

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno V - N. 3, 2016
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

5 Inibitori di SGLT2 e nefropatia diabetica

Paola Fioretto

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

13 Una minaccia nascosta durante il sonno di pazienti ad alto rischio cardiovascolare: la sindrome delle apnee notturne

Angelo Cignarelli

Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention
Lee CH et al. *Circulation* 2016; 133(21): 2008-2017

15 I marcatori epigenetici specifici possono aiutare a predire il diabete tipo 2 in donne con progresso diabete gestazionale

Patrizia Di Fulvio

Epigenetic Markers to Predict Conversion From Gestational Diabetes to Type 2 Diabetes
Agnes A et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2396-2404

17 Un cambiamento del metabolismo energetico può spiegare gli effetti benefici osservati nello studio EMPA-REG?

Ilaria Dicembrini

Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REGb OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis
Mudaliar S et al. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1115-1122.

19 La protezione CV nell'EMPA-REG OUTCOME: l'ipotesi dei "geni risparmiatori"

Ilaria Malandrucchio

CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis
Ferrannini E et al. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1108-1114.

21 L'inibizione della proteasi Catepsina S previene la nefropatia e la retinopatia diabetica

Teresa Vanessa Fiorentino

Cathepsin S Cleavage of Protease-Activated Receptor-2 on Endothelial Cells Promotes Microvascular Diabetes Complications.
Kumar Vr S et al. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1635-1649

Beyond Glycemia

Anno V - N. 3, 2016
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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

Direttore Responsabile Mauro Rissa

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

Board Specialisti Luigi Laviola
Giuseppe Paolisso

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Tiratura 4.000 copie

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



EDITORIALE

Cari Lettori,

In questo nuovo numero della rivista, viene dedicato molto spazio alle complicanze del diabete di tipo 2 e alle nuove possibilità di trattamento disponibili per gestirle in modo sempre più efficace. I contributi di Ilaria Dicembrini e di Ilaria Malandrucco riassumono infatti due interessanti ipotesi relative al meccanismo con il quale Empaglifozin, un farmaco della classe degli inibitori di SGLT-2, esercita effetti protettivi a livello cardiovascolare. Anche il leading article della professoressa Fioretto è dedicato agli inibitori di SGLT-2 ed in particolare alla discussione degli effetti protettivi esercitati da questa classe di farmaci sulla funzionalità renale. La professoressa Fioretto, esperta di nefropatia diabetica, sottolinea come gli approcci al trattamento di tale patologia utilizzati fino ad oggi siano solo parzialmente risolutivi e evidenzia come i risultati dei trials condotti con inibitori di SGLT-2 suggeriscano che questa classe di farmaci possa esercitare un diretto effetto protettivo sulla funzionalità renale e possa quindi rappre-

sentare un importante strumento per prevenire la progressione del danno renale in soggetti con diabete di tipo 2.

L'articolo commentato dalla dr.ssa Fiorentino prende invece in considerazione i meccanismi patogenetici alla base della nefropatia e di un'altra complicanza microvascolare, la retinopatia, identificando un nuovo possibile bersaglio terapeutico per il trattamento di queste patologie. Patrizia Di Fulvio riassume invece i risultati di uno studio che dimostra come le modificazioni epigenetiche del DNA possano fornire informazioni utili per determinare l'effettivo rischio di sviluppare diabete di tipo 2 in donne con pregresso diabete gestazionale. Il contributo di Angelo Cignarelli, infine, sottolinea l'importanza della valutazione della presenza di apnee ostruttive del sonno quale predittore indipendente di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti sottoposti a angioplastica coronarica percutanea (PCI)

Buona lettura!

Il Board Scientifico

Inibitori di SGLT2 e nefropatia diabetica

Paola Fioretto

Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Il diabete è la più frequente causa di insufficienza renale terminale negli Stati Uniti; attualmente circa il 50% dei pazienti che iniziano terapia sostitutiva è affetto da diabete (oltre l'80% diabete di tipo 2) (1). In Europa, l'incidenza ha raggiunto nel 2002 il 39% in Finlandia e il 34% in Austria (2). In Italia, il 16% dei pazienti che hanno iniziato terapia sostitutiva renale nel periodo 2000-2002 sono risultati affetti da diabete (3). Inoltre, in tutti i paesi industrializzati, la prevalenza dell'insufficienza renale terminale è in crescita, soprattutto per la quota attribuibile alla nefropatia diabetica.

Il rischio di nefropatia e la progressione verso l'insufficienza renale terminale sono simili nel diabete tipo 1 e nel tipo 2. La nefropatia diabetica comporta una netta riduzione della aspettativa di vita dovuta in gran parte ad un eccesso di rischio cardiovascolare già prima della comparsa di insufficienza renale, sebbene tale riduzione diventi drammatica nei pazienti con insufficienza renale terminale. La speranza di vita è infatti superiore a 5 anni soltanto nel 20-40% dei casi; nel diabete tipo 2 la sopravvivenza a 5 anni (<10% in alcuni studi) è peggiore di quella dei diabetici di tipo 1 (35-50%) (2). L'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica possono essere prevenute e rallentate da varie misure di intervento, la cui efficacia risulta più elevata se iniziate negli stadi più precoci della complicanza. A tal fine risulta estremamente rilevante l'identificazione precoce dei pazienti ad elevato rischio di sviluppare nefropatia diabetica.

La nefropatia diabetica comprende un insieme di manifestazioni cliniche e morfologiche caratteristiche, direttamente associate alle alterazioni metaboliche del diabete e sottese da un verosimile background genetico (2). Clinicamente la nefropatia diabetica è definita, nella sua fase conclamata, dalla presenza di proteinuria persistente, cioè escrezione urinaria di albumina (AER) >500 mg/24 ore, o di macroalbuminuria. La proteinuria si associa a progressivo declino del filtrato glomerulare (GFR), ipertensione arteriosa, retinopatia diabetica ed aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare.

I fattori di rischio comprendono l'iperglicemia, l'ipertensione, la dislipidemia, il fumo, l'obesità, così come l'etnia, la predisposizione familiare e fattori genetici. La prevenzione e terapia della nefropatia si avvalgono di una serie di presidi, che comprendono lo stretto controllo glicemico, pressorio e lipidico, interventi atti a controllare le alterazioni idro-elettrolitiche, acido-base, del metabolismo fosfo-calcico e della crasi ematica legate al declino della funzione renale, la terapia sostitutiva renale e altre misure ancora. L'indicazione per ciascuno di tali presidi così come la loro efficacia varia a seconda dello stadio della malattia. Numerosi trial clinici hanno dimostrato che gli interventi istituiti nelle fasi precoci, soprattutto in prevenzione primaria, sono più efficaci (3-6); quando la nefropatia è conclamata è solo possibile rallentare la progressione verso l'insufficienza renale terminale (7-9). Studi di intervento hanno chiaramente dimostrato il ruolo cruciale del controllo glicemico nel prevenire sia lo sviluppo che la progressione della nefropatia diabetica (3-6). I risultati del follow-up a lungo termine dello studio ADVANCE hanno recentemente dimostrato che il controllo glicemico ottimale non soltanto riduce lo sviluppo di nefropatia, ma anche la progressione verso l'ESRD (6). I trial clinici che hanno utilizzato bloccanti il RAS in prevenzione primaria hanno fornito risultati contrastanti. I trattamenti attualmente usati per prevenire la nefropatia diabetica (ND) e rallentarne la progressione, basati sul controllo glicemico e pressorio e l'impegno del blocco del RAS, sono solo parzialmente efficaci e il rischio residuo di sviluppare ESRD è ancora elevato (10). Da qui la necessità di nuovi approcci terapeutici in grado, in associazione con le attuali terapie, di ridurre il rischio residuo. Fra i più recenti farmaci ipoglicemizzanti, gli inibitori di SGLT2 hanno potenziali effetti nefroprotettivi sia attraverso il miglioramento del controllo glicemico, che attraverso meccanismi glucosio-indipendenti, come la riduzione dei valori pressori, del peso corporeo, dei livelli di acido urico e, probabilmente, effetti diretti a livello renale. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che gli inibitori di SGLT2 hanno importanti effetti emodinamici renali,

soprattutto una riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare (11), ed effetti inibitori dei processi di infiammazione e fibrosi a livello delle cellule del tubulo prossimale glucosio-indotti (12).

