elevato numero di casi di ipoglicemia severa trattati in 46 PS italiani, hanno valutato il management quantificando il costo economico di questo evento avverso nel paziente diabetico. Sono pochi gli studi (retrospettivi e prospettici) disponibili in letteratura, condotti con lo stesso intento in altri Paesi (Scozia, Corea, Svezia, Spagna) e tutti riportano dati in linea con quelli presentati in questo articolo: i costi legati all'ipoglicemia severa sono determinati per la maggior parte dalla ospedalizzazione, connessa a sua volta all'età media dei pazienti colpiti, alle comorbidità e in generale al profilo fragile. In virtù del fatto che molte delle ipoglicemie nel paziente diabetico vengono in realtà gestite a domicilio, i casi di ipoglicemia severa trattati in PS rappresentano solo la punta di un iceberg in gran parte misconosciuto, e quindi di proporzioni certamente più rilevanti in termini clinici ed economici. Questo studio multicentrico riporta dati solidi e affidabili (visto il numero di centri partecipanti inseriti in un network di raccolta dati), già calati nella realtà della pratica clinica quotidiana.

Gli stessi Autori sottolineano che, nonostante la qualità dei dati raccolti, questo lavoro porta in sé alcuni limiti, rappresentati in primo luogo dalla natura retrospettiva dello studio, che non considera i costi relativi agli eventi avversi conseguenti alle ipoglicemie severe (incidenti stradali e/o

altri eventi traumatici), alle indagini strumentali eseguite nei pazienti non ricoverati e all'assistenza successiva all'ipoglicemia severa al di fuori dell'ospedale. Tutte queste considerazioni tuttavia non fanno che sottolineare ulteriormente le allarmanti proporzioni del problema.

In conclusione, in questo studio si dimostra come l'ipoglicemia severa nel paziente diabetico abbia un notevole impatto sulla spesa sanitaria nazionale italiana. Ma se da un lato è utile analizzare i costi e le conseguenze e ottimizzare la gestione dell'evento, dall'altro la prevenzione è fondamentale, visti l'impatto sulla sopravvivenza globale e i risvolti clinici, oltre che economici, che l'ipoglicemia severa presenta: meglio identificare i soggetti a rischio trattandoli in maniera personalizzata, implementando l'uso delle nuove classi di farmaci (DPP-4 inibitori, GLP-1R agonisti, SGLT-2 inibitori) in grado di ridurre le ipoglicemie. Saranno utili in futuro studi prospettici di farmaco-economia che valutino il reale rapporto costo-beneficio di queste categorie di farmaci, sicuramente innovativi, ma decisamente più costosi.

Maggiore attenzione dovrebbe essere dedicata alla prevenzione dell'ipoglicemia perché "prevenire è meglio che curare".

I nuovi farmaci ipoglicemizzanti potrebbero essere utili a prevenire l'ipoglicemia severa.

Il trattamento con Pioglitazone può avere benefici nei pazienti con progressivi eventi cerebrovascolari?

Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack

Kernan WN, Viscoli CM, Furie LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR, IRIS TRIAL INVESTIGATORS.
New England Journal of Medicine 2016; 374: 1321-31

Ilaria Dicembrini

Ictus ischemico ed attacco ischemico transitorio (TIA) interessano ogni anno circa 14 milioni di persone nel mondo; queste persone sono pertanto esposte ad un aumento del rischio cardiovascolare. Un nuovo approccio terapeutico per il trattamento di tali patologie è rappresentato dal trattamento delle condizioni di insulino-resistenza sottostanti; uno stato di insulino-resistenza è infatti presente anche nel 50% dei pazienti non diabetici che hanno avuto un pregresso ictus ischemico o TIA. Lo studio IRIS è stato disegnato con l'obiettivo di testare i possibili effetti del trattamento con pioglitazone, un farmaco appartenente alla classe dei tiazolidinedioni - i più potenti farmaci insulino sensibilizzanti attualmente disponibili, sull'incidenza di ictus ischemico ed infarto del miocardio in pazienti non diabetici, ma con una condizione di insulino-resistenza e con pregresso ictus ischemico o TIA; la presenza di insulino-resistenza è stata valutata ad almeno due settimane dall'evento mediante indice HOMA-IR (glicemia in mmol/L x insulinemia a digiuno in microunità/ml/22.5; valore di cut-off 3.0). Sono stati esclusi dallo studio, oltre ai pazienti diabetici, anche quelli con scompenso cardiaco classe NYHA 4,3 o anche 2, se con ridotta frazione di eiezione. La dose iniziale suggerita di pioglitazone era di 15 mg, aumentata a 30 mg dopo 4 settimane e a 45 mg/die dopo 8 settimane, se non comparivano effetti collaterali. Obiettivo primario dello studio era valutare gli effetti del pioglitazone sull'incidenza di ictus ischemico o IMA letale o non letale, mentre l'obiettivo secondario era rappresentato dalla valutazione degli effetti del trattamento farmacologico sullo sviluppo di diabete e sulle funzioni cognitive. Sono stati arruolati 3895 pazienti con età media 63.5 ± 10.6 anni, in media con un evento ischemico cerebrale o TIA avvenuto 80 giorni prima della randomizzazione. Il periodo medio di osservazione è stato di 4.8 anni, durante tale periodo i pazienti randomizzati a pioglitazone hanno mostrato una minor aderenza al trattamento rispetto al gruppo

randomizzato a placebo (60 versus 67%).

