

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

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

Anno VI - N. 2, 2017  
ISSN 2279-9729

## EDITORIALE

**3** a cura del Board Scientifico

## LEADING ARTICLE

**5** **Traslazione Trials nella pratica clinica: quanto sono sostenibili**

*Edoardo Mannucci, Ilaria Dicembrini*

## AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

**12** **Mio cuore, tu stai soffrendo: "nuove" sulfoniluree, "vecchi" rischi**

*Fabrizio Febo*

Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia  
*Middleton TL et al. Diabetes Care 2017; 40(5): 663-670*

**14** **Quali le evidenze relative al trattamento con agonisti del GLP-1 nel Diabete tipo 1?**

*Ilaria Dicembrini*

Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies in patients with type 1 diabetes  
*Rizzo M et al. Diabetes Obes Metab 2017 May; 19(5): 613-614*

**15** **Microalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 2: benefici a lungo termine di un intervento multifattoriale intensivo**

*Ilaria Malandrucchio*

Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits  
*Oellgaard J et al. Kidney Int. 2017 Apr; 91(4): 982-988*

**17** **Sulfoniluree e aumentato rischio cardiovascolare: un quesito dalla difficile risposta**

*Angelo Cignarelli*

Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies  
*Azoulay L and Suissa S. Diabetes Care 2017; 40(5): 706-714*

**19** **La proteina placentare PAPP-A è un predittore di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete**

*Teresa Vanessa Fiorentino*

Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus.  
*Li WP et al. Cardiovasc Diabetol 2017; 16(1): 45*

# Beyond Glycemia

---

Anno VI - N. 2, 2017  
Periodico trimestrale a carattere scientifico  
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

---

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

**Editore** SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore Responsabile** Mauro Rissa

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

**Board Specialisti** Luigi Laviola  
Giuseppe Paolisso  
Paolo Verdecchia

**Redazione Scientifica** Riccardo Candido  
Angelo Cignarelli  
Patrizia Di Fulvio  
Ilaria Dicembrini  
Teresa Vanessa Fiorentino  
Fabrizio Febo  
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 ©2017 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,

Gli aggiornamenti dalla letteratura, commentati in questo numero della rivista, mettono in luce l'importanza dei trials clinici per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia delle terapie per il trattamento dei pazienti diabetici.

Apri il numero un interessante *Leading Article* che analizza criticamente i risultati dei più importanti trials di sicurezza cardiovascolare, sottolineando l'impatto che l'enorme mole di dati clinici da essi prodotta ha avuto sull'approccio alla terapia farmacologica nel diabete di tipo 2 ed evidenziando come, benché sia ormai acclarato che alcune molecole (come gli SGLT-2 inibitori od i GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione) siano, per il loro profilo di sicurezza ed efficacia, sicuramente da preferire in pazienti con aumentato rischio cardiovascolare, resti fondamentale il ruolo dello specialista diabetologo, in grado di progettare approcci farmacologici complessi, in base allo specifico profilo clinico di ciascun paziente.

L'importanza dei risultati dei trials clinici nell'indirizzare le scelte terapeutiche viene evidenziata anche negli studi commentati da Fabrizio Febo, Ilaria Dicembrini ed Ilaria Malandrucco.

Nel commento del dr. Febo vengono riassunti i dati di uno studio che mostra come le "nuove" molecole appartenenti alla classe delle sulfoniluree siano associate ad un significativo rischio di ipoglicemia, e quindi ad un incremento degli eventi cardiovascolari. Tali dati offrono

nuovi stimoli per focalizzare l'attenzione non soltanto sul target glicemico, ma anche sulla sicurezza della terapia utilizzata per raggiungerlo.

Lo studio commentato dalla dr.ssa Dicembrini riassume invece le principali evidenze relative all'uso di farmaci agonisti del GLP-1 in soggetti affetti da diabete di tipo 1, mentre nel commento della dr.ssa Malandrucco vengono riportati i dati di un follow-up a 21 anni di un trial ormai "storico", lo STENO-2, che confermano come un trattamento intensivo multifattoriale si associ ad una riduzione del rischio di malattia renale terminale e della mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari.

Il commento del dr. Cignarelli evidenzia invece alcuni importanti aspetti che è necessario tenere presenti nell'interpretare i risultati dei trials clinici, tra cui la durata dello studio, l'accurata selezione dei pazienti e la scelta di farmaci di confronto adeguati.

Chiude il numero il commento della dr.ssa Fiorentino che descrive le evidenze sperimentali a favore dell'utilizzo della proteina placentare PAPP-A, come marker del rischio cardiovascolare.

## ERRATA CORRIGE

Nel N.1, 2017 della rivista, il commento di aggiornamento della letteratura scritto dal dottor Fabrizio Febo è stato erroneamente attribuito alla dr.ssa Patrizia Di Fulvio. La redazione si scusa con gli interessati e con i lettori

*Il Board Scientifico*



## Traslazione Trials nella pratica clinica: quanto sono sostenibili

Edoardo Mannucci, Ilaria Dicembrini  
*Diabetologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi osservazionali retrospettivi che mostrano, nel diabete mellito tipo 2, un'associazione tra terapia insulinica ed aumento del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare, associazione che raggiunge la significatività statistica se confrontata con quanto riportato per i pazienti trattati con terapie non insuliniche (1-4). Tali risultati appaiono sempre più numerosi e basati su decine, centinaia di migliaia di casi. Inoltre, l'aumento del profilo di rischio cardiovascolare correlato al trattamento insulinico appare proporzionalmente correlato alla dose di insulina, risultando tanto maggiore quanto maggiore è la dose insulinica giornaliera ed invece minore in caso di concomitante trattamento farmacologico con metformina. Questi dati, più volte ripresi ed apparsi sul Web, hanno creato un clima diffuso di preoccupazione e perplessità sulla loro reale affidabilità, in particolare se si considera il sempre più diffuso utilizzo alla terapia insulinica nei soggetti con diabete tipo 2.

Il legame tra terapia insulinica e malattia cardiovascolare è stato ampiamente indagato nel corso degli ultimi decenni. Nei modelli sperimentali, l'insulina ha mostrato di avere azioni sia pro- sia anti-aterogene, teoricamente compatibili con effetti sia positivi sia negativi sul sistema cardiovascolare (Figura 1). Il reale rapporto ed equilibrio tra questi effetti tuttavia non risulta tuttavia noto e non può essere certamente deciso sulla base di dati di sola plausibilità biologica. Inoltre nella pratica clinica il ricorso alla terapia insulinica determina in generale un miglioramento del compenso glicemico a prezzo di un incremento ponderale e del profilo di rischio ipoglicemico, quest'ultimo senza dubbio un fattore di rischio per mortalità cardiovascolare.

D'altro canto i risultati provenienti dai trial clinici randomizzati hanno escluso possibili effetti cardiovascolari negativi correlati alla terapia insulinica. I possibili effetti cardiovascolari a lungo termine sono stati indagati dallo studio *United Kingdom Prospective Diabetes* (UKPDS) (5) che arruolando pazienti con neodiagnosi di diabete tipo 2 e basso profilo di rischio cardiovascolare, randomizzandoli a trattamento convenzionale o intensivo (basato su insulina, sulfanilurea e/o metformina) ha rivelato l'assenza di differenze

in termini di incidenza di eventi cardiovascolari tra i due gruppi analizzati. E dall'analisi dei risultati del follow-up a lungo termine dopo la fine dello studio è emersa una significativa riduzione di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti inizialmente randomizzati a terapia insulinica. Anche nello studio DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) (6) il miglioramento del compenso glicemico ottenuto mediante terapia insulinica intensiva ha determinato una riduzione significativa di mortalità. Infine va ricordato lo specifico studio clinico ORIGIN, placebo-controllato e condotto con obiettivo cardiovascolare su soggetti con diabete tipo 2 di recente diagnosi o con pre-diabete (n=12537) per un

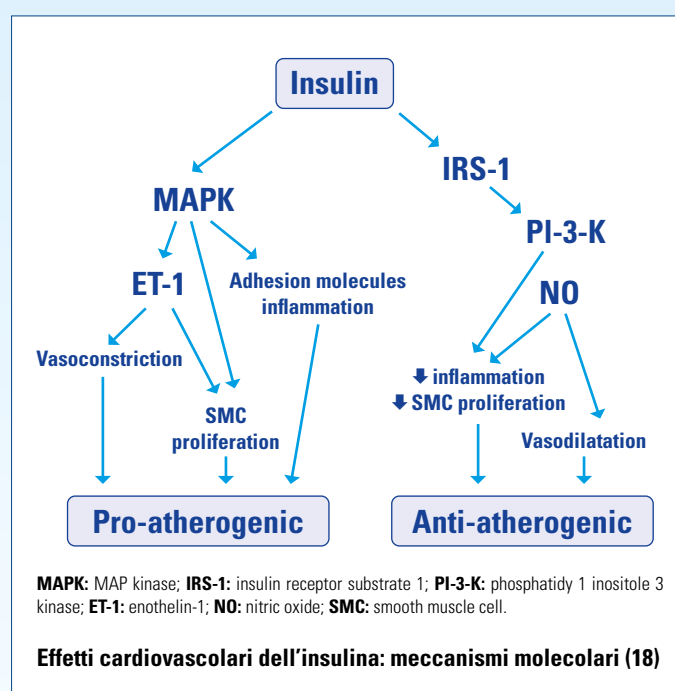


Figura 1

periodo medio di osservazione di 6.2 anni. Questo trial non ha evidenziato alcuna differenza tra placebo ed insulina basale sul profilo di rischio cardiovascolare, anche se dobbiamo sottolineare che la differenza tra i valori di HbA1c dei due gruppi era pari ad un esiguo 0.3% (7). Nella Tabella 1 vengono riassunti i risultati in termini di associazione tra terapia insulinica e eventi cardiovascolari maggiori e tra trattamento insulinico e mortalità per tutte le cause in alcuni studi osservazionali e trial clinici randomizzati. Complessivamente i risultati di tutti questi grandi trial potrebbero portarci a sostenere un sostanziale profilo di sicurezza cardiovascolare per quanto concerne il trattamento insulinico almeno nel diabete tipo 2. Per quanto riguarda il diabete tipo 1, il trattamento insulinico intensivo dello studio Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes (DCCT/EDIC) è risultato associato ad una lieve riduzione della mortalità complessiva per tutte le cause durante i 6.5 anni di osservazione con effetti benefici dal punto di vista cardiovascolare persistenti per almeno 30 anni (8-9).

Nonostante tutte queste evidenze, è stata comunque sentita l'esigenza di analizzare in modo retrospettivo i database per verificare ulteriormente la sicurezza cardiovascolare del trattamento insulinico. Questa esigenza era fondata sulla convinzione che le caratteristiche della popolazione analizzate nei trial clinici randomizzati non fossero rappresentative di quanto avviene in realtà nella pratica clinica quotidiana. Le procedure seguite ad esempio per modificare la terapia presentano sostanziali differenze risultando solitamente molto diverse e più complesse negli studi clinici. L'analisi del database Horizon, ad esempio, ha evidenziato come tra i pazienti diabetici insulinottrattati in New Jersey (n=7932) vi fosse evidenza di un'intensificazione della dose entro 90 giorni dalla sua prescrizione in meno del 40% dei pazienti indipendentemente dallo schema insulinico prescritto. Andando poi ad analizzare i soli pazienti cui era stata prescritta insulina basale, si è registrato un aumento della posologia dopo 90 giorni in solo il 20% dei

casi (10). Ben diversa appare la modalità di intensificazione del trattamento insulinico basale (Tabella 2) in uno studio clinico randomizzato quale ad esempio lo studio DEVOTE (11).