SGLT2 è localizzato a livello del segmento S1 del tubulo prossimale ed è responsabile del 90% del riassorbimento del glucosio filtrato a livello renale. Nel diabete di tipo 2, come conseguenza dell'aumentata quantità di glucosio filtrato a livello glomerulare, c'è un aumentata espressione di SGLT2 ed un aumentato riassorbimento di glucosio a livello tubulare. Questo meccanismo 'maladattativo' contribuisce al mantenimento dell'iperglicemia (13,14). L'inibizione di SGLT2 causa un aumento della glicosuria, con riduzione dei valori glicemici a digiuno e post-prandiali, senza stimolare la secrezione insulinica, e conseguentemente senza aumentare il rischio di ipoglicemia. I principali effetti non-glicemici comprendono la riduzione dei valori pressori, la perdita di peso e la riduzione dei livelli di acido urico. Sulla base del meccanismo d'azione, l'effetto ipoglicemizzante degli inibitori di SGLT2 dipende dai livelli plasmatici del glucosio e dalla funzione renale (15,16). Ne consegue che nei pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 30-60 ml/min/1.73 m²) l'efficacia ipoglicemizzante è inferiore e l'utilizzo limitato (17). Numerose review hanno recentemente discusso i potenziali effetti nefroprotettivi degli inibitori di SGLT2, discutendo anche i numerosi studi che hanno osservato importanti effetti protettivi a livello di struttura e funzione renale (11,12, 17-20).

Nel presente articolo verranno discussi soltanto i risultati di studi condotti nell'uomo.

INIBITORI DI SGLT2 E IPERFILTRAZIONE GLOMERULARE

Negli anni 80 Brenner e i suoi allievi (21) condussero studi di grande rilevanza che dimostrarono che, in modelli sperimentali, l'iperfiltrazione glomerulare e l'ipertensione glomerulare ad essa associata è un meccanismo fisiopatologico responsabile dello sviluppo e progressione delle malattie renali croniche, indipendentemente dalla causa del danno renale. L'ipotesi emodinamica ha fornito un'importante base per lo sviluppo di approcci terapeutici finalizzati al rallentare la progressione delle malattie renali croniche. Il concetto che l'iperfiltrazione glomerulare sia una conseguenza compensatoria maladattativa del danno glomerulare ha fatto sì che l'iperfiltrazione glomerulare venga considerata come un potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di nefropatia diabetica. Numerosi studi hanno analizzato il valore prognostico dell'iperfiltrazione glomerulare nei confronti dello sviluppo delle manifestazioni precoci della nefropatia diabetica, con risultati contrastanti (22-24). Infatti, mentre alcuni studi hanno dimostrato che i pazienti con iperfiltrazione hanno un rischio più elevato di sviluppare microalbuminuria o di avere una perdita di GFR, altri non hanno confermato queste osservazioni. Questo, in parte, può essere dovuto al fatto che esiste una stretta correlazione fra GFR e controllo glicemico, e questo rende difficile separare le influenze della glicemia e

dell'iperfiltrazione sullo sviluppo della nefropatia diabetica. (22-24) I due principali meccanismi fisiopatologici che causano l'iperfiltrazione glomerulare nel diabete sono anomalie emodinamiche conseguenti ad attivazione neuroormonale e fattori tubulari. L'ipotesi emodinamica/neuroormonale si basa su modificazioni del tono dell'arteriola afferente ed efferente del glomerulo, principalmente dovute all'attivazione del RAAS, con conseguente iperfiltrazione glomerulare.

L'ipotesi tubulare è basata sull'osservazione che nel diabete l'iperglicemia causa un aumento del carico di glucosio filtrato al tubulo prossimale. Questo causa un'iperattivazione di SGLT2 e SGLT1 con conseguente aumento del riassorbimento tubulare di glucosio e di sodio ed attivazione, a valle, del feedback tubulo-glomerulare (25-28). L'aumento del riassorbimento prossimale di sodio porta ad una riduzione della quantità di sodio che giunge alla macula densa e ad un ridotto trasporto di sodio nelle cellule della macula densa. Ne consegue una ridotta produzione di adenosina, che è un potente vasocostrittore; questa riduzione nella produzione di adenosina causa la vasodilatazione dell'arteriola afferente e quindi l'iperfiltrazione glomerulare (29) (Fig 1).

Alterazione del feedback tubulo-glomerulare sono state descritte in modelli sperimentali di malattia diabetica (25, 26, 30) ed eleganti studi di micropuntura hanno dimostrato i meccanismi coinvolti nell'ipotesi tubulare (30). L'aumento del riassorbimento del sodio a livello del tubulo prossimale, con conseguente riduzione nella concentrazione nel tubulo distale, è stato dimostrato anche in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 (27,28). Studi in modelli sperimentali hanno dimostrato che l'aumentato riassorbimento di glucosio nel tubulo prossimale è ascrivibile ad un'aumentata espressione genica di SGLT2 (13). Anche nelle cellule tubulari umane coltivate dalle urine di pazienti con diabete di tipo 2 c'è un'aumentata espressione di SGLT2 rispetto a quelle di soggetti non diabetici (14). Pertanto l'inibizione di SGLT2 dovrebbe portare ad un'aumentata quantità di sodio che giunge alla macula densa, ad un'aumentata produzione di adenosina con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente e riduzione del flusso plasmatico renale e del GFR.