L'incidenza di ictus ischemico o TIA è stata del 9% nel gruppo trattato con pioglitazone versus 11.8% nel gruppo di controllo (HR 0.76;0.62-0.93; $p=0.007$). Non sono state riscontrate differenze significative invece per quanto riguardava le funzioni cognitive, valutate tramite Mini Mental test modificato ($p=0.88$), mentre è stato documentato un effetto protettivo nei confronti dell'insorgenza di diabete (HR 0.49;0.38-0.64). I pazienti in trattamento con pioglitazone hanno riportato più frequentemente eventi quali aumento ponderale, edema (35.6 vs 24.9%; $p<0.001$), respiro corto e fratture (5.1 vs 3.2%; $p=0.003$). La differenza massima di peso è stata riscontrata dopo 4 anni con un aumento ponderale di 2.6 kg nel gruppo trattato con pioglitazone versus un aumento di 0.5 kg nel gruppo placebo ($p<0.001$). Un incremento ponderale superiore ai 10 kg è stato registrato nel 10% circa dei pazienti.

Non sono state invece riportate differenze clinicamente rilevanti relativamente all'incidenza di scompenso cardiaco o di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. Non sono inoltre state descritte differenze significative né nell'incidenza di tumore vescica-

La somministrazione per 5 anni di pioglitazone a 100 pazienti non diabetici ed insulinoresistenti previene 3 episodi di ictus ischemico o TIA

Tale trattamento tuttavia nello stesso periodo si associa alla necessità di ricovero o di intervento chirurgico per frattura in due pazienti su 100.

Serve pertanto individualizzare i benefici del trattamento per ottimizzare il profilo d'azione.

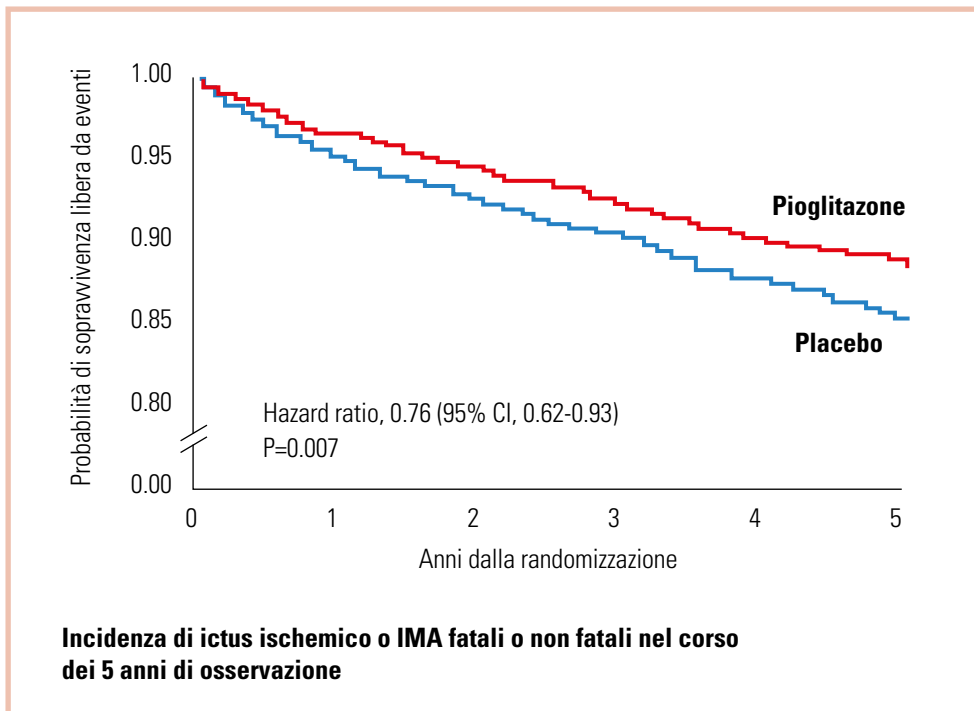


Figura 1

le né in quella di tumori in generale: è stato al contrario riportato un andamento significativamente a vantaggio di pioglitazone per quanto riguarda i livelli dell'alanina ammino transferasi (ALT). Nello studio IRIS, il trattamento con pioglitazone in pazienti non diabetici con pregresso evento cerebrovascolare è risultato quindi associato ad una riduzione di incidenza di ictus ischemico o IMA fatali o non fatali, così come ad una riduzione del rischio di progressione in diabete.