L'analisi retrospettiva consente sicuramente di analizzare anche un campione più esteso di pazienti rispetto a quelli arruolati negli studi clinici randomizzati, acquisendo pertanto maggiore sensibilità e permette anche di realizzare analisi di farmacoeconomia basate sulla reale pratica clinica. Le analisi retrospettive dei database sono importanti anche per poter identificare possibili eventi collaterali rari legati a determinati trattamenti farmacologici. Vedi ad esempio la correlazione tra uso di benfluorex e valvulopatia aortica (12), che alla fine ha determinato il ritiro dal commercio del farmaco. Al tempo stesso l'interpretazione dei dati osservazionali con la conclusione che un trattamento determini un certo outcome rispetto ad un altro trattamento può presentare diverse problematiche. Ovviamente i pazienti cui è stato prescritto un certo trattamento differiscono dagli altri cui è stato prescritto un trattamento differente e queste differenze non sempre possono essere ricavate dall'analisi dei dati raccolti nel database. L'aggiustamento dell'analisi statistica per molteplici potenziali fattori confondenti non può contrastare la mancata randomizzazione nell'assegnazione del trattamento. Anche l'abbinamento per *propensity score*, che permette di creare gruppi di pazienti con simile probabilità di ricevere un trattamento basandosi su predittori disponibili, ovviamente non può escludere tutti i potenziali fattori confondenti derivanti ad esempio da possibili fattori latenti. Ad esempio in uno studio prospettico di coorte realizzato in soggetti con diabete tipo 2, anche in seguito ad aggiustamento per *propensity score*, l'incidenza di coronaropatia risulta associata con il trattamento farmacologico antipertensivo, ma non con il profilo pressorio, arrivando pertanto a suggerire che il trattamento antipertensivo possa in qualche modo aumentare il rischio cardiovascolare (13). Anche i risultati dell'analisi del database PRE-FER (*European Prevention of thromboembolic events-European Registry in*

Studio	Comparator	MACE - HR [95% CI]	Mortalità per tutte le cause - HR [95% CI]
<b>Studi osservazionali</b>			
Currie et al; 2010	Antidiabetici orali	1.31 [1.22-1.42]	1.46 [1.34-1.59]
Vallarino et al; 2013	Pioglitazone	2.27 [2.00-2.56]	NR
Roumie et al; 2014	Sulfanilurea	1.30 [1.07-1.58]	1.44 [1.15-1.79]
Nijjar et al; 2014	Nessuna terapia	1.25 [1.13-1.39]	1.31 [1.17-1.42]
Paul et al.	Exenatide BID	2.00 [1.26-3.12]	NR
<b>Studi clinici randomizzati</b>			
DIGAMI; 1997	Terapia standard	NR	0.72 [0.55-0.92]
UKPDS; 1998	Terapia standard	0.90 [0.76-1.07]	0.87 [0.75-1.01]
	Sulfanilurea	0.96 [0.82-1.14]	1.01 [0.85-1.14]
ORIGIN; 2012	Placebo	1.02 [0.94-1.11]	0.98 [0.90-1.08]
<b>Associazione tra terapia insulinica ed eventi cardiovascolari maggiori e mortalità per tutte le cause in studi osservazionali e trial clinici randomizzati realizzati in soggetti affetti da diabete tipo 2</b>			

Tabella 1

Valore minore tra tre stick glicemici capillari eseguiti a digiuno nei due giorni precedenti e nel giorno stesso di modifica della dose insulinica	Aggiustamento della dose di insulina basale
< 71 mg/dl	-2 UI/die
> 71 mg/dl e < 90 mg/dl	0 UI/die
> 90 mg/dl e < 126 mg/dl	+2 UI/die
> 126 mg/dl	+4 UI/die

**Esempio di algoritmo di titolazione della terapia insulinica basale in uno studio clinico randomizzato (11)**

Tabella 2

*Atrial Fibrillation* (14) offrono un esempio. Su 5717 pazienti con fibrillazione atriale, 1288 risultavano diabetici e tra questi il 22% era insulinottrattato. In questo database il trattamento insulinico risulta associato ad un aumento pari a 3 volte del rischio tromboembolico rispetto a quanto osservato nei pazienti con trattamento antidiabetico non insulinico o nei pazienti senza diabete. I pazienti diabetici insulinottrattati presentavano anche un aumento dell'incidenza di scompenso cardiaco, arteriopatia periferica, insufficienza renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva ed obesità in confronto ai diabetici noninsulinottrattati, aumento persistente anche in seguito ad aggiustamento per diversi potenziali fattori confondenti.

Pertanto tale analisi post-hoc ci porta a concludere che il trattamento insulinico più che la presenza del diabete, possa essere associato con un aumento del rischio tromboembolico. Ed anche l'analisi del *Database UK General Practice Research* (15) ha confermato come nella coorte dei pazienti diabetici possa essere riscontrata una mortalità superiore del 50% in coloro che risultano insulinottrattati versus i soggetti diabetici non insulinottrattati. Inoltre, sempre nei pazienti insulinottrattati i livelli di HbA1c associati con minor mortalità per tutte le cause risultano compresi tra 7.5 e 9.0%, lasciando quindi intuire possibili effetti negativi dal raggiungimento di valori inferiori a 7.5% ed una possibile inutilità nel migliorare valori di HbA1c vicino a 9%. Certamente in particolar modo facendo riferimento alla terapia insulinica, possono essere individuati numerosi potenziali fattori confondenti. In primo luogo, dobbiamo riconoscere che la terapia insulinica può rappresentare un marker di gravità clinica della malattia; i pazienti cui viene prescritta insulina hanno spesso una storia positiva per fallimento terapeutico ad altri antidiabetici orali. Inoltre la scelta del trattamento insulinico può essere spesso motivata da comorbidità che non sempre possono essere individuate nei database amministrativi. Vedi ad esempio l'utilizzo più precoce di insulina nei pazienti con complicanze croniche microvascolari (16).

In conclusione, l'analisi retrospettiva dei database può offrire importanti informazioni relative al profilo di sicurezza a lungo termine di un trattamento farmacologico svelando possibili effetti collaterali rari e può così identificare e caratterizzare meglio quelli che dovrebbero essere i pazienti da includere nei trial clinici. Tuttavia le scelte terapeutiche dovrebbero essere condotte basandoci principalmente sugli studi clinici randomizzati, nei quali la randomizzazione di un campione di sufficiente dimensione statistica garantisce un adeguato equilibrio delle molteplici covariate (17).

Da alcuni anni, la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense, come

sappiamo, richiede l'esecuzione di trial di outcome cardiovascolare disegnati per indagare gli effetti dei nuovi farmaci antidiabetici sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Le caratteristiche principali di questi studi sono rappresentate:

- l'analisi principale è di non inferiorità; ciò significa che anche la numerosità campionaria è calcolata per la non inferiorità, e non per la superiorità;
- i criteri di inclusione sono costruiti per favorire l'arruolamento di pazienti ad alto rischio, che hanno maggiori probabilità di eventi avversi, e non dei pazienti che teoricamente potrebbero avere la maggior probabilità di ricevere beneficio dal trattamento. La maggior parte degli esperti, per evidenziare un potenziale beneficio, sceglierebbe di arruolare pazienti meno compromessi rispetto a quelli dei trial di sicurezza;
- si tende ad arruolare un numero di pazienti relativamente alto, per raggiungere più rapidamente il numero desiderato di eventi. Nei trial di efficacia, invece, si programma lo studio in maniera tale da avere una durata sufficiente da osservare i benefici terapeutici - che è verosimilmente più lunga;
- il farmaco viene aggiunto alla terapia preesistente per il diabete, e questa può essere liberamente modificata nel corso del trial. Agli sperimentatori viene anzi raccomandato di modificare, se necessario, il trattamento concomitante, in maniera da mantenere in tutti i pazienti un buon controllo glicemico. Idealmente, questo sistema tende a minimizzare le differenze di glicemia ed emoglobina glicata tra farmaco e placebo, in modo da osservare meglio eventuali effetti negativi del farmaco al netto dal beneficio derivante dalla riduzione della glicemia, siccome il miglioramento del compenso glicemico produce qualche effetto favorevole sull'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari.

Parlando di inibitori della DPP-4 esistono alcuni studi di riferimento per le singole molecole. Per sitagliptin, lo studio di riferimento è il *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS); si tratta di un trial contro placebo in prevenzione secondaria (19,20), i cui risultati principali sono stati recentemente pubblicati (8). Il TECOS è un trial di sicurezza cardiovascolare, disegnato per verificare che l'uso protratto di sitagliptin non determina alcun aumento del rischio di eventi cardiovascolari. I pazienti reclutati (>14000), affetti da diabete tipo 2 e con pregressi eventi cardiovascolari, sono stati randomizzati al trattamento con sitagliptin o placebo e seguiti, in media, per tre anni. Sitagliptin o placebo venivano aggiunti

alla terapia ipoglicemizzante pre-esistente, la quale poteva essere modificata dagli sperimentatori con l'obiettivo di mantenere comunque un buon controllo metabolico; lo studio, infatti, era disegnato per minimizzare le differenze di glicemia tra i gruppi di trattamento, in modo da poter verificare l'eventuale presenza di effetti di sitagliptin indipendentemente dal controllo metabolico. L'endpoint principale erano gli eventi cardiovascolari maggiori (infarto, ictus, mortalità cardiovascolare e rivascolarizzazione per angina instabile) e l'analisi primaria era di non inferiorità. Non è stato riportato alcun incremento dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. I risultati del TECOS possono essere confrontati con quelli di altri due studi di outcome, che sono stati pubblicati nel corso del 2013: il trial SAVOR-TIMI 53 (21), con saxagliptin e il trial EXAMINE (22), con alogliptin. Entrambi erano studi di durata più breve rispetto al TECOS (attorno ai due anni), di confronto con placebo, su popolazioni ad alto rischio cardiovascolare. Nel caso di EXAMINE erano stati reclutati pazienti con un episodio recente di sindrome coronarica acuta. Per SAVOR-TIMI53, invece, venivano arruolati soggetti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, anche non recenti, e/o con fattori di rischio multipli, con una proporzione predefinita (e piuttosto elevata) di pazienti con insufficienza renale. Tutti e tre i trial disponibili hanno dimostrato la non inferiorità rispetto al placebo per gli eventi cardiovascolari maggiori; essi confermano quindi la sicurezza cardiovascolare della classe, soddisfacendo pienamente le richieste della FDA. D'altro canto, in questi studi non si osserva la riduzione dell'incidenza di eventi che molti si attendevano sulla base delle meta-analisi di trial precoci. Sia per l'infarto che per la mortalità e per gli eventi totali, infatti, il rischio relativo si attesta attorno a 1, mostrando una neutralità rispetto al placebo (Tabella 3). Non è semplice spiegare questa differenza di risultati tra trial "metabolici" e studi di outcome cardiovascolare. È bene rilevare che la numerosità complessiva degli studi precoci è rilevante, con un numero totale di pazienti superiore a quello dei trial di outcome cardiovascolare, e quasi 500 eventi cardiovascolari maggiori. Questo rende assai improbabile un risultato casuale. Occorre peraltro tenere conto del fatto che, il controllo glicemico, gli eventi cardiovascolari maggiori venivano raccolti solo come eventi avversi seri, spesso senza formale aggiudicazione; questo espone al rischio di imprecisioni nella diagnosi, aumentando il margine di errore nelle stime del rischio. Peraltro, è difficile che queste imprecisioni possano giustificare una apparente ridu-

ne del rischio di circa il 30%. Inoltre, la possibilità di errori diagnostici non sussiste per la mortalità da tutte le cause, che pure si riduce significativamente nei trial precoci<sup>3</sup>. Alcuni hanno pensato di correlare la differenza del risultato alla differenza di durata del trial, sostenendo che gli inibitori della DPP4 determinerebbero una riduzione del rischio nei primi mesi di terapia che poi scomparirebbe negli anni successivi. In realtà, i trial precoci hanno una durata media (circa un anno) di poco inferiore a quella degli studi di outcome cardiovascolare attualmente disponibili (circa 2 anni). Inoltre, nel SAVOR-TIMI53, nell'EXAMINE e nel TECOS non si osserva una tendenza alla riduzione dell'incidenza di eventi nei primi mesi di trattamento, come ci si dovrebbe attendere se gli inibitori della DPP4 avessero un effetto benefico transitorio sul rischio cardiovascolare. Un'altra considerazione riguarda il controllo glicemico. Nei trial di outcome cardiovascolare, il farmaco in studio o il placebo vengono aggiunti alla terapia ipoglicemizzante corrente, che può essere liberamente modificata nel corso del trial mantenendo l'obiettivo di un buon controllo metabolico in tutti i pazienti. Di conseguenza, le differenze di emoglobina glicata tra farmaco e placebo in questi studi sono minime; al contrario, nei trial precoci, almeno in quelli contro placebo (che sono la maggioranza), il gruppo trattato con il farmaco ha un controllo metabolico decisamente migliore rispetto al controllo. È possibile che la differenza di emoglobina glicata contribuisca al miglioramento degli esiti cardiovascolari nei trial con endpoint metabolico. Peraltro, una riduzione degli eventi si osserva anche nei trial contro farmaci attivi, in cui il controllo metabolico è comparabile, anche se per questi ultimi la numerosità è piuttosto piccola. Una spiegazione alternativa è quella che tiene conto delle caratteristiche dei pazienti, in verità assai differenti tra trial con endpoint metabolici e studi outcome cardiovascolare. Nella Tabella 4 è riportato un confronto tra i pazienti dello studio SAVOR-TIMI53 e quelli dei trial precoci. I pazienti degli studi di outcome cardiovascolari, oltre ad avere un rischio cardiovascolare più elevato, hanno un'età ed una durata di diabete più avanzata, maggiori comorbidità, più elevata prevalenza di insufficienza renale e sono più spesso trattati con insulina. Si può ipotizzare che gli inibitori della DPP4 abbiano effetti protettivi sul sistema cardiovascolare quando vengono somministrati a pazienti con bassa comorbidità, che si perdono quando li si utilizzano nelle fasi più avanzate della storia naturale del diabete. In ogni caso, gli studi di outcome cardiovascolare disponibili confermano la

Evento	Studi precoci	SAVOR-TIMI53	EXAMINE	TECOS
Eventi cardiovascolari totali	<b>0,71 [0,59-0,86]</b>	1,00 [0,89-1,12]	0,96 [0,76-1,16]	0,98 [0,88-1,09]
Infarto del miocardio	<b>0,64 [0,44-0,94]</b>	0,95 [0,80-1,12]	1,08 [0,88-1,33]	0,95 [0,81-1,11]
Ictus	0,77 [0,48-1,24]	1,11 [0,88-1,39]	0,91 [0,55-1,50]	0,97 [0,79-1,19]
Mortalità totale	<b>0,60 [0,41-0,88]</b>	1,11 [0,96-1,27]	0,88 [0,71-1,09]	1,01 [0,90-1,14]
Mortalità cardiovascolare	0,67 [0,39-1,14]	1,03 [0,87-1,22]	0,85 [0,66-1,10]	1,03 [0,89-1,19]
I dati sono riportati come odds ratio con intervallo di confidenza al 95%. Il grassetto i risultati statisticamente significativi				
<b>Effetto degli inibitori DPP-4 sugli eventi cardiovascolari maggiori.</b>				

Tabella 3



Endpoint	HR [IC 95%]
Endpoint primario*	0,87 [0,78-0,97]
Mortalità totale	0,85 [0,74-0,97]
Mortalità cardiovascolare	0,78 [0,66-0,93]
Infarto del miocardio	0,86 [0,73-1,00]
Ictus	0,86 [0,71-1,06]
Ricovero per scompenso cardiaco	0,87 [0,73-1,05]
Complicanze microvascolari**	0,84 [1,73-1,97]
HR, hazard ratio; IC, intervallo di confidenza * composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale ** composito di nefropatia e retinopatia	
<b>Principali risultati dello studio LEADER</b>	

Tabella 4

sicurezza della classe degli inibitori della DPP4, che non hanno effetti negativi sul rischio neppure nelle condizioni più complesse, come quelle dello studio EXAMINE. Gli studi condotti in acuto con vari inibitori della DPP4 mostrano che, almeno nei pazienti con cardiopatia ischemica, questi farmaci migliorano, e comunque non peggiorano, la funzione cardiaca; una somministrazione cronica potrebbe però avere effetti diversi, almeno in pazienti suscettibili. Nello studio EXAMINE, l'incidenza di ricoveri per scompenso cardiaco è tendenzialmente più alta con alogliptin che con placebo, anche se la differenza non raggiunge la significatività statistica per insufficiente numerosità dei casi. Analisi post-hoc dello studio SAVOR-TIMI53 sembrano indicare che l'aumento delle ospedalizzazioni per scompenso potrebbe verificarsi solo nei pazienti con funzione cardiaca già compromessa. A fronte di ciò, nello studio TECOS, con sitagliptin, non si è osservato alcun aumento dell'incidenza di ricoveri per scompenso cardiaco. Al momento attuale, in attesa di ulteriori dati, il risultato dello studio SAVOR-TIMI53 sui ricoveri per scompenso cardiaco è di difficile interpretazione. È possibile che si tratti di un effetto specifico della molecola e non comune dell'intera classe così come è possibile che le differenze di risultati tra i vari trial dipendano da diversità nelle caratteristiche dei pazienti reclutati.