Sulla base di questa interessante teoria, e degli incoraggianti risultati ottenuti nei modelli sperimentali, è stato condotto uno studio per valutare gli effetti di un inibitore di SGLT2, empagliflozin, sull'emodinamica renale in pazienti con diabete di tipo 1, normotesi, senza complicanze croniche e con GFR >60 ml/min (31). Ai basali 27 pazienti presentavano iperfiltrazione glomerulare (>135 ml/min/1.73 m²) e 13 avevano un GFR normale. Dopo 8 settimane di trattamento con empagliflozin (in aggiunta all'insulina), nei pazienti con iperfiltrazione glomerulare si è osservata una riduzione del GFR da 172±23 a 139±25 ml/min/1.73 m², mentre nei pazienti con normale GFR non vi erano variazioni significative (31,32). In associazione a questa riduzione del GFR del 20% vi era una riduzione del flusso plasmatico renale ed un aumento delle resistenze vasco-

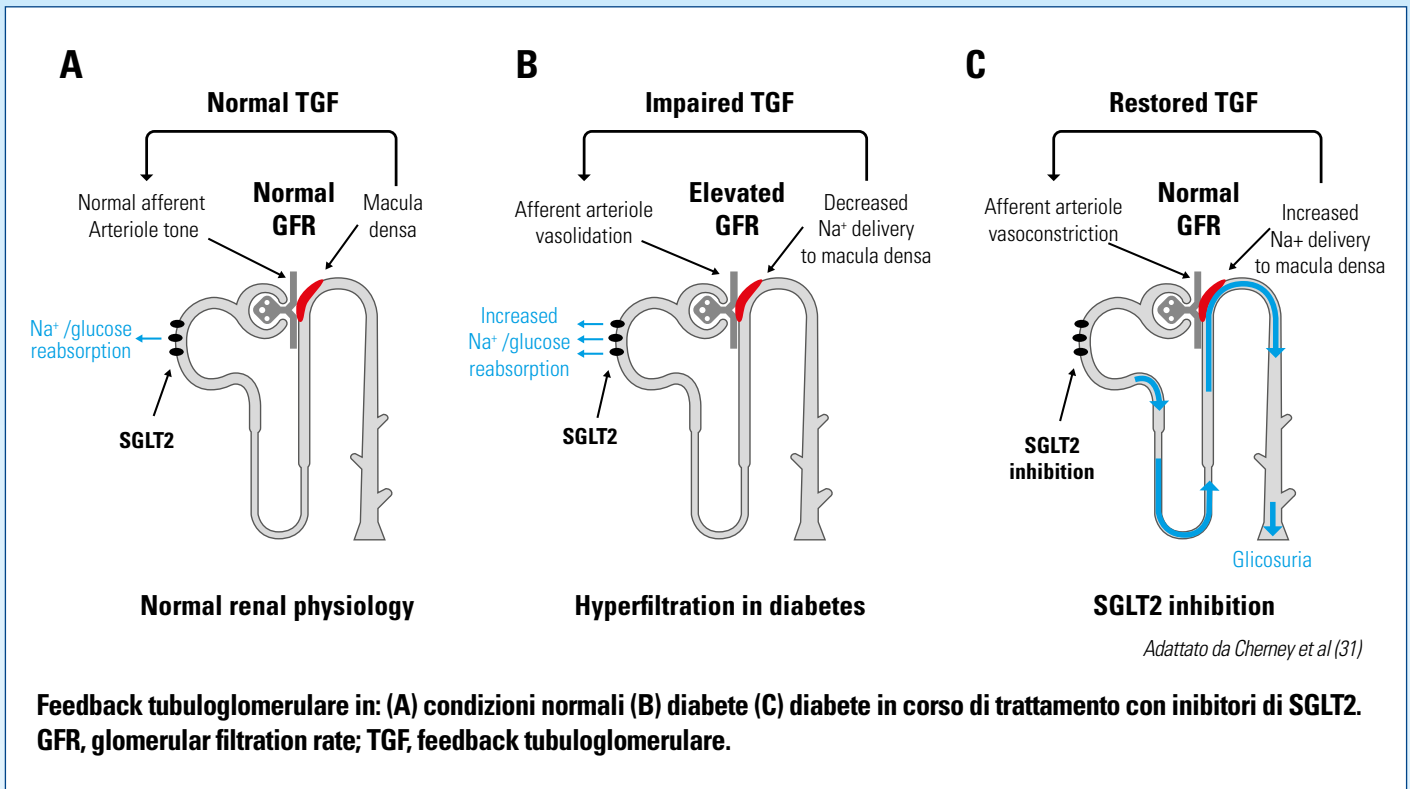


Figura 1

lari renali, presumibilmente dovuti a vasocostrizione dell'arteriola afferente (31,32). La riduzione di GFR durante il trattamento con empagliflozin non era mediato dal RAAS, dal momento che vi era un aumento sia dell'angiotensina II che dell'aldosterone, conseguenti all'azione diuretica. Questa importante riduzione del GFR è analoga a quanto osservato in pazienti con iperfiltrazione trattati con ACE inibitori. Se questa correzione dell'iperfiltrazione glomerulare si traduca nel lungo termine in nefroprotezione rimane un quesito aperto.

INIBITORI DI SGLT2 E FUNZIONE RENALE

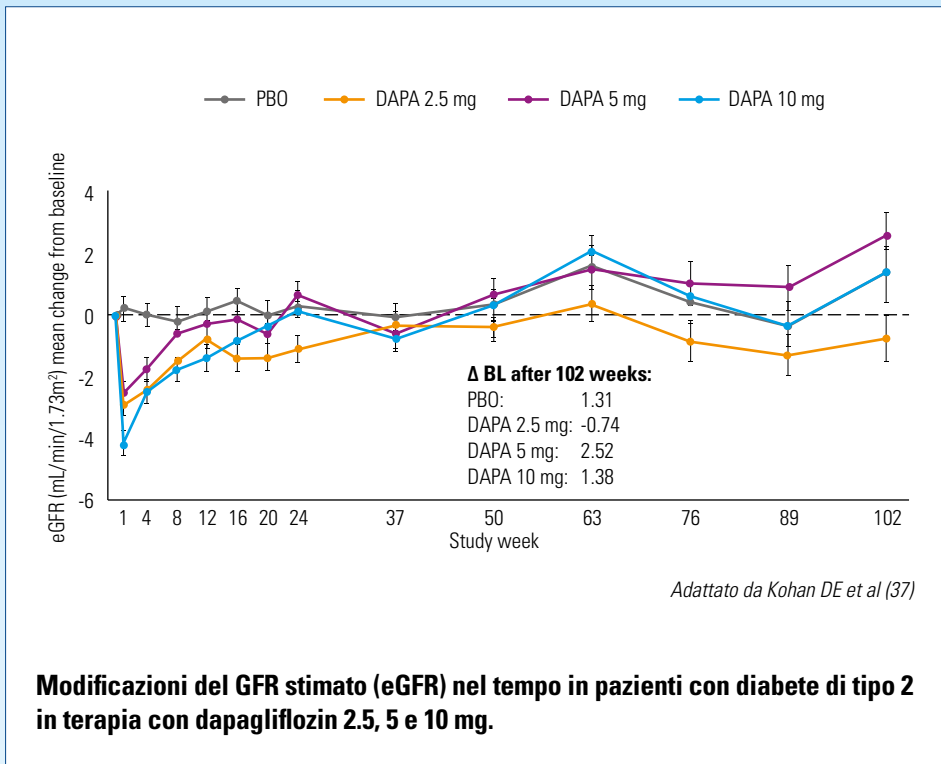
Le modificazioni di GFR in corso di terapia con SGLT2 inibitori sono simili nei pazienti con normale funzione renale e in quelli con insufficienza renale. Vi è un rapido declino del GFR durante la prima settimana di terapia, seguito da un progressivo aumento, che è più rapido ed evidente nei pazienti con normale funzione renale basale. Gli studi condotti in pazienti con insufficienza renale moderata dimostrano un iniziale riduzione del GFR con una tendenza all'aumento nelle settimane successive. Questo andamento è sovrapponibile negli studi condotti con dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin (33-35). In uno studio in cui pazienti con normale funzionalità renale venivano randomizzati a canagliflozin o glicemipiride in aggiunta a metformina, si osservava un rapido declino del GFR seguito da

un progressivo aumento nei pazienti trattati con canagliflozin. Al contrario, nei pazienti trattati con glicemipiride si assisteva ad un progressivo declino del GFR (36). In un'analisi di 12 trial clinici con dapagliflozin e una durata da 24 a 102 settimane si osservava una iniziale e transitoria riduzione del GFR a una settimana, con un ritorno ai valori basali nelle settimane successive (37) (Fig 2).