I risultati di questo studio sono perciò in contrasto con quelli di altri studi quali il Bari-2D ed il Proactive, anche se i risultati secondari di quest'ultimo mostravano una riduzione di incidenza di ictus ischemico, IMA e morte con pioglitazone.

Il meccanismo fisiopatologico alla base di questi effetti non è completamente noto: il pioglitazone attiva il fattore di trascrizione PPAR γ e determina un'attivazione parziale anche di PPAR α modulando in senso positivo l'espressione di sequenze geniche coinvolte nel controllo della sensibilità insulinica. Nello studio IRIS Pioglitazone ha dimostrato di migliorare la resistenza periferica tissutale all'insulina, il profilo pressorio, la glicemia, i trigliceridi, il colesterolo HDL e la proteina C reattiva. Molti degli effetti collaterali più comunemente riportati durante il trattamento con glitazoni

sono stati confermati; anche in questa coorte è stato osservato infatti un aumento di peso legato all'aumento del tessuto adiposo ed alla ritenzione idrica determinata dalla ritenzione di sodio; tale effetto collaterale non ha tuttavia avuto ripercussioni sull'incidenza di scompenso cardiaco, probabilmente perché la popolazione analizzata era a basso rischio per tale complicanza e perché sono stati utilizzati algoritmi appositamente disegnati per individuare la dose di farmaco con la migliore efficacia e i minori effetti collaterali.

La proteina Nefrina: un nuovo possibile target terapeutico per stimolare la secrezione insulinica in pazienti diabetici

Nephrin Contributes to Insulin Secretion and Affects Mammalian Target of Rapamycin Signaling Independently of Insulin Receptor

Villarreal R, Mitrofanova A, Maiguel D, Morales X, Jeon J, Grahammer F, Leibiger IB, Guzman J, Fachado A, Yoo TH, Busher Katin A, Gellermann J, Merscher S, Burke GW, Berggren PO, Oh J, Huber TB, Fornoni A.
J Am Soc Nephrol. 2016 Apr; 27(4): 1029-41

Teresa Vanessa Fiorentino

La ridotta secrezione di insulina e la progressiva perdita di massa β cellulare giocano un ruolo centrale nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2 e pertanto rappresentano uno dei principali bersagli della terapia anti-diabetica. La nefrina è una proteina trans-membrana, originariamente identificata nel rene ed in particolare nei podociti, con funzione strutturale; essa è capace infatti di interagire con la matrice extracellulare e con il citoscheletro. Da recenti studi è invece emersa la capacità della nefrina di modulare, non solo nei podociti ma anche nelle cellule β pancreatiche, diversi segnali di trasduzione intracellulare essenziali per la sopravvivenza delle cellule stesse. È stato inoltre osservato che nelle cellule β la fosforilazione della nefrina stimolata dal glucosio promuove la secrezione insulinica, tuttavia mutazioni del gene codificante per la nefrina (NPHS1) responsabili della sindrome di Finnish, una forma di sindrome nefrosica dovuta ad un danno podocitario, non causano diabete.

Gli Autori di questo studio hanno quindi voluto analizzare il ruolo della nefrina nella secrezione insulinica e comprendere i meccanismi molecolari attraverso i quali tale proteina promuove il rilascio di insulina da parte delle cellule β . A tale scopo sono stati studiati topi con una delezione pancreatico-specifica della nefrina. La delezione della nefrina a livello pancreatico non determinava un'alterazione della massa β cellulare né della normale architettura insulare così come non causava una significativa variazione dei livelli di glicemia e di insulinemia a digiuno. Per valutare se l'espressione della nefrina a livello pancreatico potesse modulare il rilascio di insulina i roditori sono stati sottoposti ad un test di tolleranza al glucosio mediante cui è stato possibile osservare aumentati livelli di glicemia dopo carico e una ridotta secrezione di insulina nei topi con delezione della nefrina rispetto ai topi controllo (Figura 1). Per confermare il difetto β cellulare secondario alla carenza di nefrina, le isole pancreatiche isolate

dai topi con ridotta espressione della nefrina e dai topi controllo sono state stimolate con concentrazioni crescenti di glucosio ed è stata riscontrata una significativa riduzione del rilascio di insulina da parte delle isole pancreatiche prive della nefrina.

Successivamente, per studiare il ruolo della nefrina nel mantenimento dell'omeostasi glucidica nell'uomo, gli Autori hanno valutato la tolleranza glucidica in 8 soggetti affetti da sindrome di Finnish, e in 9 soggetti di controllo sottoposti a test da carico orale di glucosio (OGTT). Pur non presentando diabete mellito, i pazienti con sindrome di Finnish esibivano livelli di glicemia durante OGTT più elevati rispetto ai soggetti controllo con ridotti livelli di insulinemia, mentre la sensibilità insulinica periferica risultava paragonabile tra i due gruppi.