Per quanto riguarda gli agonisti del recettore del GLP-1, dobbiamo citare fra i tanti trial di outcome cardiovascolare su farmaci per il diabete, condotti per soddisfare un requisito regolatorio imposto dalla Food and Drug Administration americana lo studio LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) (23). La popolazione studiata era costituita principalmente da pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori, ma esisteva anche un piccolo sottogruppo di partecipanti con fattori di rischio multipli, ma senza eventi pregressi. Nel trial, la liraglutide e il placebo venivano aggiunti solitamente ad altre terapie preesistenti per il diabete (generalmente metformina, sulfaniluree e/o insulina). Nel corso del trattamento, si osservavano riduzioni significative, rispetto al braccio di controllo, di emoglobina glicata (-0.3%), pressione arteriosa e peso corporeo. L'endpoint primario era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale. L'analisi prin-

cipale di non inferiorità dimostrava l'assoluta sicurezza del farmaco per gli eventi cardiovascolari maggiori. Inoltre, nell'analisi secondaria predefinita di superiorità, si osservava una riduzione significativa di eventi rispetto al placebo. Riduzioni significative si osservavano anche per la mortalità totale e cardiovascolare, mentre per infarto, ictus e ricoveri per scompenso cardiaco si rilevavano trend verso la riduzione, quantitativamente non dissimili dall'endpoint primario, che non raggiungevano la piena significatività statistica a causa del numero più basso di eventi. Tutti questi risultati sono riassunti nella Tabella 4. Nelle analisi per sottogruppo, l'effetto favorevole di liraglutide sembrava essere più evidente nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari rispetto a quelli in prevenzione primaria; questi ultimi, però, oltre ad essere decisamente più anziani e con maggior durata di diabete, erano anche troppo poco numerosi per trarre conclusioni su questo punto. Un trial di queste dimensioni e durata è una fonte di informazioni preziosa anche per altri parametri di sicurezza. Il LEADER ci fornisce una solida evidenza che la liraglutide riduce la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e pregressi eventi, ed è quindi efficace in prevenzione secondaria. Per le considerazioni che abbiamo fatto in precedenza, è ragionevole pensare che lo studio LEADER, essendo stato disegnato per verificare la sicurezza del farmaco, sottostimi l'efficacia del farmaco nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. Un trial come il LEADER, inevitabilmente, oltre a dare molte risposte genera altrettante nuove domande. Un primo quesito riguarda l'estensione dell'ambito di applicabilità dei risultati. Sul piano stretto dell'evidenza, la riduzione degli eventi è stata osservata in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Dobbiamo però chiederci se una simile riduzione del rischio relativo di eventi e di morte cardiovascolare si osservi anche in prevenzione primaria. La numerosità del campione di pazienti senza pregressi eventi inclusa nel LEADER è troppo piccola per trarre conclusioni al riguardo; oltretutto, essa era composta da pazienti più anziani e con maggior durata di diabete rispetto al resto del campione. Gli effetti favorevoli degli agonisti del GLP-1 sui fattori di rischio cardiovascolare (peso, pressione arteriosa, quadro lipidico, ecc.) si osservano anche in pazienti senza una storia di malattia cardiovascolare; sarebbe quindi logico pensare che la protezione cardiovascolare si estenda anche ai pazienti diabetici in prevenzione primaria. Possiamo anche osservare che, nello studio LEADER, la differenza di emoglobina glicata tra i gruppi di trattamento era molto piccola e certamente non tale da giustificare, da sola, una diminuzione significativa della morbilità e mortalità cardiovascolare. Siccome tutti gli altri effetti favorevoli degli agonisti del GLP-1, ad eccezione della riduzione della glicemia, si osservano anche in soggetti non diabetici, è plausibile che la protezione cardiovascolare possa estendersi anche ai pazienti obesi senza diabete, nei quali la liraglutide è indicata per la perdita di peso. Una seconda questione concerne i meccanismi responsabili della riduzione di eventi cardiovascolari durante il trattamento con liraglutide. Abbiamo già citato in precedenza alcuni dei fattori di rischio cardiovascolare che il trattamento con agonisti del GLP-1 modifica favorevolmente, quali la glicemia, il peso corporeo e la pressione arteriosa; a questi si aggiungono piccoli, ma non irrilevanti, effetti positivi sul quadro lipidico. Tutti questi fattori potrebbero teoricamente concorrere alla riduzione della morbilità e

mortalità cardiaca. Un tema di immediato interesse clinico, anche per gli agonisti del GLP-1 è la natura classe-specifica della protezione cardiovascolare osservata con liraglutide nello studio LEADER. Ad oggi, sono disponibili i risultati di due trial di sicurezza cardiovascolare condotti con altre molecole della classe: lixisenatide e semaglutide. Nel trial con lixisenatide, condotto in pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il farmaco si è dimostrato sicuro, ma non ha apportato alcun beneficio in termini di eventi cardiovascolari (24). Al contrario, in un trial condotto in pazienti abbastanza simili per caratteristiche a quelli del LEADER, la semaglutide ha determinato un'ampia e significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (25). È possibile che le differenze tra i trial dipendano dalle caratteristiche dei pazienti (recente sindrome coronarica acuta per lixisenatide, pregressi eventi cardiovascolari ormai stabilizzati, in prevalenza, per liraglutide e semaglutide), ma appare più verosimile che la diversità di effetti sia legata all'eterogeneità delle molecole. Innanzitutto, liraglutide e semaglutide sono farmaci a lunga durata d'azione, che con le modalità di somministrazione indicate per ciascuno (giornaliera per la liraglutide, settimanale per la semaglutide) garantiscono il costante mantenimento di concentrazioni terapeutiche del farmaco. Al contrario la lixisenatide, che nonostante la breve emivita viene somministrata una volta al giorno, raggiunge livelli circolanti entro il range terapeutico solo per poche ore dopo l'assunzione. Un altro punto degno di nota è la differenza esistente nella struttura: liraglutide e semaglutide, molto simili tra loro, hanno un'elevata omologia con il GLP-1 umano, mentre la lixisenatide è un peptide strutturalmente molto diverso, analogo all'exenatide. Tutte e tre le molecole sono efficaci come agonisti del recettore del GLP-1; esse potrebbero avere però affinità diversa per altri recettori capaci di legare il GLP-1, la cui presenza, suggerita da vari studi sperimentali, potrebbe avere un ruolo rilevante proprio a livello cardiovascolare (26).

Per quanto riguarda gli SGLT-2 inibitori lo studio EMPA-REG OUTCOME (26), condotto in 7.020 diabetici tipo 2 con pregressa malattia cardiovascolare, ha evidenziato come empagliflozin versus placebo in aggiunta alla terapia convenzionale, si associ ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE: morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale) del 14% (HR 0.86, 95% CI 0.74-0.99,  $p=0.04$  per la superiorità). Il follow-up mediano è stato di 3,1 anni e la differenza di HbA1c fra i due gruppi di trattamento, nonostante l'intendimento di mantenere glicemie sovrapponibili, è risultata di circa 0.3%. Inoltre, i pazienti che assumevano empagliflozin hanno mostrato una riduzione del 38% della morte cardiovascolare (HR 0.62, 95% CI 0.49-0.77,  $p<0.001$ ), del 32% della mortalità per tutte le cause (HR 0.68, 95% CI 0.57-0.82,  $p<0.001$ ) e del 35% della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0.65, 95% CI 0.50-0.85,  $p=0.002$ ). Il *Number Needed to Treat* (NNT) per prevenire una morte per tutte le cause trattando con empagliflozin soggetti con diabete tipo 2 e pregressa malattia cardiovascolare è stato pari a 38 per 3 anni di trattamento mentre quello per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari compositi (MACE) è stato pari a 63 per 3 anni di trattamento (26). Un numero simile a quello che ha portato a consolidare l'uso delle statine in prevenzione secondaria. L'altro aspetto completamente innovativo rispetto alle evidenze riportate in precedenza per altri antidia-

betici, riguarda la precocità degli effetti benefici. Analizzando in particolare le curve di mortalità riportate nei due gruppi di trattamento dello studio EMPA-REG OUTCOME (26), si osserva una differenza clinicamente rilevante a vantaggio di empagliflozin possa essere identificata molto precocemente già a partire da un breve periodo di trattamento (3 mesi). Questo aspetto presenta delle chiare differenze di precocità temporale rispetto a quanto osservato con altri farmaci, ad esempio con liraglutide nello studio LEADER (23) e pone l'attenzione sui possibili meccanismi di azione di questi farmaci. Meccanismi di azione che, nel determinare così precoci benefici cardiovascolari, sembrano essere principalmente riferibili a effetti emodinamici diretti quali la induzione di glicosuria e natriuresi con conseguente riduzione della volemia e del pre-carico e il miglioramento del profilo pressorio. Altre ipotesi sono state successivamente postulate, in particolare per spiegare le differenze con quanto riportato con empagliflozin sullo scompenso cardiaco in modo del tutto opposto a quanto descritto con saxagliptin (vedi ad esempio l'ipotesi "glucagone"). Tuttavia al momento attuale non è possibile trovare un consenso unanime sull'interpretazione fisiopatologica dei risultati ottenuti.

Nel CANVAS e nel CANVAS-R, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati (27), sono stati complessivamente arruolati 10.142 pazienti di età media di  $63.3\pm 8.3$  anni, con diabete mellito tipo 2 (DMT2) della durata media di  $13.5\pm 7.8$  anni, ad alto rischio CV (2/3 avevano già avuto un evento cardiovascolare). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Canagliflozin (100 o 300 mg/die) o placebo, in aggiunta alla terapia farmacologica standard e sono stati sottoposti ad un follow-up della durata media di 188 settimane. Nel gruppo in trattamento con Canagliflozin si è osservata una riduzione significativa dell'end-point primario composito (eventi cardiovascolari fatali + infarto miocardico non fatale + stroke non fatale = - 14%). Un trend positivo, anche se non statisticamente significativo, è emerso per i ricoveri per scompenso cardiaco (- 33%) e per gli eventi renali (progressione dell'albuminuria + riduzione del filtrato glomerulare + terapia dialitica + morte per cause renali = - 40%), mentre la riduzione di mortalità totale (- 13%) non è risultata statisticamente significativa.

Questi dati nel loro complesso sottolineano quindi la possibilità di un intervento terapeutico efficace nella popolazione diabetica, che basandosi su effetti emodinamici e non solo metabolici può divenire clinicamente rilevante già nel breve termine.

Il confronto poi dei risultati ottenuti con gli SGLT-2 inibitori può anche suggerire la possibile esistenza di alcune differenze tra le singole molecole appartenenti alla classe. Quanto questo possa essere attribuibile alle caratteristiche della popolazione analizzata o a possibili differenti profili di azione in particolar modo sul profilo di rischio cardiovascolare, questo richiede senza dubbio ulteriori indagini.

È interessante notare d'altro canto che lo studio CVD-REAL, uno studio osservazionale effettuato sull'intera classe di SGLT-2 inibitori, ha confermato, nel contesto *real-life*, una riduzione statisticamente significativa sia della mortalità totale che dei ricoveri per scompenso cardiaco (28). Complessivamente, questi risultati suggeriscono importanti benefici in termini di profilo di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete tipo 2

ad elevato rischio cardiovascolare. I risultati di uno studio osservazionale, però, sono sempre condizionati dalla possibilità di fattori confondenti (17). In particolare, è possibile che, date le cautele raccomandate dalla scheda tecnica nell'uso combinato di SGLT-2 inibitori e diuretici tiazidici, il trattamento con SGLT-2 inibitori sia stato meno frequente nei pazienti con scompenso cardiaco di maggior gravità, o a maggior rischio di scompenso cardiaco.