INIBITORI DI SGLT2 E ALBUMINURIA

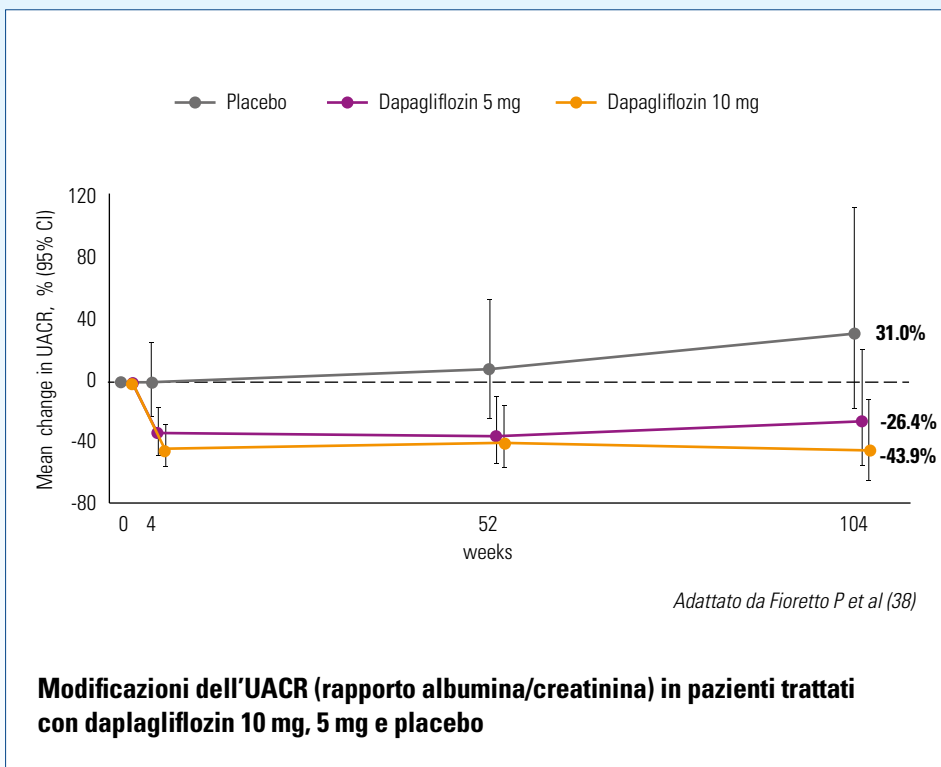
Oltre ad influenzare il GFR, gli inibitori di SGLT2 hanno un effetto sull'albuminuria.

In pazienti con insufficienza renale moderata e microalbuminuria o macroalbuminuria al basale abbiamo recentemente dimostrato che il trattamento con dapagliflozin riduceva l'albuminuria di circa il 40% dopo una settimana (38). Questa riduzione veniva mantenuta durante le 102 settimane di trattamento, e alla fine dello studio i pazienti in terapia con dapagliflozin 10 mg presentavano una riduzione di albuminuria del 57.2% rispetto al placebo. Dopo correzione per le riduzioni in HbA1c, pressione arteriosa, peso corporeo e GFR i risultati sulla riduzione dell'albuminuria rimanevano invariati; questi risultati suggeriscono un effetto renale diretto e indipendente (38) (Fig. 3). Alla fine dello studio un numero maggiore di pazienti regrediva ad una categoria di albuminuria inferiore nel gruppo in terapia con dapagliflozin. Dati analoghi sono



Modificazioni del GFR stimato (eGFR) nel tempo in pazienti con diabete di tipo 2 in terapia con dapagliflozin 2.5, 5 e 10 mg.

Figura 2



Modificazioni dell'UACR (rapporto albumina/creatinina) in pazienti trattati con dapagliflozin 10 mg, 5 mg e placebo

Figura 3

stati riportati con canagliflozin in pazienti con insufficienza renale moderata: l'albuminuria diminuiva del 21% e del 30% con canagliflozin 100 mg e 300 mg a 52 settimane di trattamento. Infine in uno studio condotto in pazienti con analogo funzione renale con empagliflozin, un numero minore di pazienti passava ad una categoria di albuminuria superiore (14.2%) rispetto a placebo (33.6%) e un numero maggiore di pazienti regrediva ad una categoria inferiore (60% con empagliflozin rispetto a 30% con placebo) (35). Infine una recente analisi di pazienti con microalbuminuria e macroalbuminuria partecipanti a più trial clinici con empagliflozin, ha dimostrato una significativa riduzione dell'albuminuria (del 40-50%), in larga parte indipendente dalle riduzioni in HbA1c, pressione arteriosa, peso corporeo e GFR (39).

Complessivamente tutti questi studi dimostrano una significativa riduzione dell'albuminuria in corso di terapia con inibitori di SGLT2. In considerazione del fatto che l'albuminuria è un importante manifestazione della nefropatia diabetica e un importante predittore di progressione, questi dati sono a sostegno di un'azione nefroprotettiva degli inibitori di SGLT2.

LO STUDIO EMPAREG OUTCOME: DATI RENALI

Recentemente sono stati pubblicati i dati renali dello studio EMPA-REG OUTCOME, uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, di lunga durata, che ha coinvolto oltre 7.000 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari.

Lo studio ha valutato l'effetto di Empagliflozin (10 mg oppure 25 mg una volta al giorno) aggiunto alla terapia standard rispetto al placebo aggiunto alla terapia standard. Lo standard di cura era costituito da farmaci ipoglicemizzanti e farmaci cardiovascolari (tra cui farmaci per la pressione arteriosa e farmaci per il colesterolo).

Nel corso di un periodo mediano di 3.1 anni, Empagliflozin ha ridotto in modo si-

gnificativo il rischio di morte cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale o ictus non-fatale del 14% rispetto al placebo. Il rischio di morte cardiovascolare è stato ridotto del 38% e quello dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35% (40). EMPA-REG OUTCOME ha più recentemente valutato gli effetti di empagliflozin su outcome renali pre-specificati quali:

1. sviluppo o progressione di DKD (malattia renale diabetica cioè la combinazione di progressione a macroalbuminuria, raddoppio della creatinina sierica, inizio del trattamento sostitutivo, morte da causa renale);
2. outcome 1 + morte per cause cardiovascolari;
3. le singole componenti di outcome 1; infine,
4. l'incidenza di albuminuria nei pazienti con A/C basale <30 mg/g (41).