Esperimenti in vitro sono stati infine effettuati al fine di comprendere i meccanismi mediante cui la nefrina riesce a modulare la secrezione insulinica. Mediante tecniche di immunoprecipitazione gli Autori hanno osservato che la nefrina interagisce con il recettore insulinico (IR) B (IRB) e che quando veniva inibita la fosforilazione di IRB, utilizzando uno specifico inibitore chimico (HNMPA: acido idrossi-naftalen-metilfosfonico), l'interazione tra la nefrina e IRB veniva contrastata. L'overespressione di nefrina nelle cellule β , ottenuta mediante trasfezione, determinava un significativo aumento dei livelli di fosforilazione della proteina p70S6K, ad indicare una

Il deficit di nefrina altera la tolleranza glucidica e la secrezione insulinica nei roditori e nell'uomo.

La nefrina attiva il segnale di trasduzione dell'insulina e promuove l'attività di p70S6K, enzima cruciale per la sopravvivenza β cellulare e la sintesi di insulina.

aumentata attivazione di tale chinasi che svolge un ruolo cruciale nella sopravvivenza β cellulare e nella sintesi insulinica, oltre ad essere coinvolta nella trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina stessa. L'effetto della nefrina sulla fosforilazione di p70S6K si manteneva anche nelle cellule in cui l'espressione di IRB veniva inibita mediante siRNA; ciò dimostra che l'azione della nefrina su p70S6K è indipendente dai livelli di IRB. L'inibizione della fosforilazione di IRB attraverso trattamento con HNMPA, che, come precedentemente descritto, ostacola l'interazione tra IRB e nefrina, si associava inoltre ad un'aumentata capacità della nefrina di stimolare la fosforilazione di p70S6K, suggerendo che il legame tra la nefrina e IRB sia di tipo inibitorio.

Sulla base dei risultati ottenuti, attraverso i molteplici approcci sperimentali descritti, gli Autori propongono un modello in cui in condizioni di digiuno la nefrina stimola la fosforilazione di p70S6K in maniera indipendente da IR, portando ad una aumentata sintesi di insulina (Figura 2 A). In seguito a stimolo con insulina la fosforilazione di IRB che ne consegue promuove l'interazione tra IRB e nefrina sopprimendo il segnale mediato dalla nefrina a vantaggio di quello indotto dall'insulina (Figura 2 B). Complessivamente i risultati ottenuti da questo lavoro, attraverso esperimenti in vivo ed in vitro, dimostrano che la nefrina, oltre ad essere una proteina strutturale cruciale per la sopravvivenza dei podociti, svolge un'importante funzione a livello delle β cellule pancreatiche nel modulare la secrezione di insulina glucosio-dipendente e che la ridotta espressione della nefrina determina, sia nei roditori che nell'uomo, una riduzione della tolleranza glucidica parallelamente ad una ridotta secrezione di insulina. L'evidenza che la nefrina riesce a stimolare la fosforilazione e l'attività di p70S6K, enzima essenziale per la sopravvivenza β cellulare e per la sintesi di insulina, in assenza di insulina e indipendentemente