Nel complesso, i dati derivanti dai trial clinici mostrano che gli effetti sul rischio cardiovascolare non sono sovrapponibili per tutti i farmaci: anche con azioni simili sul compenso glicemico, classi diverse di molecole possono avere effetti differenti – e talvolta addirittura divergenti. Questo aspetto influisce, inevitabilmente, sulla scelta delle terapie per il diabete. Almeno nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari maggiori (quelli su cui si concentra la quasi totalità dei trial), gli SGLT-2 inibitori, i GLP-1 agonisti a lunga durata d'azione e il pioglitazone hanno sicuramente dei vantaggi rispetto ad altre classi di farmaci. Più complessa è la scelta nel caso dei

pazienti senza pregresse malattie cardiovascolari – per lo più esclusi dai grandi trial di outcome, o comunque poco rappresentati. In questi pazienti, che rappresentano la maggioranza delle persone con diabete, non esistono evidenze di superiorità di una o più classi di farmaci relativamente al rischio cardiovascolare; la scelta, quindi, considerando anche che il rischio assoluto di eventi cardiovascolari maggiori è, in prevenzione primaria, decisamente più basso, si può aprire ad una gamma più ampia di molecole. In conclusione, i trial di outcome cardiovascolare nel diabete, seppure progettati primariamente per dimostrare la sicurezza delle nuove molecole, hanno generato una impressionante mole di dati clinici che ha modificato in maniera rilevante l'approccio alla terapia farmacologica del diabete di tipo 2. Esistono ancora però degli aspetti non esplorati dai trial, per i quali si deve ricorrere alle armi più tradizionali del ragionamento clinico e dell'esperienza. Ciò rende difficile la costruzione di algoritmi rigidi di terapia – e rende ancora insostituibile la figura dello specialista diabetologo nella progettazione degli approcci farmacologici più complessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Vallarino C, Perez A, Fusco G, et al. Comparing pioglitazone to insulin with respect to cancer, cardiovascular and bone fracture endpoints, using propensity score weights. *Clin Drug Investig.* 2013;33(9):621-631.
- Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA.* 2014;311:2288-2296.
- Nijjar AP, Wang H, Quan H, Khan NA. Antihyperglycemic therapy and cardiovascular outcomes after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes. *Can J Diabetes.* 2014;38:396-400.
- Paul SK, Klein K, Maggs D, Best JH. The association of the treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide or insulin with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:10.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
- Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512-1515.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367:319-328.
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and longterm mortality. *JAMA.* 2015;313:45-53.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care.* 2016;39:686-693.
- Patrick AR, Fischer MA, Choudhry NK, Shrank WH, Seeger JD, Liu J, Avorn J, Polinski JM. Trends in insulin initiation and treatment intensification among patients with type 2 diabetes. *J Gen Intern Med.* 2014 Feb;29(2):320-7.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Jun 12.
- Frachon IN, Etienne Y, Jobic Y, et al. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS ONE.* 2010;5:e10128.
- Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care.* 2007;30:1241-1247.
- Patti G, Lucerna M, Cavallari I, et al. Insulin-requiring versus noninsulin-requiring diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:409-419.
- Currie CJ, Johnson JA. The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:1-4.
- Kostev K, Rathmann W. Influence of macro- and microvascular comorbidity on time to insulin initiation in type 2 diabetes patients: a retrospective database analysis in Germany, France, and UK. *Prim Care Diabetes.* 2013;7:167-171.
- Mannucci E, Ferrannini E. Cardiovascular safety of insulin: Between real-world data and reality. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Apr 13. doi: 10.1111/dom.12967.
- Maria Rotella C, Pala L, Mannucci E. Role of insulin in the type 2 diabetes therapy: past, present and future. *Int J Endocrinol Metab.* 2013 Summer;11(3):137-44. doi: 10.5812/ijem.7551.
- Green JB, Bethel MA, Paul SK, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166:983-989.e7.
- Bethel MA, Green JB, Milton J, et al. Regional, age, and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab.* 2015 Jan 20. doi: 10.1111/dom.12441.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVORTIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.
- Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation.* 2017 May 18. pii: CIRCULATIONAHA.117.029190. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.

# Mio cuore, tu stai soffrendo: "nuove" sulfoniluree, "vecchi" rischi

## Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia

Middleton TL, Wong J, Molyneux L, Brooks BA, Yue DK, Twigg SM and Wu T  
*Diabetes Care* 2017; 40(5): 663-670

Fabrizio Febo

Sono passati quasi venti anni dalla pubblicazione dei celebri trial d'intervento, come l'ADVANCE, l'ACCORD ed il VADT, e, da allora, è nato un sempre maggiore interesse su come raggiungere un target glicemico individualizzato in sicurezza. Aspetto fondamentale della sicurezza è un ridotto o assente rischio di ipoglicemie che, nel paziente con diabete di tipo 2, sono quasi esclusivamente imputabili alla terapia con sulfoniluree, glinidi o insulina. Benché si pensi che l'uso delle "nuove" sulfoniluree o delle glinidi abbia un minore rischio intrinseco di indurre ipoglicemie, grazie a migliori cinetiche e a maggiore specificità per i recettori, l'impiego della misurazione in continuo della glicemia (CGM) ha dimostrato che questo effetto collaterale è presente e più frequente di quanto ipotizzato. Oltre ad inficiare la qualità della vita dei pazienti, le ipoglicemie si accompagnano a deterioramento cognitivo e a incremento degli eventi cardiovascolari. In questo studio australiano, sono stati reclutati 30 pazienti in terapia con agonisti del recettore SUR (29 con gliclazide RP e 1 con glimepiride), in apparente buon controllo glicemico (HbA1c media di  $6,9\% \pm 0,9$ ). I pazienti sono stati sottoposti per 48 ore a monitoraggio continuo della glicemia e dell'attività cardiaca. Per 9 pazienti (30% dei soggetti) è stato registrato almeno un episodio di ipoglicemia (glicemia  $< 63$  mg/dl per almeno 20 minuti-gruppo ipoglicemia) ed i loro tracciati ECG sono stati confrontati con quelli dei soggetti che non presentavano ipoglicemie (gruppo di controllo). In particolare sono stati valutati l'intervallo QTc (QT corretto), la "QT dynamicity" (la variabilità del QT, che è un indice di adattamento del QT alla frequenza cardiaca, suoi incrementi sono stati associati ad una mortalità aumentata dopo infarto miocardico ed insufficienza cardiaca) e la presenza nei tracciati di extrasistolie sopraventricolari e ventricolari. Le ipoglicemie avvenivano maggiormente nella fascia oraria compresa fra le 23.00 e le 7.00 del mattino ed erano per il 90% asintomatiche. Il comportamento del QTc si è dimostrato eterogeneo (in alcuni soggetti si riduceva di 8 ms, in altri si allungava di circa 15 ms) e con una non chiara relazione rispetto alla durata ed alla severità dell'ipoglicemia. Aumenti statisticamente significativi

Il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) ha permesso di individuare 9 ipoglicemie asintomatiche su 10 di notte e 3 su 4 di giorno in pazienti che assumono sulfoniluree con apparente buon controllo glicemico (HbA1c = 6.9%).

del valore assoluto del "QT dynamicity" sono stati osservati durante le ore notturne nei pazienti del gruppo con ipoglicemie rispetto al gruppo di controllo senza ipoglicemie (0,193 vs. 0,159,  $p = 0,01$ ); il medesimo trend si osservava anche di giorno, anche se non veniva raggiunta la significatività statistica (0,209 vs. 0,194,  $p = 0,4$ ). Dei nove pazienti che hanno avuto almeno un evento ipoglicemico, 7 presentavano extrasistoli ventricolari e 5 sopraventricolari, durante gli episodi di ipoglicemia (glicemia  $< 63$  mg/dl). Il riscontro di un rischio d'incidenza (rate ratio) di ectopie ventricolari (1,58) e sopraventricolari (1,34) maggiore di 1 suggeriva un maggiore rischio di aritmie, durante gli episodi ipoglicemici indotti da sulfoniluree; anche se i dati non erano statisticamente significativi. Gli Autori infine confrontano questi dati con quelli di una coorte di 14 soggetti, simili per caratteristiche cliniche, ma trattati con terapia insulinica. In questo secondo gruppo, 5 soggetti sono andati incontro ad un episodio di ipoglicemia durante il CGM, con valori più elevati, seppur non statisticamente significativi, di "QT dynamicity" rispetto ai soggetti senza ipoglicemia. In particolare si osservavano valori maggiori sia

Le ipoglicemie notturne si caratterizzano per un valore di "QT dynamicity" elevato; questo si associa ad un segno prognostico sfavorevole in termini di incidenza di eventi cardiovascolari.

Il 30% dei soggetti ha sofferto di almeno un episodio di ipoglicemia, perlopiù asintomatica, in sole 48 ore di CGM.

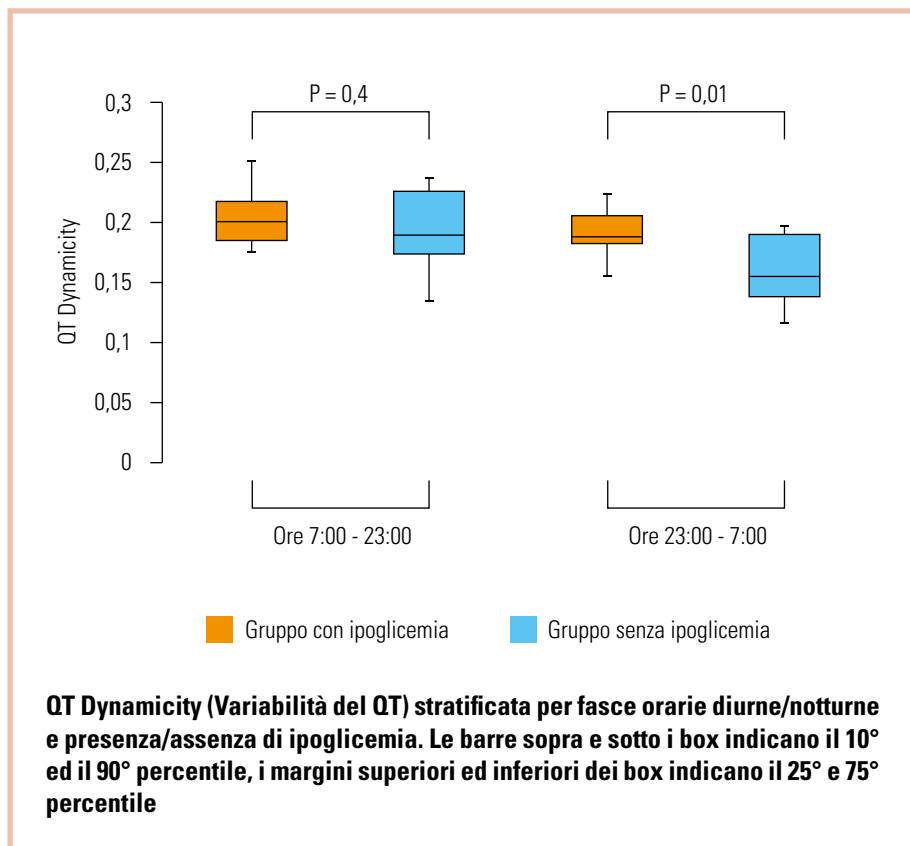


Figura 1

durante il giorno (0,180 vs. 0,160) sia durante la notte (0,186 vs. 0,175) e questo trend si conservava anche se, oltre alla terapia insulinica, vi era un uso concomitante di sulfoniluree. Nel gruppo esposto all'ipoglicemia vi era infine un rischio d'incidenza (rate ratio) di ectopie ventricolari pari a 2,1. L'impiego di sulfoniluree era

associato a numerose ipoglicemie asintomatiche (nel 30% dei pazienti) e prevalentemente durante le ore notturne; nel contempo sono state rilevate anomalie eterogenee della ripolarizzazione ventricolare ed extrasistoli sopraventricolari e ventricolari, infine l'incremento della QT dynamicity, notato in questi pazienti, potrebbe in parte spiegare l'incrementata vulnerabilità ad aritmie fatali legate all'alterata ripolarizzazione ventricolare. La QT dynamicity essendo un valore appunto "dinamico" potrebbe fornire informazioni complementari al solo QTc. La QT dynamicity è caratterizzata da un ritmo circadiano che riflette il ritmo simpatico-adrenergico, con valori maggiori durante il giorno in concomitanza con la prevalenza del tono simpatico e minore durante la notte, in presenza prevalente del tono parasimpatico. È stato proposto che l'incremento della QT dynamicity durante la notte possa riflettere un tono vagale ridotto e/o un ipertono simpatico che potrebbe contribuire ad una maggiore vulnerabilità alle aritmie. Questo studio ci fornisce nuovi dati e stimoli per focalizzare l'attenzione non soltanto sul target glicemico, ma anche sulla terapia utilizzata per raggiungerlo. Le sulfoniluree restano ancora i farmaci

orali maggiormente usati nei pazienti seguiti esclusivamente dal medico di medicina generale, ma anche in buona parte di quelli seguiti dai centri specialistici, nonostante il sempre maggior numero di molecole sicure, efficaci e persino cardioprotettive a disposizione dei diabetologi.