Fra i 7020 pazienti seguiti per un follow-up di 3.1 anni sono stati registrati 577 eventi microvascolari in 4132 pazienti (14.0%) trattati con empagliflozin e 424 eventi in 2068 pazienti (20.5%) del gruppo placebo (-38%, $p < 0.001$). A tale riduzione degli eventi microvascolari hanno contribuito soltanto gli eventi renali: 1. incidenza o progressione di DKD: 525 su 4124 (12.7%) in empagliflozin vs 388 su 2061 (18.8%) in placebo (-39%, $p < 0.001$) (Fig 4); 2. incidenza o progressione di DKD + morte per cause cardiovascolari: 675 su 4170 (16.2%) vs 497 su 2102 (23.6%; -39%, $p < 0.001$); 3. riduzione di ciascuna delle singole componenti dell'outcome composito: progressione a macroalbuminuria 459/4091 (11.2%) vs 330/2033 (16.2%; -38%, $p < 0.001$); raddoppio della creatinina e eGFR ≤ 45 ml/min/1.73m² 70/4645 (1.5%) vs 60/2323 (2.6%; -44%, $p < 0.001$) (Fig 5); inizio del trattamento sostitutivo 13/4687 (0.3%) vs 14/2323 (0.6%; -55%, $p = 0.04$); raddoppio della creatinina + trattamento sostitutivo + morte per causa renale: 81/4645 (1.7%) vs 71/2323 (3.1%; -46%, $p < 0.001$). Nessuna differenza tra trattamenti è stata invece registrata nell'incidenza di albu-