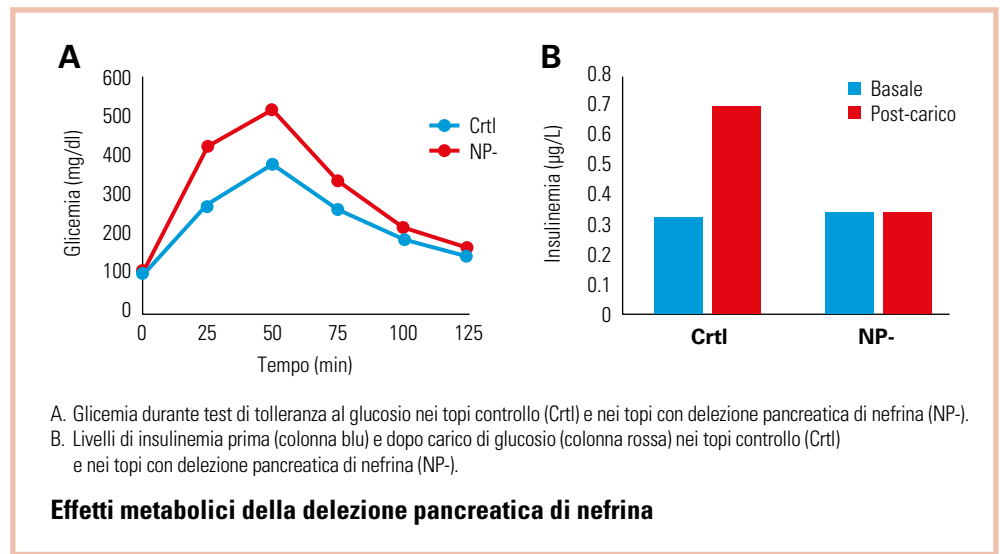


Figura 1

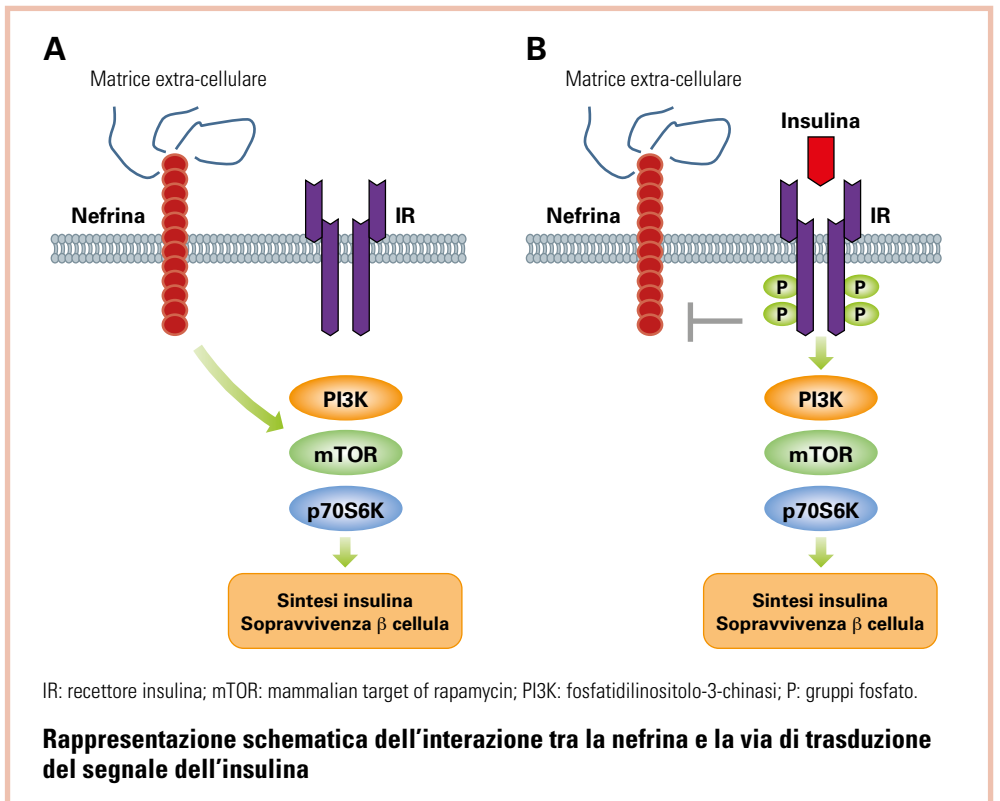


Figura 2

dai livelli di IR, supporta l'ipotesi che tale proteina possa rappresentare un nuovo possibile bersaglio terapeutico nella gestione del diabete mellito, condizione associata ad un deficit insulinico oltre che ad una compromissione del segnale di trasduzione dell'ormone nei tessuti bersaglio e nelle β cellule.

Nelle donne in gravidanza con diabete di tipo 1 quale rapporto insulina/carboidrati nelle diverse settimane di gestazione?

Bongiovanni M, Fresa R, Visalli N, Bitterman O, Suraci C, Napoli A.
Technology & Therapeutics. Giugno 2016, 18 (6): 360-365. doi: 10.1089 / dia.2015.0246

Ilaria Malandrucchio

La terapia insulinica in infusione continua con microinfusore (continuous subcutaneous insulin infusion CSII) è raccomandata durante la gravidanza come alternativa alla terapia con insulina multiiniettiva al fine di ottimizzare il controllo metabolico e prevenire le complicanze materno-fetali legate al diabete. Il processo educativo del paziente diabetico con microinfusore, oltre ad includere l'autocontrollo glicemico deve essere integrato con la conta dei carboidrati finalizzata all'adeguamento delle dosi d'insulina da somministrare al momento del pasto in funzione dei carboidrati assunti. Nel diabete tipo 1 al di fuori della gravidanza la letteratura raccomanda di utilizzare rapporti insulina/carboidrati (I/CHO) personalizzati che possono essere diversi per ogni pasto. L'obiettivo del presente studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo, è stato quello di valutare il rapporto I/CHO per ogni pasto in donne con diabete di tipo 1 durante la gravidanza e descrivere i cambiamenti di tale rapporto nelle diverse settimane di gestazione. Lo studio ha coinvolto 101 donne in gravidanza, con età media di 32 anni, affette da diabete di tipo 1 in terapia insulinica in infusione continua con microinfusore. Le pazienti prima del concepimento presentavano un valore medio di emoglobina glicosilata (HbA1c) di 6.9% (6.8-12.1%). Trentatré pazienti (il 32.6%) erano passate dalla terapia insulinica multiiniettiva alla terapia con CSII durante la gravidanza intorno alla undicesima settimana di gestazione, mentre le restanti erano in terapia con CSII da prima del concepimento. Il monitoraggio in continuo della glicemia era utilizzato in aggiunta all'automonitoraggio della glicemia capillare nelle pazienti con ipoglicemie o profilo glicemico instabile. Alla prima visita le pazienti venivano educate al counting dei CHO e alla corretta gestione della malattia al fine di raggiungere e mantenere un buon controllo metabolico. Inoltre ricevevano delle raccomandazioni dietetiche con l'indicazione ad assumere uno specifico quantitativo di calorie quotidiano in funzione del loro indice di massa corporea pregravidico. In accordo con le linee guida delle società scientifiche: ADI (Associazione Dietisti Italiani), AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia) la dieta era composta per il 45-