# Quali le evidenze relative al trattamento con agonisti del GLP-1 nel Diabete tipo 1?

## Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies in patients with type 1 diabetes

Rizzo M, Rizvi AA and Sesti G  
*Diabetes Obes Metab* 2017 May; 19(5): 613-614

Ilaria Dicembrini

Le evidenze a sostegno dell'efficacia e degli effetti benefici in termini di riduzione del rischio cardiovascolare degli agonisti recettoriali del GLP-1 nel Diabete tipo 2 sono sempre più solide. Per quanto riguarda i soggetti con diabete di tipo 1 invece, al momento attuale, Liraglutide e Exenatide sono le uniche molecole per cui esistono dati clinici. Anche se limitati come numero di pazienti arruolati e durata, gli studi clinici condotti con questi farmaci hanno mostrato effetti benefici per entrambi in termini di riduzione delle dosi giornaliere di insulina, peso corporeo, valori di HbA1c, glicemia a digiuno e valori postprandiali. La terapia con tali farmaci non causava inoltre alterazioni del profilo di rischio ipoglicemico. Maggiori dati saranno disponibili a breve, ad esempio con la pubblicazione dei risultati di un trial clinico con Albiglutide su soggetti con Diabete tipo 1.

In questo articolo viene sottolineata l'importante pubblicazione da parte di Dejgaard di un trial finalizzato a valutare in diabetici tipo 1 gli effetti sul profilo di rischio cardiovascolare a breve termine dell'aggiunta di Liraglutide 1,8 mg una volta al giorno alla terapia insulinica intensiva. In particolare sono stati analizzati i possibili effetti su spessore dell'intima-media della carotide, su profilo pressorio nelle 24 ore, e su frequenza cardiaca, *pulse pressure* e *pulse wave velocity*. Il trattamento per 24 settimane è risultato associato ad un aumento del profilo pressorio diastolico notturno e della frequenza cardiaca, senza variazioni significative rispetto al placebo degli altri parametri valutati. L'effetto sulla frequenza cardiaca osservato da Dejgaard e collaboratori era stato riportato già in altri due studi; in uno dei due studi precedenti era stato inoltre già osservato anche un aumento del profilo pressorio, mentre l'altro studio non aveva riscontrato variazioni di tale parametro. Le evidenze relative agli effetti sulla frequenza cardiaca nel diabete tipo 1 si sovrappongono a quanto riportato nel diabete tipo 2, ed è verosimilmente che essi possano essere correlati più alla stimolazione diretta dei recettori cardiaci del GLP-1, localizzati nel nodo seno atriale, che non ad un

meccanismo compensatorio indotto dalla riduzione della pressione arteriosa sistolica mediante attivazione dei barocettori. Infatti, al contrario di quanto osservato per i soggetti con diabete di tipo 1, liraglutide riduce la pressione arteriosa sistolica e diastolica nei soggetti affetti da diabete di tipo 2; questa discrepanza non ha al momento alcuna spiegazione.

Anche in termini di effetti su marker subclinici di aterosclerosi l'assenza di effetti documentata da Dejgaard nel diabete tipo 1 è in contrasto con le osservazioni disponibili per quanto riguarda i possibili effetti nel diabete tipo 2. È stato infatti dimostrato che exenatide induce un miglioramento dell'*arterial stiffness*, mentre liraglutide migliora significativamente lo spessore dell'intima-media; probabilmente grazie alla rapida riduzione dei livelli di stress ossidativo osservata durante trattamento. Tra le possibili limitazioni dello studio di Dejgaard dobbiamo sicuramente ricordare il basso profilo di rischio cardiovascolare della popolazione analizzata che presentava ad esempio uno spessore dell'intima-media pari in media a 0,69 mm, un valore sostanzialmente normale e pertanto tale da non permettere di escludere eventuali effetti benefici del trattamento con liraglutide che potrebbero manifestarsi in soggetti che presentino un rischio cardiovascolare più elevato.

Sempre più numerose le evidenze scientifiche relative a effetti extraglicemici degli agonisti del GLP-1 nel diabete tipo 2.

Nel diabete tipo 1 i benefici in termini metabolici appaiono più consistenti delle attuali evidenze relative a possibili effetti cardiovascolari.

Numerosi studi clinici sono tuttora in corso ed a breve ne saranno resi disponibili i risultati.

# Microalbuminuria nei pazienti con diabete tipo 2: benefici a lungo termine di un intervento multifattoriale intensivo

## Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits

Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O  
*Kidney Int.* 2017 Apr; 91(4): 982-988

Ilaria Malandrucchio

Nei pazienti con diabete mellito la nefropatia diabetica è la principale causa di insufficienza renale terminale. Gli importanti sforzi compiuti negli ultimi decenni volti a prevenire l'insorgenza e a rallentare la progressione delle complicanze nei pazienti con diabete hanno portato buoni risultati con una riduzione del rischio di complicanze micro e macrovascolari. Tuttavia, tra le complicanze microvascolari, l'insufficienza renale terminale è quella per la quale si è osservata una più modesta diminuzione del rischio relativo; inoltre, in termini assoluti, l'incidenza di questa complicanza è in continua crescita.

Lo studio Steno-2 ha valutato il ruolo del trattamento multifattoriale intensivo sulla prevenzione delle complicanze micro e macrovascolari in 160 pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria.

La prima analisi, che prevedeva un *follow-up* medio di 3,8 anni, ha mostrato che un trattamento multifattoriale intensivo si associava a una significativa riduzione della frequenza di progressione della nefropatia (OR 0,27; 95%CI 0,10-0,75), della retinopatia (OR 0,45; 0,21-0,95) e della neuropatia autonoma (OR 0,32; 0,12-0,78).

Recentemente è stata effettuata una nuova analisi dei dati con un *follow-up* a 21 anni, per valutare l'impatto del trattamento multifattoriale intensivo, protratto per una media di 7,8 anni, sugli *outcomes* renali, quali progressione a macroalbuminuria, declino del filtrato glomerulare (GFR) e incidenza di insufficienza renale terminale.

Per tutti gli *outcome* renali è stato osservato un significativo beneficio nell'utilizzo del trattamento intensivo e multifattoriale precoce che ha portato ad una ridotta incidenza di insufficienza renale terminale e mortalità. Inoltre dall'analisi è emerso che, anche in una coorte di pazienti con funzionalità renale ben conservata al momento della randomizzazione, il GFR al basale rappresenta un forte fattore predittivo per l'*endpoint* combinato di insufficienza renale terminale e mortalità. In questo lavoro, come riconosciuto anche dagli autori, il limite princi-

pale è rappresentato dall'incompletezza dei dati clinici relativi all'albuminuria e al filtrato glomerulare misurato, in quanto un numero significativo di pazienti non è stato in grado di fornire campioni di urina delle 24 ore per diversi motivi, ad esempio a causa di infezioni croniche del tratto urinario o di incontinenza urinaria. Per quanto riguarda il GFR, una percentuale significativa di pazienti non si è sottoposta a questo esame a causa della sua durata. Gli autori hanno scelto di non utilizzare come surrogato il GFR stimato sulla base del valore della creatinina, per non includere nello studio risultati derivanti da modelli diversi di analisi. Tuttavia, un'analisi esplorativa nella quale è stato utilizzato quest'ultimo indice ha dato risultati simili a quelli ottenuti con i parametri diretti di funzionalità renale.

Inoltre, gli autori sottolineano come i risultati ottenuti in questo lavoro non siano immediatamente generalizzabili, in quanto nello studio è stato incluso un gruppo relativamente piccolo ed omogeneo di pazienti provenienti da un solo centro (24 pazienti nel gruppo in trattamento multifattoriale intensivo e 42 pazienti nel gruppo controllo).

I risultati di questo studio dimostrano che, dopo 21 anni di *follow-up* dello studio Steno 2, un intervento multifattoriale intensivo nei pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria mostra un sostanziale

Nei pazienti con diabete mellito la nefropatia diabetica è la principale causa di insufficienza renale terminale.

Recentemente è stata effettuata una nuova analisi dei dati dello studio Steno 2, con un *follow-up* di 21 anni, ed è stato valutato l'impatto del trattamento multifattoriale intensivo, protratto per 7,8 anni, sugli *outcomes* renali.

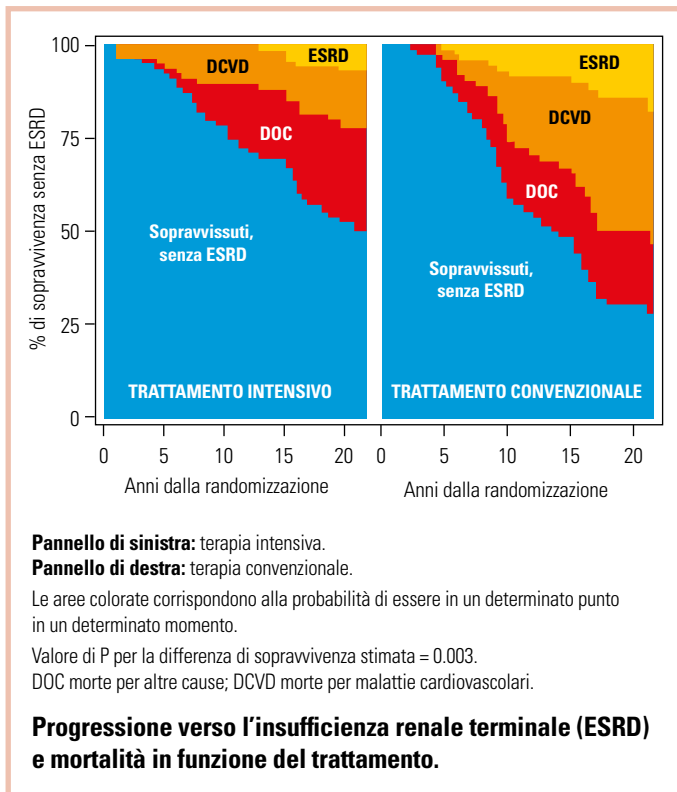


Figura 1

miglioramento di diversi indicatori di prognosi renale. Gli autori ritengono che i risultati di questa analisi siano la conseguenza dell'inizio precoce dell'utilizzo della terapia intensiva nel gruppo in trattamento multifattoriale. Intervenendo precocemente i pazienti sono stati esposti per minor tempo ad un rischio di danni microvascolari subclinici e, di conseguenza, si è ottenuto un miglioramento dei risultati clinici.

In conclusione, in un *follow-up* di 21 anni lo studio Steno-2 ha dimostrato che un intervento intensivo multifattoriale protratto per 7,8 anni si associa a: un ridotto rischio di progressione a macroalbuminuria, ad un più lento declinare del GFR e ad una riduzione del rischio di malattia renale terminale e di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari.

L'implementazione precoce di un trattamento intensivo e multifattoriale è fondamentale nei pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria per ritardare o evitare l'insufficienza renale.

I risultati di questo studio hanno indicato che anche un GFR basso, se pur ancora all'interno di un range di normalità, si associa ad un

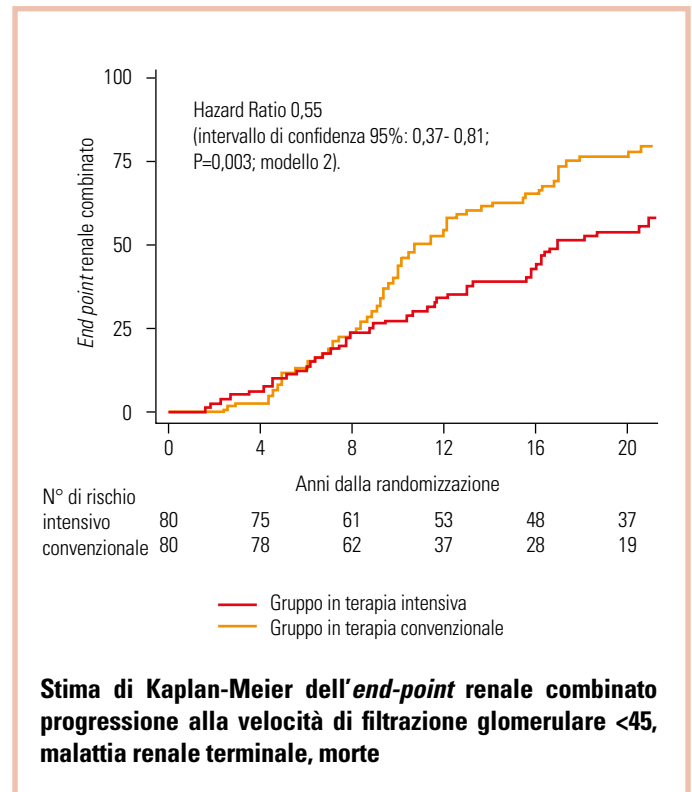


Figura 2

aumento del rischio di sviluppare malattia renale, e forse, un trattamento ancora più intensivo potrebbe essere utile per migliorare l'esito in questi pazienti. Poiché è ancora presente un significativo rischio residuo, nonostante un trattamento ottimale, lo sviluppo di nuovi percorsi gestionali appare necessario nei pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria.

In considerazione del fatto che le attuali linee guida incentivano un trattamento multifattoriale, gli autori sostengono che è ragionevole sperare di assistere ad un miglioramento globale della prognosi renale nei pazienti con diabete di tipo 2.

L'intervento intensivo multifattoriale protratto per 7,8 anni si associa a: un ridotto rischio di progressione a macroalbuminuria, un più lento declinare del GFR; una riduzione del rischio di malattia renale terminale e di mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari.