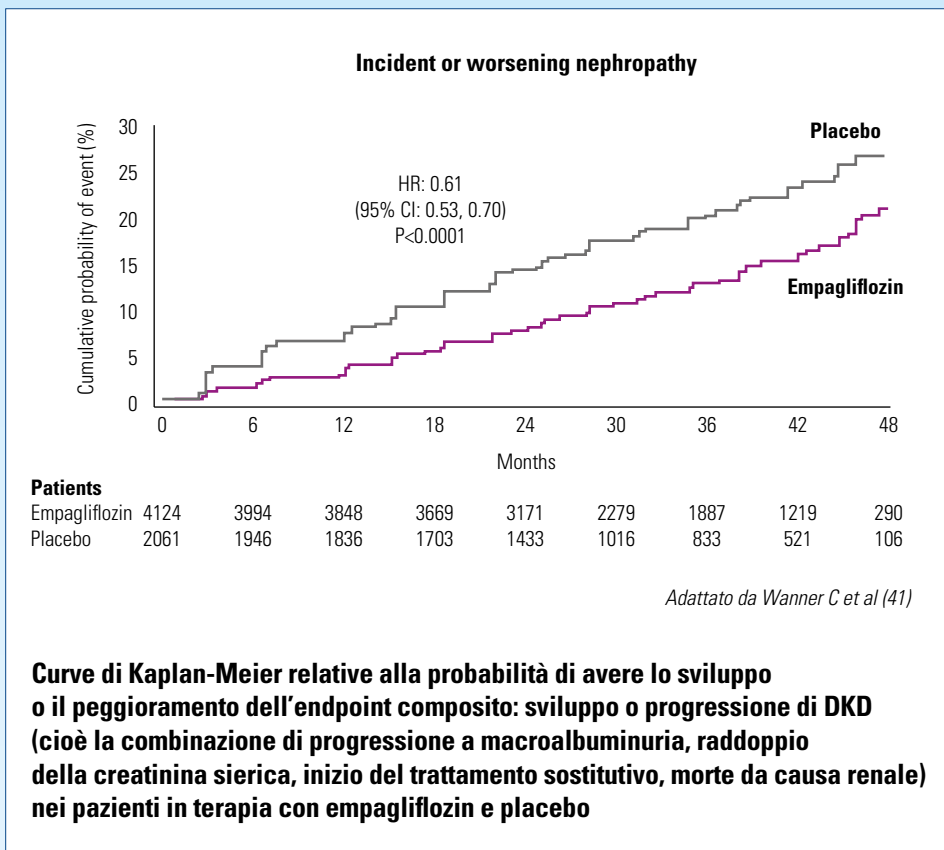


Figura 4

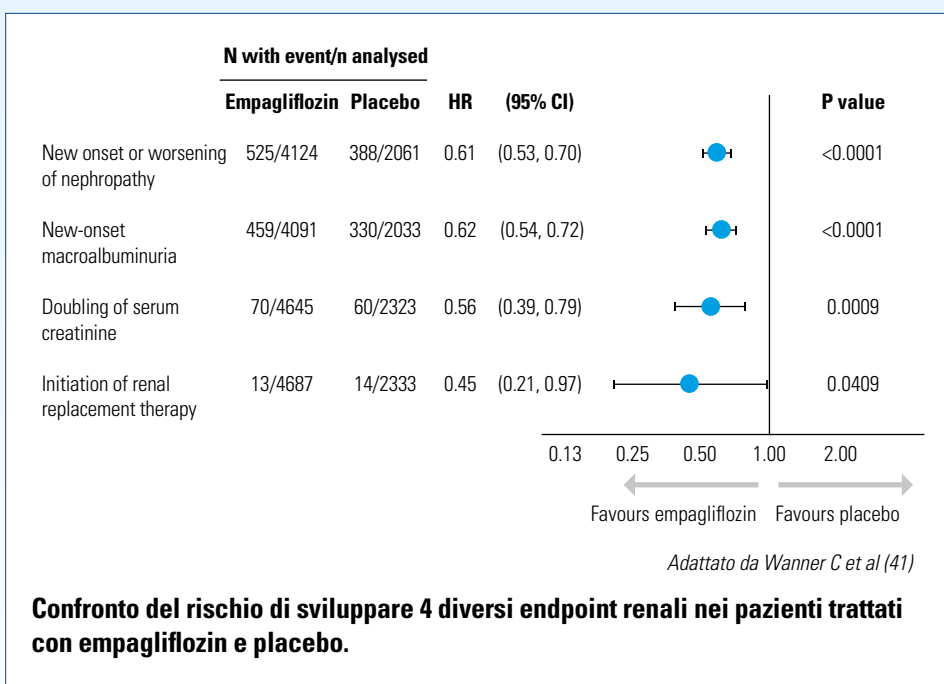


Figura 5

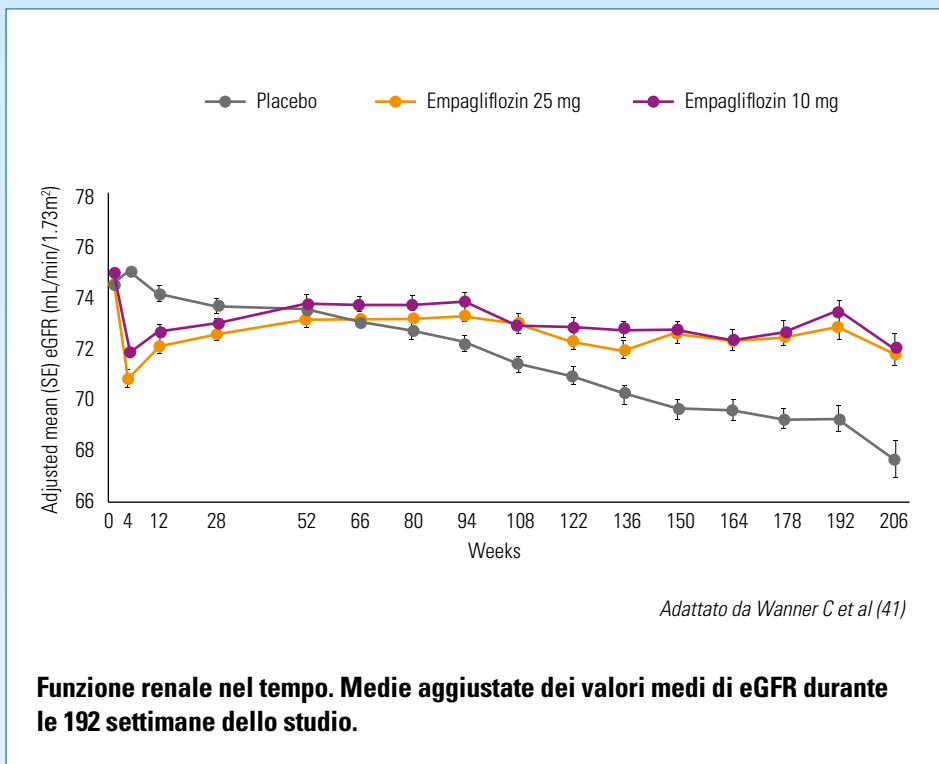


Figura 6

minuria (51.5% vs 51.2%, $p=0.25$). Il 25.5% dei pazienti reclutati aveva $eGFR \leq 60$ ml/min/1.73m², l'11.0% aveva macroalbuminuria. L'andamento dell'eGFR nel tempo è illustrato nella Figura 6. Nei pazienti con $eGFR \leq 60$ ml/min/1.73m² e/o macroalbuminuria sono stati ottenuti risultati simili su: 1. incidenza e progressione di DKD: 207/998 (20.7%) vs 161/507 (31.8%; -42%, $p<0.001$); 2. incidenza o progressione di DKD + morte per cause cardiovascolari: 290/1039 (27.9%) vs 213/539 (39.5%; -36%, $p<0.001$). Nei soggetti trattati con empagliflozin, nelle prime 4 settimane, l'eGFR (CKD-EPI) si riduceva sensibilmente per poi stabilizzarsi con un declino annuale pari a 0.19 ± 0.11 ml/min/1.73m², mentre nei soggetti del gruppo placebo l'eGFR si riduceva progressivamente di 1.67 ± 0.13 ml/min/1.73 m² ($p<0.001$); alla sospensione del farmaco, la riduzione iniziale dell'eGFR nei trattati con empagliflozin è risultata in larga parte reversibile anche dopo un trattamento di lunga durata. Un pattern simile nell'andamento dell'eGFR è stato descritto nei soggetti con

eGFR basale >60 ed in quelli con eGFR basale ≤ 59 ml/min/1.73m².

In conclusione, i risultati di questo importantissimo studio hanno dimostrato che nei pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, il trattamento con empagliflozin in add-on alla terapia standard riduce del 39% il rischio di sviluppo e progressione di DKD. In particolare, i pazienti trattati con empagliflozin hanno un rischio più basso di progressione verso la macroalbuminuria, ma anche una incidenza più bassa di raddoppio della creatinina sierica e di inizio della terapia renale sostitutiva rispetto al gruppo placebo.

Analogamente a quanto osservato per gli outcome cardiovascolari, le curve di Kaplan-Meier cominciano a separarsi precocemente, già dopo alcuni mesi di terapia. Gli inibitori di SGLT2 sono noti per ridurre glicemia, pressione arteriosa e peso corporeo. Gli effetti di protezione renale esercitati dagli inibitori di SGLT2 non sono solo il risultato della riduzione della pressione sistemica, ma anche dell'attiva-

zione del feedback tubuloglomerulare determinato dalla aumentata disponibilità di sodio a livello della macula densa con conseguente vasocostrizione della arteriola afferente (gli inibitori del RAAS, in maniera complementare, dilatano l'arteriola efferente) (31). Entrambi i meccanismi riducono la pressione intraglomerulare e l'iperfiltrazione. Effetti favorevoli possono derivare dalla riduzione della stiffness arteriosa, delle resistenze vascolari, dei livelli di acido urico, del volume plasmatico, ma anche dalla attivazione di sistemi neuro-ormonali sistemici e renali o dal miglioramento dell'efficienza energetica a livello renale (42).

Le evidenze sugli outcome renali mostrate da empagliflozin nello studio EMPA-REG OUTCOME risultano incoraggianti. Attendiamo i risultati dei trial ancora in corso per chiarire se anche gli altri inibitori di SGLT2, oltre ai noti effetti sul controllo glicemico e pressorio e sul peso corporeo, siano efficaci nel prevenire e nel rallentare la progressione della nefropatia.

BIBLIOGRAFIA

1. USRD System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
2. Parving H-H, Mauer M, Fioretto P, Rossing P, Ritz E. Diabetic nephropathy. (2012). In: Brenner & Rector's The Kidney, 9th Ed. p. 1411-1454, Philadelphia: Brenner BM (Ed). Elsevier, Saunders, Inc.,
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes mellitus on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993, 329: 977-986
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose 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.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560-72
6. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014, 371: 1392-406.
7. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993, 329: 1456-1462
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345: 851-860
9. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, 345: 861-869
10. Fioretto P, Dodson P, M, Ziegler D, Rosenson RS. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol*, 6: 19-25, 2010.
11. Skrtic M, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Current Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24: 96-103.
12. Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C, Mather A. Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013; 22: 113-119
13. Freitas HS, Anhe GF, Melo KF, et al. Na(fl)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology* 2008; 149: 717-724.
14. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with noninsulindependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427-3434.
15. De Fronzo R, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 3169-3176.
16. Ferrannini E1, Veltkamp SA, Smulders RA, Kadokura T. Renal glucose handling: impact of chronic kidney disease and sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1260-1265.
17. Fioretto P, Zamboni A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney. *Diabetes Care.* 2016; 39 S2: S165-171.
18. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int.* 2014; 86(4): 693-700.
19. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Sogliocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 16-24.
20. Schernthaner G, Mogensen CE, Schernthaner GH. The effects of GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors and SGLT2 inhibitors on the renal system. *Diab Vasc Dis Res.* 2014; 11: 306-23.
21. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983; 23: 647-655.
22. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52: 691-697.
23. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2061-2068.
24. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al; Diabetic Renal Disease Study Group. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1636-1642.
25. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286: F8-F15.
26. Thomson SC, Blantz RC. Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 2272-2275.
27. Ditzel J, Lervang HH, Brochner-Mortensen J. Renal sodium metabolism in relation to hypertension in diabetes. *Diabetes Metab.* 1989; 15: 292-295.
28. Hannedouche TP, Delgado AG, Gnionsahe DA, Boitard C, Lacour B, Grunfeld JP. Renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption in early type 1 diabetes. *Kidney Int.* 1990; 37: 1126-1133.
29. Faulhaber-Walter R, Chen L, Oppermann M, et al. Lack of A1 adenosine receptors augments diabetic hyperfiltration and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 722-730.
30. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2569-2576.
31. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129: 587-597.
32. Skrtic M, Yang GK, Perkins BA, et al. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia* 2014; 57: 2599-2602.
33. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapaglifloz-

- in reduces weight and blood pressure but does not improve glyceric control. *Kidney Int.* 2014; 85: 962-971.
34. Yale JF, Bakris G, Cariou B, Nieto J, David-Neto E, Yue D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 1016-1027.
 35. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 369-384.
 36. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013; 382: 941-50.
 37. Kohan DE, Fioretto P, Johnsson K, Parikh S, Ptaszynska A, Ying L. The effect of dapagliflozin on renal function in patients with type 2 diabetes. *J Nephrol.* 2016; 29: 391-400.
 38. Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson EKA, Cain VA, Sjostrom D. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Diabetologia.* 2016; 59: 2036-2039.
 39. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop PH, Cooper ME, Kaspers S, Pfarr E, Woerle HJ, von Eynatten M. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016; 59: 1860-1870.
 40. 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: 2117-28.
 41. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett DH, von Eynatten M, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 323-334.
 42. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39: 1115-1122.