50% da CHO, per il 20% da proteine e per il 30-35% da grassi. Le pazienti compilavano il diario glicemico ed alimentare annotando: la glicemia prima del pasto e 1 ora dopo il pasto (4-8 misurazioni al giorno), i grammi di CHO assunti ad ogni pasto e le unità di insulina somministrate. In accordo con le linee guida dell'American Diabetes Association i target glicemici erano: 70-90 mg/dl a digiuno, inferiore a 140mg/dl 1 ora dopo il pasto e inferiore a 120 mg/dl 2 ore dopo il pasto. L'HbA1c veniva dosata alla prima visita e poi una volta al mese fino al termine della gravidanza. Il rapporto CHO / IR veniva misurato a partire dalle informazioni fornite dai diari delle pazienti dividendo la quantità di CHO, espressa in grammi assunti ad ogni pasto, per il numero di unità di insulina somministrate per raggiungere e mantenere i seguenti obiettivi glicemici: digiuno 70-90 mg /dl (accettabile fino a 100 mg/dl) e 1 ora postprandiale 100-130 mg /dl (accettabile fino a 145 mg/dl). Ad ogni visita il rapporto I/CHO veniva controllato calcolandolo sia con la regola del 300 che con la regola del 500, cioè dividendo rispettivamente 300 o 500 per le unità di insulina totali somministrate nelle 24 ore.

In accordo con precedenti dati di letteratura, i risultati dello studio mostrano un incremento del fabbisogno insulinico nei primi mesi di gravidanza fino alla VIII-IX settimana di gestazione (0.54 UI/kg; range 0.26-0.87 UI/kg) seguito da una lieve diminuzione fino alla XVII settimana (0.49 UI/kg; range 0.28-0.78 UI/kg, $p=0.05$) e un ulteriore aumento progressivo fino al termine della gravidanza (0.70 UI/kg; range 0.46-1.52 UI/kg, $p<0.001$). Le unità totali di insulina giornaliere richieste erano aumentate da 34.9 a 55.8 UI die mostrando un incremento approssimativo del 40% al termine del terzo trimestre di gravidanza ($p=0.02$). L'infusione basale d'insulina era aumentata da 20.6 a 28.6 UI die con un incremento del 13.3% ($p=0.02$). Il fabbisogno insulinico per il bolo prandiale iniziava ad aumentare alla fine del primo trimestre, mentre il fabbisogno insulinico relativo al

Il corretto rapporto I/CHO per ogni pasto è un importante strumento che contribuisce al raggiungimento del buon controllo glicemico durante la gravidanza ed è stato dimostrato che il rapporto I/CHO varia nei diversi trimestri di gravidanza.

basale aumentava alla fine del secondo trimestre.

Il rapporto I/CHO era diminuito in media da 9.6 (5-18) a 5.4 (2.3-8) a colazione, da 10 (3.5-16) a 8.4 (3.0-17.8) a pranzo, e da 12.5 (8-20) a 6.1 (4.2-12) a cena. Il rapporto I/CHO calcolato con la "regola del 500" era diminuito da 14.3 (10-20.3) a 8.6 (4.1-15.9). Usando la "regola del 300" i rapporti diminuivano da 8.5 (6-12.1) a 5.2 (2.4-9.5). Sono state effettuate analisi di correlazione statistica al fine di valutare quale tra le due formule potesse essere più appropriata per essere applicata per ogni specifico pasto per ogni singola settimana di gestazione ed è emerso, per tutte le settimane di gestazione, che il rapporto I/CHO più appropriato si ottiene utilizzando la "regola del 300" per la prima colazione ($p < 0.0001$) e la "regola del 500" per il pranzo e la cena ($p < 0.0001$).

Lo studio conferma una progressiva riduzione nel tempo del rapporto I/CHO ad ogni pasto e una tendenza inversa nell'ultima fase della gravidanza dopo la XXXVI settimana di gestazione. Il rapporto I/CHO della colazione era frequentemente più basso rispetto a quello del pranzo e/o della cena. Moltiplicando la misurazione del rapporto I/CHO per le unità d'insulina somministrate nelle 24 ore è stato calcolato un valore che potrebbe essere utilizzato come regola generale per calcolare il rapporto I/CHO ad ogni pasto nelle diverse settimane di gestazione durante tutta la gravidanza (Tabella 1). Tuttavia questa formula proposta deve essere convalidata da studi prospettici longitudinali. Gli autori hanno cercato di individuare dei metodi che possano essere utilizzati dai medici come guida per titolare in maniera adeguata la terapia insulinica durante le diverse fasi della gravidanza nelle pazienti con diabete tipo 1. Suggestivi pratici su come modificare il rapporto I/CHO e la velocità d'infusione basale d'insulina nelle diverse fasi della gravidanza in funzione dei cambiamenti del fabbisogno insulinico possono migliorare la gestione del diabete tipo 1 durante la gravidanza.