# Sulfoniluree e aumentato rischio cardiovascolare: un quesito dalla difficile risposta

## Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies

Azoulay L and Suissa S  
*Diabetes Care* 2017; 40(5): 706-714

Angelo Cignarelli

Nel corso degli anni, si sono susseguiti una serie di segnali di allarme riguardanti la sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree (SU), la classe di farmaci più utilizzata per la terapia del diabete dopo la metformina. Le meta-analisi riguardanti trials randomizzati e controllati (RCT) con SU hanno prodotto risultati discordanti rispetto agli eventi cardiovascolari e alla mortalità; tuttavia, nessuno di questi trial era adeguatamente disegnato e/o di sufficienti dimensioni per dare una risposta definitiva; tutti i trials includevano peraltro gruppi di controllo differenti ed eterogenei, in terapia con ipoglicemizzanti orali o placebo. Contrariamente agli RCT, la maggior parte degli studi osservazionali ha riscontrato un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e morte; gli approcci impiegati in questi studi erano però molto eterogenei, in termini di disegno ed analisi dei dati, e questo potrebbe aver inficiato la rigorosità dei dati. L'obiettivo di questa review, pertanto, è stato quello di analizzare le principali limitazioni metodologiche degli studi osservazionali che hanno valutato la sicurezza cardiovascolare delle SU ed identificare gli studi più robusti. Sono stati presi in esame 44 studi osservazionali, classificati in base alla presenza di 3 bias maggiori: bias di esposizione, bias di durata di malattia e bias di selezione.

**Bias di esposizione.** Il bias di esposizione è una limitazione di tutti gli studi osservazionali. Tuttavia, in molti studi che analizzano l'associazione tra SU e outcome cardiovascolari, tale misclassificazione è amplificata dall'analisi intention-to-treat (ITT), ovvero un approccio che considera l'evento avvenuto in un gruppo a prescindere dalla possibilità che il paziente possa o meno aver utilizzato il farmaco fino alla fine dello studio. Questo approccio non assicura che potenziali elementi confondenti siano adeguatamente bilanciati tra i gruppi, richiedendo pertanto studi con un disegno avanzato e metodi statistici che consentano di controllare per fattori confondenti. Questo potenziale bias potrebbe essere limitato

riducendo il tempo di *follow-up* ad un intervallo più breve (ad es. 1 anno) e/o utilizzando un'analisi in cui l'esposizione sia considerata come una variabile nel tempo.

**Bias di durata.** Il bias di durata può manifestarsi quando vengono confrontati trattamenti impiegati in differenti stadi di malattia (Fig. 1). Considerando che la durata del diabete è associata ad eventi cardiovascolari, confrontare farmaci prescritti in differenti stadi di malattia può infatti introdurre importanti bias. Ad esempio, in studi di coorte, il bias di durata può essere introdotto quando vengono confrontati trattamenti di seconda o terza linea (tiazolidinedioni o combinazione di metformina e SU) con trattamenti di prima linea (metformina) o addirittura includendo nel gruppo di controllo soggetti che non fanno uso di alcun ipoglicemizzante orale e che quindi, presumibilmente, presentano una severità di malattia inferiore ed un inferiore rischio CV. Un approccio più corretto sarebbe confrontare terapie combinate, che differiscano tra loro per presenza/assenza di SU, utilizzando uno stadio di malattia simile o in alternativa confrontare un gruppo in terapia combinata con un gruppo in monoterapia, confrontabili per durata di malattia.

**Bias di selezione.** Il bias di selezione rappresenta un errore sistematico degli studi osservazionali che si presenta quando la selezione (sia inclusione sia esclusione) dei pazienti in uno studio è influenzata dalla loro esposizione e dallo stato di malattia. L'inclusione e l'esclusione di pazienti non dovrebbe basarsi infatti su eventi futuri che occorrono durante il *follow-up*, come ad esempio pazienti eventualmente esposti a specifici farmaci ipoglicemizzanti: questi criteri vanno a determinare un "bias di immortalità"; in

Molti studi osservazionali condotti per valutare la sicurezza cardiovascolare delle sulfoniluree sono gravati da numerosi ed eterogenei bias

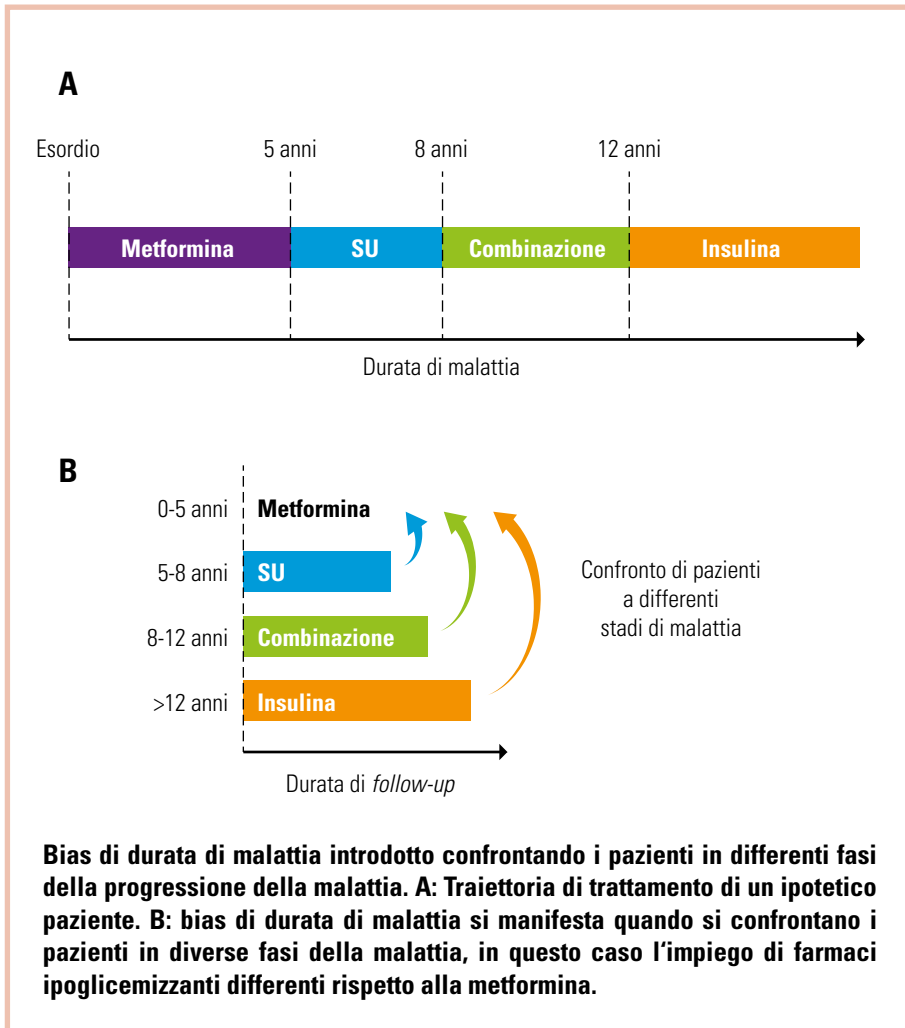


Figura 1

quanto la sopravvivenza del paziente diventa una condizione necessaria per la sua inclusione nello studio. La selezione dei pazienti va pertanto operata al baseline, impiegando procedure statistiche in grado di mitigare questo problema.

Nonostante sia impossibile disegnare uno studio osservazionale privo di bias, è possibile implementare strategie che possano minimizzarli: in questa review, sono stati identificati 6 studi che non presentavano nessuno dei principali bias sopra riportati. Ad esempio, in uno studio di Roumie et al., gli autori hanno utilizzato un database dell'amministrazione della salute dei veterani per valutare se la monoterapia con SU (n=98.665) fosse associata con un aumentato rischio di un end-point composto di infarto del miocardio, ictus o morte, rispetto alla metformina in monoterapia (n=155.025). In aggiunta alla grande numerosità del campione, lo studio è stato ristretto solo a pazienti trattati per la prima volta con questi farmaci

(nessuna prescrizione nell'anno precedente) in modo da minimizzare il bias di durata di malattia. I pazienti sono stati inoltre seguiti fino alla modifica della terapia o all'outcome, tale approccio ha permesso di ridurre al minimo la misclassificazione da esposizione.

Passando, quindi, in rassegna tutti i principali bias, è emersa una eterogeneità dei rischi relativi che sono risultati compresi tra 1,37 e 1,7 negli studi con bias di esposizione, tra 0,95 e 2,08 in studi con bias di durata, tra 1,23 e 1,24 negli studi con bias di selezione e tra 0,95 e 1,55 negli studi senza bias maggiori. Andando poi ad effettuare un'analisi di meta-regressione è emerso come il rischio più basso si sia registrato per gli studi che non mostravano bias maggiori, quelli in cui il gruppo di confronto era in terapia con altri farmaci rispetto alla metformina e dove l'outcome è risultato l'evento cardiovascolare non fatale. Infatti, il rischio relativo di eventi avversi è risultato aumentato del 13% quando il confronto è stato effettuato con la metformina e quando l'outcome considerato è stato l'evento cardiovascolare non fatale. Inoltre, il rischio relativo è risultato maggiore del 20% quando è stata valutata la morte come outcome rispetto all'evento CV. Infine, per gli studi con bias maggiori, il rischio relativo è risultato aumentato del 7% rispetto a studi senza bias maggiori.

Sebbene esistano nuove classi di farmaci che non solo garantiscono assenza di rischio CV,

ma sono addirittura associati ad effetti protettivi, chiarire gli effetti cardiovascolari delle SU resta importante, perché tali farmaci sono ancora largamente utilizzati nella pratica clinica. La meta-analisi presentata in questo studio mette in luce inoltre alcuni importanti aspetti di cui tenere conto nel disegnare ed interpretare i dati dei trials clinici; evidenziando come sia ad esempio importante confrontare farmaci di seconda e/o terza linea con molecole utilizzate allo stesso stadio di malattia, utilizzando appropriate definizioni di esposizione.

Il maggior rischio di eventi si registra negli studi in cui sono presenti bias maggiori, in cui la metformina è stato il farmaco di confronto e dove è stato utilizzata la mortalità come outcome

# La proteina placentare PAPP-A è un predittore di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete

## Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus.

Li WP, Neradilek MB, Gu FS, Isquith DA, Sun ZJ, Wu X, Li HW, Zhao XQ  
*Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 45

Teresa Vanessa Fiorentino

La proteina plasmatica A associata alla gravidanza (*pregnancy-associated plasma protein-A*, PAPP-A), è una metalloproteinasi che durante la gestazione è prodotta e rilasciata in circolo dalle cellule placentari del sinciziotrofoblasto, sotto forma di complessi tetramericamente inattivi. Recenti studi hanno dimostrato che anche le cellule endoteliali, le cellule della muscolatura liscia vascolare e le cellule infiammatorie, che infiltrano la parete vascolare durante il processo di aterogenesi, sono in grado di sintetizzare PAPP-A. La PAPP-A rilasciata da queste tipologie cellulari si presenta sotto forma di omodimeri, dotati di attività proteolitica, capaci pertanto di favorire l'erosione della capsula fibrosa delle placche aterosclerotiche, promuovendone la rottura. Un'aumentata espressione di PAPP-A è stata riscontrata nelle placche aterosclerotiche vulnerabili, erose e soggette a rottura, ma non nelle placche stabili. È stato quindi ipotizzato che alti livelli plasmatici di PAPP-A possano rappresentare un biomcatore di instabilità delle placche di aterosclerosi nei soggetti con coronaropatia. È stato inoltre riscontrato un aumento dei livelli di PAPP-A nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, tuttavia non è noto se elevati livelli di PAPP-A possano predire l'insorgenza di eventi coronarici, in modo specifico, in questi soggetti. Per rispondere a tale quesito, gli autori di questo studio hanno analizzato i livelli plasmatici di PAPP-A in 320 soggetti con pregressa sindrome coronarica acuta, seguiti con un follow-up di 2 anni al fine di valutare l'associazione tra le concentrazioni sieriche di PAPP-A e l'incidenza di eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto del miocardio e ictus non fatali). Dei 320 soggetti arruolati, 136 erano affetti da diabete mellito tipo 2. I livelli circolanti di PAPP-A nei soggetti diabetici erano significativamente più alti rispetto a quelli dei soggetti non diabetici; tale osservazione confermava i risultati dei precedenti studi. Durante i 2 anni di follow-up l'incidenza di morte cardiovascolare, infarto non fata-

le e ictus non fatale è stata rispettivamente di 4,4%, 9% e 7,8%. Complessivamente sono stati registrati eventi cardiovascolari in 62 pazienti di cui 37 con diabete mellito. Elevati livelli di PAPP-A sono risultati significativamente associati ad una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari, sia nei soggetti senza diabete che nel gruppo con diabete. Altri fattori positivamente associati allo sviluppo di eventi cardiovascolari erano l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa, bassi valori di frazione di eiezione (FE) e di filtrato glomerulare (eGFR), alti livelli di HbA1c, di hsCRP e di troponina T. Dopo correzione per le variabili positivamente associate agli eventi cardiovascolari, l'associazione tra PAPP-A ed eventi cardiovascolari rimaneva significativa; ciò dimostra che l'effetto di PAPP-A sugli eventi cardiovascolari è indipendente da fattori confondenti come l'età, la funzionalità renale e miocardica e i livelli di HbA1c. Inoltre il potere predittivo di PAPP-A per gli eventi cardiovascolari risultava superiore rispetto a quello delle altre variabili analizzate, come dimostrato dal fatto che l'area sotto la curva ROC per PAPP-A era più alta rispetto a quella di hsCRP, eGFR e FE, sia nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 (Figura 1) che nel sottogruppo senza la patologia diabetica (Figura 2). La combinazione dei valori di PAPP-A con gli altri fattori di rischio risultava in un aumento dell'area sotto la curva ROC; questo dato suggerisce che la valutazione dei livelli di PAPP-A in aggiunta agli altri fattori di rischio cardio-metaboli-