Una minaccia nascosta durante il sonno di pazienti ad alto rischio cardiovascolare: la sindrome delle apnee notturne

Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention

Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, Loo G, Koo CY, Gao XF, Chandra S, Yang XX, Furlan SF, Ge Z, Mundhekar A, Zhang WW, Uchôa CH, Kharwar RB, Chan PF, Chen SL, Chan MY, Richards AM, Tan HC, Ong TH, Roldan G, Tai BC, Drager LF, Zhang JJ.
Circulation 2016;133(21): 2008-2017

Angelo Cignarelli

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSA) è una patologia subdola caratterizzata da un ricorrente collasso delle vie aeree superiori durante il sonno e conseguente ipossiemia; la riduzione della quantità di ossigeno nel sangue determina ripetute risposte biologiche avverse che includono l'attivazione del sistema nervoso simpatico, l'incremento dello stress ossidativo, delle risposte pro-infiammatorie, dell'attivazione piastrinica e della disfunzione endoteliale. Questi processi concorrono a favorire l'inizio e la progressione dell'aterosclerosi. Non a caso, l'OSA è attualmente considerata un nuovo fattore di rischio cardiovascolare, secondo le "Linee Guida Europee sulla Prevenzione della Malattia Cardiovascolare nella Pratica Clinica".

Da dati ottenuti in studi retrospettivi è noto come in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCI) ci sia un'associazione tra OSA, placca coronarica e ostruzione microvascolare e come l'OSA sia un predittore di re-stenosi e di rivascolarizzazione; inoltre da studi retrospettivi è noto come i pazienti che vengono trattati per OSA mostrino una ridotta mortalità cardiaca dopo 5 anni dall'intervento di PCI rispetto a quelli che hanno rifiutato il trattamento. Tuttavia, questi primi report sono stati pubblicati nel periodo precedente l'applicazione degli stent medicati, che hanno significativamente ridotto la frequenza di re-stenosi e di rivascolarizzazione del vaso target. Pertanto, nonostante vi siano evidenze che associano l'OSA all'aterosclerosi coronarica, esistono pochi dati che quantificano l'impatto di questa sindrome sugli eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio che si sottopongono a PCI.

In questo studio longitudinale multicentrico (Cina, Brasile, Singapore, India e Myanmar) sono stati arruolati 1748 pazienti, con età compresa tra 18 e 80 anni, trattati con successo mediante PCI; di questi, 1311 pazienti sono stati inclusi nell'analisi finale. I criteri di esclusione comprendevano OSA nota in terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (C-PAP), shock cardiogeno, alto rischio di aritmia maligna, terapia mediante sedazione o miorelassanti, in corso di esacerbata insufficienza cardiaca per supple-

mentazione di ossigeno, cancro e gravidanza. Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti ad uno studio del sonno notturno entro 7 giorni dalla PCI, condotto con un dispositivo diagnostico portatile di terzo livello approvato dalla FDA. In questi pazienti è stato calcolato l'indice di apnea-ipoapnea (AHI), pari al numero totale di apnee e ipoapnee all'ora per il tempo totale registrato a partire dalle luci spente fino alle luci accese/risveglio, segnalati dal paziente premendo un pulsante. I pazienti reclutati sono stati classificati nei gruppi OSA (AHI ≥ 15 eventi per ora) e non-OSA (AHI < 15 eventi per ora). Per il primo end point è stato incluso un evento avverso cardiaco o cerebrovascolare maggiore (MACCE) definito come una combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, e rivascolarizzazione non programmata. Per il secondo end point sono state incluse tutte le cause di mortalità, la rivascolarizzazione del vaso target, la trombosi dello stent, e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

L'indice di massa corporea medio dei pazienti arruolati è risultato di $25,7 \pm 3,7$ kg/m², con una prevalenza di sovrappeso e di obesità del 42% e del 13%, rispettivamente. Un'eccessiva sonnolenza diurna, classificata secondo un punteggio della Scala Epworth > 10 , è risultata presente in 211 pazienti (18,8%). La gran parte dei pazienti è risultata in trattamento con agenti antiaggreganti (99%), statine (96%), beta-bloccanti (79,5%) ed ACE-inibitori (75,6%). Dallo studio del sonno è emersa una prevalenza dell'OSA del 45,3% (N=594). I pazienti nel gruppo OSA sono risultati più anziani, più frequentemente di sesso maschile, con un indice di massa corporea più elevato, ed una maggiore prevalenza di ipertensione e di diabete mellito.

Durante un follow-up mediano di 1,9 anni, 141 pazienti hanno presentato un MACCE (stima dell'incidenza cumulativa a 3 anni, 16,4%), che ha incluso morte cardiovascolare in 24 pazienti (stima dell'incidenza cumulativa a 3

La sindrome delle apnee ostruttive notturne è presente in quasi il 50% dei pazienti che vengono sottoposti ad angioplastica percutanea

anni, 2,9%), infarto miocardico non fatale in 52 (4,0%), ictus non fatale in 20 (1,5%), e rivascolarizzazione non programmata in 92 (7,0%). L'incidenza di eventi avversi dello studio è risultata lievemente inferiore rispetto a quella riportata da un precedente importante studio svedese (lo studio SCARR), che includeva 28.953 pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarico, 19,2% di questi pazienti sono andati incontro a morte o ad infarto miocardico con un follow-up mediano di 2,7 anni; questo dato è probabilmente causato dalla maggiore proporzione di pazienti stabili e del maggiore utilizzo nel presente studio di stent medicati di nuova generazione. Comunque, questo dato ribadisce come, nonostante i recenti progressi degli stent coronarici, gli esiti clinici a lungo termine dopo PCI non siano ancora ottimali. Il gruppo OSA ha presentato una maggiore incidenza dell'end-point primario: mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, e rivascolarizzazione non programmata. In particolare, l'incidenza dei singoli componenti MACCE è risultata più alta nel gruppo OSA rispetto al gruppo non OSA (stima a 3 anni, 18,9% vs 14,0%: $p=0,001$). Allo stesso modo, anche l'incidenza di mortalità cardiovascolare (stima a 3 anni, 4,2% vs 1,7%: $p=0,035$) e di mortalità per tutte le cause (stima a 3 anni, 6,5% vs 4,6%: $p=0,047$) è risultata maggiore nel gruppo OSA (Fig.1).

A seguito dell'analisi di regressione di Cox, l'OSA è risultata un fattore predittivo per MACCE (RR 1,72; IC-95%: 1,23-2,41), anche dopo correzione per età, sesso, etnia, indice di massa corporea, ipertensione e diabete mellito (RR di 1,57; IC-95%, 1,10-2,24).