Settimane di gestazione	Rapporto insulina/carboidrati		
	Colazione	Pranzo	Cena
5-6	326	399.4	417.9
7-8	361.7	401.4	442.5
9-10	319	425.7	469
11-12	374.3	447.9	479.8
13-14	354.9	418.7	441.3
15-16	341.8	402.9	429.7
17-18	315	392.7	419.3
19-20	299.3	402.3	444.1
21-22	269.6	400	412.9
23-24	276.7	413.5	416.5
25-26	333.7	431.4	432.1
27-28	304.7	395.1	406.2
29-30	304.4	413.6	412.1
31-32	313.7	418.9	417.7
33-34	298.4	417.7	417.7
35-36	357	516	481
37-38	262.5	464	416.4

Formula per la titolazione dell'insulina in funzione della settimana di gravidanza

Tabella 1

Gli autori, pur riconoscendo il limite dello studio rappresentato dal fatto che si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, ipotizzano che i dati emersi da questo lavoro potrebbero essere utilizzati per disegnare un algoritmo in grado di suggerire in anticipo una più adeguata gestione della terapia insulinica con CSII durante la gravidanza in funzione del cambiamento continuo e fisiologico dell'insulino-resistenza che soddisfa le esigenze nutrizionali e metaboliche di madre e neonato esitando poi in un miglioramento del controllo metabolico.

I risultati dello studio mostrano un incremento del fabbisogno insulinico nei primi mesi di gravidanza fino alla VIII-IX settimana di gestazione seguito da una lieve diminuzione fino alla XVII settimana e un ulteriore aumento progressivo fino al termine della gravidanza.

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
Infezioni ed infestazioni				
Nasofaringite	non comune	non comune	non nota	non comune
Disturbi del sistema immunitario				
Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune	non comune	non comune	non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Ipoglicemia			molto comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Tosse	non comune	non comune	non nota	non comune
Patologie gastrointestinali				
Pancreatite	non nota	non nota	non nota	non comune
Stipsi				non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Angioedema*		raro		
Orticaria*		raro		
Eruzione cutanea*		non comune		
Pemfigoide bolloso*		non nota		
Esami diagnostici				
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 insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente al DPP-4 e manifesta in vitro una selettività > 10.000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

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

aggregati è stata riscontrata una differenza significativa nella riduzione di HbA1c tra pazienti asiatici (0,8%) e pazienti caucasici (0,5%).

Linagliptin come monoterapia in pazienti che non possono essere trattati con metformina L'efficacia e la sicurezza di linagliptin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 24 settimane. Il trattamento con 5 mg di linagliptin una volta al giorno ha prodotto un miglioramento significativo dell'HbA1c (variazione di -0,69% rispetto al placebo), in pazienti con livello basale di HbA1c pari a circa l'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in monoterapia sono state anche valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 18 settimane, in pazienti per i quali la terapia con metformina non è appropriata, a causa di intolleranza o controindicata a causa della compromissione renale. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,57% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c di 8,09%. Linagliptin ha mostrato inoltre miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

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

Linagliptin 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 ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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_{0-72h}. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max} ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

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

Biotrasformazione A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [^{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/m².

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

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

linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

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

Razza Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sulla razza. In un'analisi 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/1,73m²) (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 glicimepiride), 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 escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Non è noto se linagliptin sia escreto 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 (≥ 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 Jentadueto, anche se non osservate negli studi clinici con questo medicinale. **Linagliptin:** Tutte le reazioni avverse identificate della monoterapia con linagliptin sono descritte anche per Jentadueto nella Tabella 1. **Metformina:** Le reazioni avverse note con metformina che non sono state segnalate nei pazienti che hanno ricevuto Jentadueto 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 Jentadueto

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 Jentadueto 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 Jentadueto 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 Jentadueto.

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 Jentadueto 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 ¹	Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno ¹ + 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 ¹ + Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno
HbA_{1c} (%)						
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 _{1c} <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
FPG (mg/dl)						
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)

¹ 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 ≥ 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/m². **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 ≥ 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: i 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

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Jardiance è indicato 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un maggiore controllo glicemico, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno. La dose giornaliera massima è di 25 mg (vedere di seguito il 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl ≥ 60 ml/min.

Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2). Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale (ESRD, end stage renal disease) o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Chetoacidosi diabetica

Negli studi clinici e dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi rari di chetoacidosi diabetica (DKA, *diabetic ketoacidosis*), inclusi casi potenzialmente letali, in pazienti trattati con inibitori del 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 m² o con CrCl < 60 ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min. Empagliflozin non deve essere usato nei pazienti con malattia renale terminale o nei pazienti dializzati, poiché il medicinale non è ritenuto efficace in tali pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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_{max}) di empagliflozin pari al 26% e un aumento dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) pari al 53%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin non è stato studiato. La somministrazione concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitata per il rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glicemipride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ^a		Chetoacidosi diabetica ^{a, b}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito (generalizzato)	
Patologie vascolari			Deplezione volumica ^a
Patologie renali e urinarie		Minzione aumentata ^a	Disuria
Esami diagnostici		Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^a	

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

^b 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, in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina, e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali. 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, in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina, e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali. 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%).

Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^a Infezioni delle vie urinarie ^a		

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 (IC₅₀ 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 $\geq 8,5\%$, 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^a

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza 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^a

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

Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7% ²	7,7	24	30
N	165	165	168
Peso corporeo (kg)			
Valore basale (media)	78,1	77,97	78,93
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
PAS (mmHg) ³			
Valore basale (media)	125,7	126,5	126
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,7	-3,1	-4,0
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

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

² Media aggiustata per il valore basale

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

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censore

* valore di p <0,0001

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata in base al valore basale

^a Analisi effettuate sulla popolazione (Full Analysis Set) utilizzando un approccio per casi osservati (OC)

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

^c Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p ≤ 0,0062 per HbA1c

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

In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glicemide (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 5) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glicemide. Empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glicemide (2,5% per empagliflozin, 24,2% per glicemide, p<0,0001).

Tabella 5: Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glicemide come terapia aggiuntiva alla metformina^a

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

Variazioni rispetto al valore basale ¹	-3,12	1,34
Differenza rispetto a glicemide ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
PAS (mmHg)²		
Valore basale (media)	133,4	133,5
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glicemide ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

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

^b Fino a 4 mg di glicemide

¹ Media aggiustata per il valore basale

² 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 6). 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 6: Risultati di efficacia a 18 settimane e a 52 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina, con o senza metformina

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p <0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a insulina basale, con o senza metformina e/o sulfanilurea, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 78 settimane. Durante le 18 settimane iniziali la dose di insulina è stata mantenuta stabile, ma è stata regolata per raggiungere un livello di glucosio plasmatico a digiuno <110 mg/dl nelle 60 settimane successive. Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 7). Alla settimana 78, empagliflozin ha mostrato una diminuzione clinicamente 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 7: 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^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) alla settimana 18			

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

¹ 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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,025

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

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta alla terapia antidiabetica è stata valutata nei pazienti con compromissione renale in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (Tabella 8) 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 8: Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR da ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m ²		eGFR da ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m ²		
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 ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Differenza rispetto al placebo ¹ (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 $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$ ²	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
	eGFR da ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m ²		eGFR da ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m ²		
N	95	98	97	89	91
Peso corporeo (kg) ²					
Valore basale (media)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Differenza rispetto al placebo ¹ (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) ²					
Valore basale (media)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-6,07 (-9,79; -2,34)

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* p < 0,0001

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 [-11,4 mmol/l] per empagliflozin 10 mg e pari a -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l]

per empagliflozin 25 mg rispetto al placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Questo effetto è stato osservato dopo 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 9). Il trattamento con empagliflozin ha consentito una riduzione della PAS e della PAD da seduto.

Tabella 9: Risultati di efficacia a 12 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e pressione arteriosa non controllata^a

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

^a Full analysis set (FAS)

¹ LOCF, valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censored

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

³ LOCF, valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza o alla modificazione della terapia antipertensiva di emergenza censored

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

⁵ 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

Absorbimento

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

circa il 16% e la C_{max} è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m²) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (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_{max} è aumentata rispettivamente di circa il 4%, il 23% e il 48%, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Razza

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità, empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei ratti femmina fino alla dose giornaliera massima di 700 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 72 volte l'esposizione AUC clinica massima ad empagliflozin. Nel ratto maschio sono state osservate lesioni proliferative vascolari benigne (emangiomi) del linfonodo mesenterico correlate al trattamento alle dosi più elevate, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 26 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. È stata osservata una maggiore incidenza di tumori delle cellule interstiziali del testicolo nel ratto alla dose di 300 mg/kg/giorno e a dosi superiori, ma non a 100 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 18 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Entrambi i tumori sono comuni nei ratti e la loro rilevanza per l'uomo è improbabile. Empagliflozin non ha aumentato l'incidenza dei tumori nei topi femmina a dosi fino a 1.000 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 62 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Empagliflozin ha indotto tumori renali nei topi maschi alla dose di 1.000 mg/

kg/giorno, ma non a 300 mg/kg/giorno, che corrisponde a circa 11 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Il meccanismo di azione di questi tumori dipende dalla predisposizione naturale del topo maschio alle patologie renali e dal fatto che la via metabolica non riflette quella dell'uomo. I tumori renali nel topo maschio sono considerati non rilevanti per l'uomo.

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

29 luglio 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[®]
linagliptin

Jentaduetto[®]
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 β e dall'azione dell'insulina¹

PREZZO 28 compresse rivestite con film

Jardiance 10mg 59,22€

Jardiance 25mg 59,22€

Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge

Jardiance[®]
(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
DOI: 10.1177/1060028015573564