I livelli circolanti di PAPP-A sono un biomcatore di vulnerabilità delle placche aterosclerotiche

I pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 hanno elevati livelli plasmatici di PAPP-A

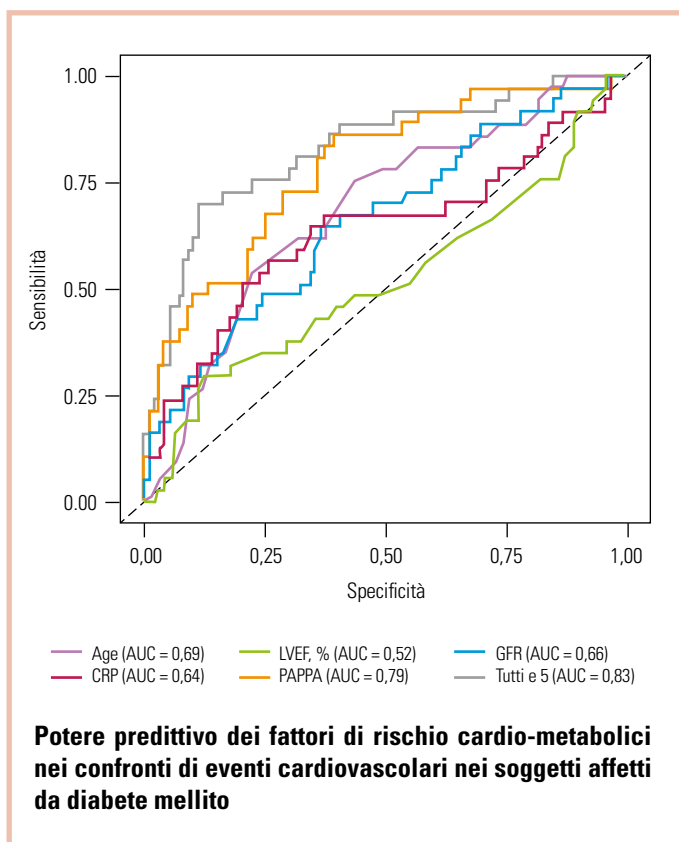


Figura 1

possa migliorare la capacità di predire gli eventi cardiovascolari. In conclusione, i dati di questo lavoro dimostrano che i soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 hanno elevati livelli circolanti di PAPP-A e che aumentate concentrazioni sieriche di PAPP-A sono associate ad un'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari. È da sottolineare il dato che PAPP-A ha una capacità di predire eventi cardiovascolari superiore a quella di altri fattori di rischio e che l'analisi congiunta dei livelli sierici di PAPP-A e degli altri fattori di rischio cardio-metabolici aumenta il potere predittivo globale. L'aggiunta del dosaggio di PAPP-A alla valutazione degli altri fattori di rischio, potrebbe quindi essere utile nella pratica clinica per una migliore delineazione del profilo di rischio cardiovascolare. Nonostante la scarsa numerosità del gruppo analizzato nello studio, il breve follow-up e la necessità di standardizzare tecnicamente il dosaggio di

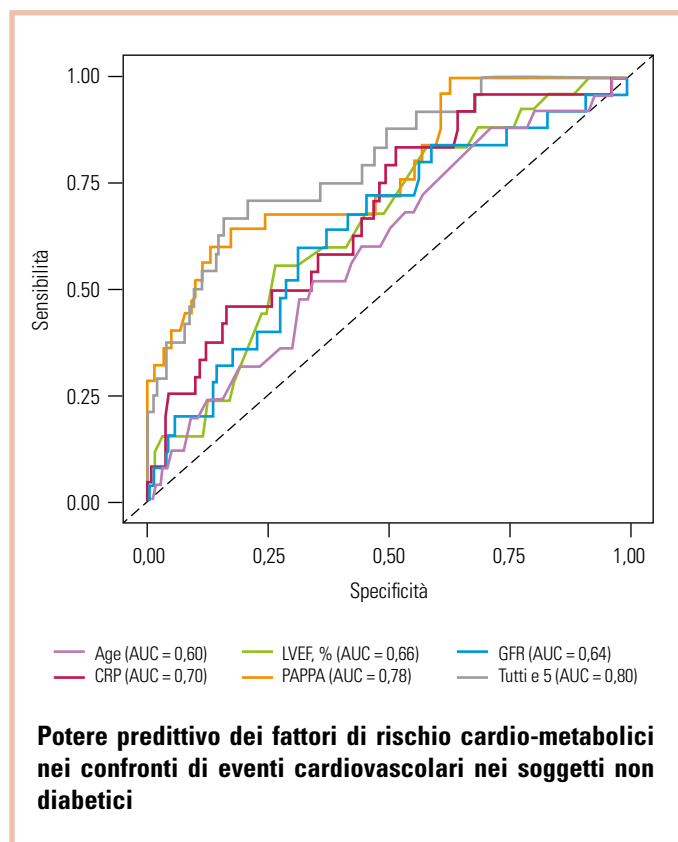


Figura 2

PAPP-A, i risultati di questo lavoro suggeriscono che la misurazione dei livelli di PAPP-A possa rappresentare un valido strumento per identificare, tra i soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, coloro che hanno un più elevato rischio di eventi cardiovascolari. I dati qui riportati pongono le basi per futuri studi finalizzati ad esplorare il ruolo biologico di PAPP-A e a valutare se PAPP-A possa rappresentare un possibile target molecolare nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari nei pazienti affetti da diabete mellito 2.

Alte concentrazioni plasmatiche di PAPP-A predicono lo sviluppo di eventi cardiovascolari sia nei soggetti senza diabete che nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2

## 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

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

- nei pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione ad altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali
- in pazienti già trattati con l'associazione di linagliptin e metformina in compresse separate.

(vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione d'impiego

#### Posologia

##### Adulti con normale funzione renale (GFR $\geq$ 90 mL/min)

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** La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio

del trattamento con metformina in pazienti con GFR  $<$  60 mL/min. Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Jentaduetto, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

**Tabella 1:** Posologia per i pazienti con compromissione renale

GFR mL/min	Metformina	Linagliptin
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Nessun aggiustamento della dose
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Nessun aggiustamento della dose
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Nessun aggiustamento della dose
$<$ 30	Metformina è controindicata.	Nessun aggiustamento della dose

**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

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica).
- Pre-coma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR  $<$  30 mL/min).
- Condizioni acute 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 d'impiego

**Generali** Jentaduetto non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

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

**Somministrazione di agenti di contrasto iodati** La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La



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

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

**Funzionalità cardiaca** I pazienti con insufficienza cardiaca sono esposti a un rischio maggiore di ipossia e 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).

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

**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.

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 giornaliere 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<sub>max</sub> di glibenclamide. Dal momento che glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP2C9, questi dati supportano anche la conclusione che linagliptin non è un inibitore del CYP2C9. Non sono attese interazioni clinicamente significative con altre sulfaniluree (per esempio glipizide, tolbutamide e glimepiride), le quali, come glibenclamide, sono eliminate principalmente dal CYP2C9.

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

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

**Simvastatina** Dosi giornaliere multiple di linagliptin in 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<sub>max</sub> 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. Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi (COX) II, gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono iniziati o utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

#### Uso concomitante non raccomandato

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

#### Agenti di contrasto iodati

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

#### 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 tossicità riproduttiva (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** L'effetto di Jentaduetto sulla fertilità umana non è stato studiato. 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 e 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

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%). La reazione avversa più frequentemente segnalata per linagliptin più metformina è stata la diarrea (1,6%) con una frequenza paragonabile a metformina più placebo (2,4%). L'ipoglicemia può insorgere quando Jentaduetto è somministrato in associazione con sulfanilurea ( $\geq 1$  caso su 10 pazienti).

**Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici con linagliptin+metformina da sola o in aggiunta ad altre terapie antidiabetiche di base sono elencate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi. 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 2:** Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto linagliptin+metformina da sola o in aggiunta ad altre terapie antidiabetiche (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	Reazioni avverse nel regime di trattamento linagliptin più metformina più sulfanilurea	Reazioni avverse nel regime di trattamento linagliptin più metformina più insulina***	Reazioni avverse nel regime di trattamento linagliptin più metformina più empaglifozin
<b>Infezioni ed infestazioni</b>				
Nasofaringite	non comune	non nota	non comune	non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune	non comune	non comune	non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
Tosse	non comune	non nota	non comune	non nota
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
Riduzione dell'appetito	non comune	non nota	non nota	non nota
Diarrea	comune	non comune	non comune	non nota
Nausea	non comune	non comune	comune	non nota
Pancreatite	non nota	non nota	non comune	non nota
Vomito	non comune	non comune	non nota	non comune
Sitpsi			non comune	
<b>Patologie epatobiliari</b>				
Disturbi della funzionalità epatica			non comune	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>				
Ipglicemia		molto comune		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
Angioedema*			raro	
Orticaria*			raro	
Eruzione cutanea*			non comune	
Prurito	non comune	non comune	non comune	non nota
Pemfigoide bolloso*			non nota	
<b>Esami diagnostici</b>				
Aumento dell'amilasi ematica	non comune	non comune	non nota	non comune
Aumento della lipasi**			comune	

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

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

\*\*\* Frequenza calcolata sui dati aggregati di 549 pazienti

#### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse precedentemente segnalate con uno dei singoli principi attivi possono essere potenziali reazioni avverse con Jentaduetto, anche se non osservate negli studi clinici con questo medicinale.

#### Metformina

Le reazioni avverse note con metformina che non sono state segnalate nei pazienti che hanno ricevuto Jentaduetto sono elencate nella Tabella 3.

**Tabella 3:** Reazioni avverse segnalate nei pazienti che hanno ricevuto metformina\* come monoterapia e che non sono state osservate nei pazienti che hanno ricevuto Jentaduetto

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

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

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Ipglicemia

In uno studio linagliptin è stato somministrato in aggiunta alla terapia di metformina più sulfanilurea. Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione a 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). Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione all'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 severi (1,5% e 0,9%).

##### Altre reazioni avverse

Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e diminuzione dell'appetito (Tabella 2) e dolore addominale (Tabella 3) si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia con Jentaduetto o con metformina cloridrato e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Come prevenzione, si raccomanda di assumere Jentaduetto in due dosi giornaliere, durante o dopo i pasti. Un aumento graduale della dose può inoltre migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Il trattamento a lungo termine con metformina è stato associato ad una diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 (Tabella 3) che molto raramente può risultare in una carenza clinicamente significativa di vitamina B12 (ad esempio anemia megaloblastica).

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

**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 Jentaduetto associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

## Linagliptin

**Meccanismo d'azione** 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 simili 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

**Meccanismo d'azione** 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 gluconeogenesi 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 4 (livello medio basale di HbA1c 8,65%).

**Tabella 4:** Parametri glicemici alla visita finale (settimana 24 dello studio) per linagliptin e metformina, in monoterapia e in terapia di associazione, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico

	Placebo	Linagliptin 5 mg una volta al giorno <sup>1</sup>	Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno <sup>1</sup> + Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno <sup>1</sup> + Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno
<b>HbA1c (%)</b>						
Numero di pazienti	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valore basale (medio)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variazione rispetto al basale (media ponderata)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Differenza dal placebo (media ponderata) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Pazienti (n, %) che hanno ottenuto HbA1c < 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 emergenza	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Numero di pazienti	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valore basale (medio)	203	195	191	199	191	196
Variazione rispetto al basale (media ponderata)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenza dal placebo (media ponderata) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

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

Le riduzioni medie di HbA1c rispetto al basale sono risultate generalmente maggiori per i pazienti con valori basali di HbA1c più elevati. Gli effetti sui lipidi plasmatici sono stati generalmente neutri. La diminuzione del peso corporeo associato all'associazione di linagliptin e metformina è risultata simile a quella osservata con la sola metformina o con placebo; non ci sono stati cambiamenti rispetto al basale del peso corporeo dei pazienti in terapia con il solo linagliptin. L'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptin 2,5 mg più metformina due volte al giorno 1,4%). L'efficacia e la sicurezza di linagliptin 2,5 mg due volte al giorno verso 5 mg una volta al giorno in associazione a metformina in pazienti con insufficiente controllo glicemico durante la monoterapia con metformina sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane. Linagliptin 5 mg una volta al giorno e 2,5 mg due volte al giorno ha determinato riduzioni significative di HbA1c comparabili (CI: -0,07; 0,19) pari a -0,80% (dal valore basale di 7,98%) e -0,74% (dal valore basale di 7,96%) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi.

## Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina e sulfanilurea

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

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

**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 della terapia antidiabetica 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  $\geq 70$  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'Agenzia 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

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 principio attivo. 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<sub>0-72h</sub>. Non è atteso alcun effetto clinicamente rilevante

sui valori di  $C_{max}$  e  $T_{max}$ ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

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

**Compromissione renale** Allo stato stazionario, l'esposizione a linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con grave insufficienza renale era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale e, pertanto, la terapia con linagliptin può essere proseguita con la compressa contenente il singolo principio attivo alla stessa dose giornaliera di 5 mg se il trattamento con Jentaduetto viene interrotto per evidenza di compromissione renale.

**Compromissione epatica** In pazienti con compromissione della funzione epatica lieve, moderata e grave (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la  $C_{max}$  medie di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin.

**Indice di massa corporea (BMI)** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'indice di massa corporea non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con valori di BMI fino a 40 kg/m<sup>2</sup>.

**Sesso** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il sesso non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin.

**Anziani** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'età non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni, il paziente più anziano aveva 78 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani. Le concentrazioni di valle di linagliptin sono state misurate anche negli anziani (età  $\geq 70$  anni) con diabete di tipo 2 in uno studio di fase III della durata di 24 settimane. In tale studio, le concentrazioni di linagliptin erano comprese nell'intervallo di valori precedentemente osservati nei pazienti più giovani con diabete di tipo 2.

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

**Etnia** In un'analisi composita dei dati di farmacocinetica disponibili, che includono pazienti di origine caucasica, ispanica, africana e asiatica, l'etnia 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 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 ( $V_d$ ) medio è risultato variabile tra 63 e 276 l.

**Biotrasformazione** Metformina cloridrato viene escreta immo modificata 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.

**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<sub>0-t</sub>) 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 non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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 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.

**Blister** 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 polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in plastica e un rivestimento sigillante (foglio laminato di alluminio poliesterio) e gel di silice essiccante. Confezioni da 14, 60 e 180 compresse rivestite con film.

### 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

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

come monoterapia

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

come terapia di associazione

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

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

**Valutazione delle interazioni in vitro**

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

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

**Valutazione delle interazioni in vivo**

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

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

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

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

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

**Effetti di linagliptin su altri medicinali**

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

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

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

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

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

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

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

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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



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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

**Tabella 1**

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

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

### Reazioni avverse in base al regime di trattamento

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

\* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

**Biotrasformazione** A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>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:  $CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sierica}$  [ $\times 0,85$  per pazienti di sesso femminile], dove l'età è espressa in anni, il peso in kg e la creatinina sierica in mg/dl. Allo stato stazionario, l'esposizione di linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con grave insufficienza renale era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale.

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

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

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

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

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

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

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

#### Film di rivestimento

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

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

### Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -

28 compresse

Prezzo € 61,90

### Classe di rimborsabilità: A

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



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

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

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

**Jardiance 10 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

**Jardiance 25 mg compresse rivestite con film**

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

**Jardiance 10 mg compresse rivestite con film**

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

**Jardiance 25 mg compresse rivestite con film**

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

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

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

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Posologia**

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

**Popolazioni speciali**

**Compromissione renale**

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia glicemica di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con clearance della creatinina (CrCl, *creatinine clearance*)  $\geq 60$  ml/min. Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl  $< 60$  ml/min. Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno. La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

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

**Compromissione epatica**

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

**Anziani**

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

**Popolazione pediatrica**

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

**Modo di somministrazione**

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

**4.3 Controindicazioni**

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

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

**Generali**

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

**Chetoacidosi diabetica**

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

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

sospetta o è stata diagnosticata DKA.

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

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

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

**Compromissione renale**

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

**Monitoraggio della funzionalità renale**

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

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

**Danno epatico**

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

**Ematocrito elevato**

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

**Anziani**

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

**Rischio di deplezione volumica**

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

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

**Infezioni delle vie urinarie**

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

**Amputazioni a carico degli arti inferiori**

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

**Insufficienza cardiaca**

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

**Analisi delle urine**

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

**Lattosio**

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

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

**Interazioni farmacodinamiche**

**Diuretici**

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

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

#### Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

#### Interazioni farmacocinetiche

##### Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

##### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

#### Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

\* vedere paragrafo 4.4

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

##### Ipoglicemia

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

##### Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

##### Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

##### Minzione aumentata

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

##### Infezioni delle vie urinarie

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

##### Deplezione volumica

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

##### Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

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

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

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



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

#### Terapia

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

#### Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> IC 95%

<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

\*valore di p <0,0001

#### Terapia di associazione

##### Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

N	155	151	160
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>	7,7	24	30
<b>N</b>	165	165	168
<b>Peso corporeo (kg)</b>			
Valore basale (media)	78,1	77,97	78,93
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
<b>N</b>	165	165	168
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	125,7	126,5	126
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

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

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

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

<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

\* valore di p < 0,0001

#### In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

**Tabella 4:** Risultati di efficacia a 24 settimane che confrontano empagliflozin in associazione con metformina rispetto ai singoli componenti<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>3</sup> Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

<sup>4</sup> Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

\*p  $\leq$  0,0062 per HbA1c

#### Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

	In aggiunta a metformina e linagliptin 5 mg		
	Placebo <sup>5</sup>	Empagliflozin <sup>6</sup>	
		10 mg	25 mg
<b>N</b>	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
<b>N</b>	100	100	107
<b>Pazienti (%) con valore basale di HbA1c <math>\geq 7\%</math> che hanno raggiunto HbA1c <math>&lt; 7\%</math><sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
<b>N</b>	106	109	110
<b>Peso corporeo (kg)<sup>2</sup></b>			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
<b>N</b>	106	109	110
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variazione rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

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

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

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

<sup>4</sup> Il modello MMRM comprendeva pressione arteriosa sistolica basale e HbA1c basale come covariate lineari e eGFR basale, regione geografica, trattamento, visita e interazione visita per trattamento come effetti fissi.

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

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

\* Valore p < 0,0001

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

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

**Tabella 6:** Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glicemipiride come terapia aggiuntiva alla metformina<sup>1</sup>

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

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

<sup>2</sup> Fino a 4 mg di glicemipiride

<sup>3</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>4</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

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

\*\* valore di p < 0,0001

#### Aggiunta alla terapia con insulina

##### Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p = 0,0003

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

† valore di p = 0,0040

### Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

**Tabella 8** Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale con o senza metformina o una sulfanilurea<sup>3</sup>

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,0025

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

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

**Tabella 9** Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale<sup>3</sup>

	Placebo	eGFR da >60 a <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		eGFR da >30 a <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
		Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo
<b>N</b>	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Valore basale (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
<b>N</b>	89	94	91	178	175
<b>Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c &lt;7%<sup>2</sup></b>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
<b>N</b>	95	98	97	187	187
<b>Peso corporeo (kg)<sup>3</sup></b>					
Valore basale (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
<b>N</b>	95	98	97	187	187
<b>Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)<sup>3</sup></b>					
Valore basale (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Variazioni rispetto al valore basale <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Differenza rispetto al placebo <sup>1</sup> (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

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

\* p<0,0001

### Esito cardiovascolare

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

**Tabella 10** Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità<sup>3</sup>

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

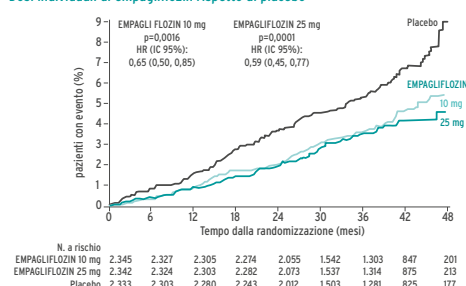
<sup>3</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>2</sup> Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

### Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



### Glicemia a digiuno

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,001

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento** La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore ( $t_{max}$  mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la  $C_{max}$  erano di 1.870 nmol.h 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 [<sup>14</sup>C]-empagliflozin a volontari sani, la diffusione nei globuli rossi era di circa il 37% e il legame con le proteine plasmatiche era dell'86%.

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

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

**Popolazioni speciali Compromissione renale** Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (eGFR <30 - <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nei pazienti con insufficienza renale o con patologia renale terminale (ESRD, end stage renal disease), l'AUC di empagliflozin è aumentata rispettivamente di circa il 18%, 20%, 66% e 48% rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni

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

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

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

#### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

#### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo €62,34

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

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

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

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

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

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

#### Popolazioni speciali

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

**Tabella 1:** Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

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

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

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

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

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

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

### 4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Empagliflozin

##### Interazioni farmacodinamiche

**Diuretici** Poiché contiene empagliflozin, Synjardy può aumentare l'effetto 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 secretagoghi dell'insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia quando usati in associazione con empagliflozin (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

##### Interazioni farmacocinetiche

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

##### Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

#### Metformina

##### Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

**Tabella 2** Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

<sup>1</sup> Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

<sup>2</sup> Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

<sup>3</sup> Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

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

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

<sup>c</sup> Derivato dall'esperienza dopo l'immissione in commercio

<sup>d</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

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

#### Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

**Empagliflozin** Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC<sub>50</sub> di 1,3 nmol), competitivo e selettivo di SGLT2. Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5.000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è espresso abbondantemente a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio. Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glucosico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento dell'escrezione di glucosio nelle urine. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria di glucosio è aumentata immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin ed è continuata per un intervallo di somministrazione di 24 ore. L'aumentata escrezione urinaria del glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa con empagliflozin 25 mg. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2. Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker surrogati della funzionalità delle cellule beta, compreso il modello HOMA-β (Homeostasis Model Assessment, HOMA-β). Inoltre, l'escrezione urinaria di glucosio determina una perdita di calorie, associata a perdita di grasso corporeo e riduzione del peso. La glicosuria osservata con empagliflozin è accompagnata da lieve diuresi, che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa. La glicosuria, la natriuresi e la diuresi osmotica osservate con empagliflozin potrebbero contribuire al miglioramento degli esiti cardiovascolari.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>1</sup> media aggiustata in base al valore basale

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

<sup>3</sup> Somministrato in due dosi giornaliere egualmente suddivise quando somministrato insieme a metformina

<sup>4</sup> Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

<sup>5</sup> p ≤ 0,0062 per HbA1c

**Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

<sup>2</sup> Fino a 4 mg di glicemipiride

<sup>3</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>4</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

<sup>5</sup> LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (censored)

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

\*\* valore di p <0,0001

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> Media aggiustata per il valore basale

<sup>4</sup> Non valutato per la significatività statistica come parte di una procedura di analisi confermativa sequenziale

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

\* valore di p ≤0,0005

\*\* valore di p <0,005

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



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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,025

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

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

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

**Tabella 9:** Effetto del trattamento per l'endpoint primario composto, le sue componenti e la mortalità<sup>a</sup>

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

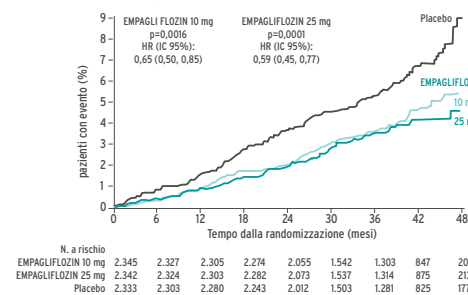
<sup>a</sup> Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

<sup>b</sup> Dosi raggruppate (pooled) di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (Full Analysis Set)

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

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

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

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

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

\* valore di p < 0,0001

\*\* valore di p < 0,001

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

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

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

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

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

**Empagliflozin Assorbimento** La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore ( $t_{max}$  mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito, le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la  $C_{max}$  erano di 1.870 nmol.h e 259 nmol/L con empagliflozin 10 mg e di 4.740 nmol.h e 687 nmol/L con empagliflozin 25 mg una volta al giorno. L'esposizione sistemica a empagliflozin è aumentata in modo proporzionale alla dose. I parametri farmacocinetici relativi alla singola dose e allo stato stazionario di empagliflozin sono risultati simili, suggerendo una farmacocinetica lineare in funzione del tempo. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di empagliflozin tra volontari sani e pazienti con diabete di tipo 2. La farmacocinetica di empagliflozin 5 mg due volte al giorno e di empagliflozin 10 mg una volta al giorno sono state confrontate in soggetti sani. L'esposizione complessiva (AUC<sub>0-24</sub>) a empagliflozin in un periodo di 24 ore con empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno era simile a empagliflozin 10 mg somministrato una volta al giorno. Come previsto, empagliflozin 5 mg somministrato due volte al giorno rispetto a empagliflozin 10 mg una volta al giorno ha determinato una  $C_{max}$  inferiore e concentrazioni plasmatiche minime più elevate ( $C_{min}$ ). La somministrazione di empagliflozin 25 mg dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di calorie e di grassi ha determinato un'esposizione leggermente inferiore; l'AUC è diminuita di circa il 16% e la  $C_{max}$  è diminuita di circa il 37% rispetto alla condizione di digiuno. L'effetto del cibo osservato sulla farmacocinetica di empagliflozin non è stato considerato clinicamente rilevante; pertanto empagliflozin può essere somministrato con o senza cibo. Sono stati ottenuti risultati simili quando le compresse di Synjardy (associazione empagliflozin/metformina) sono state somministrate con pasti ad elevato contenuto di calorie e di grassi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Popolazioni speciali Popolazione pediatrica** Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani. Studio a dose multipla: dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) e l'esposizione sistemica (AUC<sub>0-24</sub>) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40% rispetto ad adulti diabetici che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Poiché la dose è titolata individualmente in base al controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

**12,5 mg/1000 mg compresse rivestite con film, 56 compresse**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri

ospedalieri o di specialisti -internista, endocrinologo, geriatra (RRL)

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

**Classe di rimborsabilità A**

Prezzo € 59,22



# Il DPP-4i per un viaggio più semplice.



Depositato presso AIFA in data 28/10/2016 - Distribuito con RCP

 **Jentaducto**<sup>®</sup>  
(linagliptin/metformina HCl)

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

**Start simple.**

**Stay simple.**



**Jardiance®**   
(empagliflozin)

**Synjardy®**   
(empagliflozin/  
metformin HCl)

Nel trattamento del diabete di tipo 2  
**PROTEGGI PIÙ VITE  
DALLA MORTE  
CARDIOVASCOLARE<sup>1, 2</sup>**

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

Depositato presso AIFA in data 21/04/2017

Divulgato con RCP

Bibliografia:

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

**AGGIORNAMENTO  
RCP<sup>1, 2</sup>**