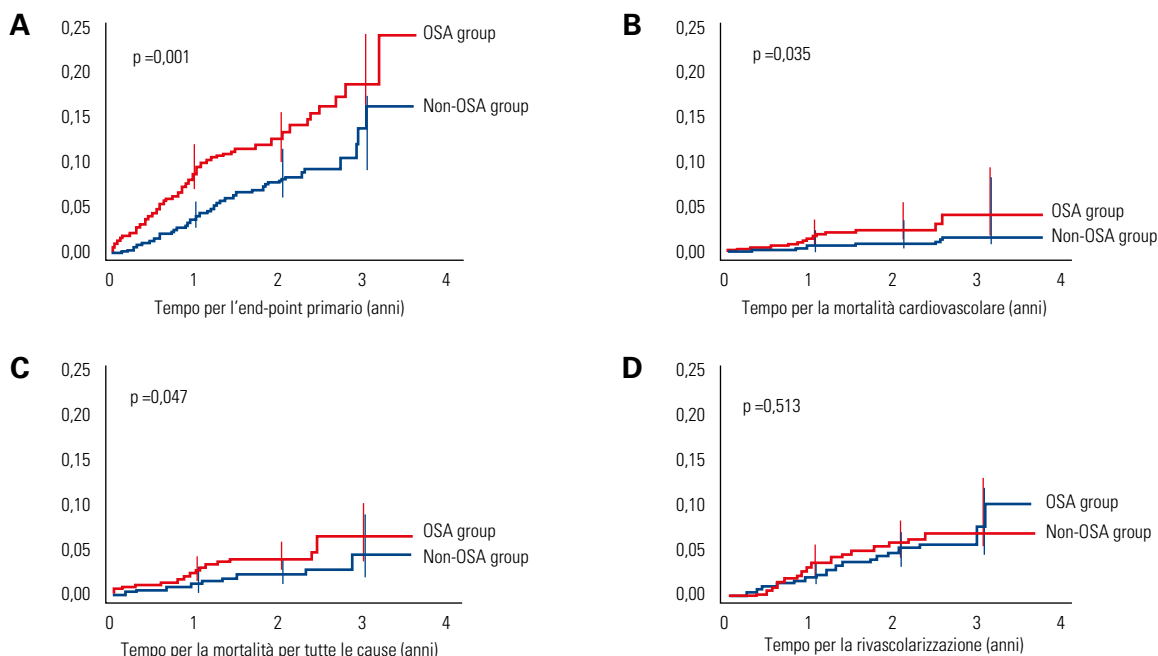
Analizzando i singoli endpoint secondari, non è emersa nessuna differenza

La sindrome delle apnee ostruttive notturne aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare in pazienti sottoposti ad angioplastica

significativa tra il gruppo OSA e il gruppo non-OSA per quanto riguarda la rivascolarizzazione del vaso target, la trombosi dello stent, e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Tuttavia, l'incidenza di tutti gli endpoint combinati è risultata significativamente più alta nel gruppo OSA rispetto al gruppo non-OSA (RR, 1,51; IC-95%: 1,10-2,07; $p=0,012$) (Fig.1).

Il reclutamento esclusivo di pazienti che erano stati sottoposti con successo a PCI e che erano clinicamente stabili, con conseguente selezione di pazienti a basso rischio di eventi avversi tardivi e la mancanza di una angiografia di controllo per acquisire dati sulla riduzione tardiva del diametro dello stent e/o i tassi di re-stenosi rappresentano un limite dello studio. Tuttavia, questi risultati consolidano quelli ottenuti dagli studi preliminari precedenti e supportano fortemente il ruolo dell'OSA come predittore indipendente di eventi cardiovascolari maggiori dopo PCI.

Saranno necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia della terapia dell'OSA nel migliorare l'outcome cardiovascolare in questa fragile categoria di pazienti. Tuttavia, gli Autori suggeriscono di studiare il sonno dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che si sottopongono ad interventi coronarici percutanei al fine di svelare un importante e pericoloso predittore di mortalità per eventi vascolari: l'OSA.



Curve di Kaplan-Meier dell'incidenza cumulativa per (A) end-point primario, (B) mortalità cardiovascolare, (C) mortalità per tutte le cause, (D) rivascolarizzazione. L'end-point primario comprende mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e rivascolarizzazione imprevista. OSA indica apnea ostruttiva del sonno.

Figura 1

I marcatori epigenetici specifici possono aiutare a predire il diabete tipo 2 in donne con pregresso diabete gestazionale

Epigenetic Markers to Predict Conversion From Gestational Diabetes to Type 2 Diabetes

Michalczyk AA, Dunbar JA, Janus ED, Best JD, Ebeling PR, Ackland MJ, Asproloupou D1, Ackland ML.
J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(6): 2396-2404.

Patrizia Di Fulvio

Le donne con una storia positiva per Diabete Gestazionale (GDM) hanno un rischio aumentato di diabete mellito (DM2) e malattia cardiovascolare (CVD) e i loro figli di sindrome metabolica, DM2 e CVD. L'insorgenza di queste patologie e la progressione da GDM a DM2 sono fortemente influenzate dall'alimentazione e dallo stile di vita: l'ambiente è in grado infatti di indurre cambiamenti epigenetici, cioè modificazioni non mutageniche dei geni o degli istoni intorno a cui il DNA si impacchetta come cromatina, modificando la metilazione dei residui di lisina negli istoni e quindi l'espressione genica. Sebbene sia noto che l'iperglicemia in utero induce modificazioni epigenetiche che predispongono a obesità e diabete, si sa ancora poco dei fattori epigenetici legati alla conversione del GDM in DM2; conoscere però i marcatori epigenetici di questo processo fornirebbe la possibilità di individuare le donne a più elevato rischio di sviluppare DM2 in modo da indirizzare in maniera più mirata ed efficace gli interventi sullo stile di vita. Pertanto, in questo studio longitudinale condotto in Australia gli Autori hanno voluto misurare, sul sangue periferico di donne dalla 30a settimana gestazionale (sg) a 20 settimane dopo il parto, i livelli di di-metilazione della lisina in 5 diversi siti dell'istone H3 (H3K27, H3K4, H3K79, H3K36, K3K9), livelli in precedenza variamente collegati al DM2, per valutare se esistesse una correlazione tra il grado di metilazione in queste sedi e l'aumento del rischio di conversione da GDM a DM2. Nello studio sono state incluse 39 donne (non diabetiche, GDM e DM2), reclutate in 12 mesi, ma l'analisi statistica è stata condotta solo sulle 27 per cui i dati erano completi; i livelli di modificazione degli istoni sono stati valutati in 3 momenti a distanza di 10 settimane circa l'uno dall'altro: 30 sg, 8-10 settimane dopo il parto, e 20 settimane dopo il parto. A 10 e 20 settimane dal parto, le donne sono state sottoposte a OGTT 75 gr prima di procedere con l'analisi di laboratorio per i marcatori epigenetici e infine divise in 4 gruppi in base allo stato di tolleranza glucidica, rilevato a 20 settimane, in: non diabetiche (NGT),

pregresso GDM non diabetiche (GDM-NGT), pregresso GDM diabetiche (GDM-DM2), DM2.

Le analisi eseguite hanno messo in evidenza la presenza di livelli di-metilazione per l'H3K27 sempre significativamente più elevati nelle donne DM2 rispetto agli altri gruppi; al contrario, nelle donne GDM-DM2 tali livelli sono risultati paragonabili a NGT e GDM-NGT durante la gravidanza e significativamente inferiori dopo il parto (Figura 1A). Nelle donne DM2 anche i livelli di di-metilazione di H3K4 erano sempre significativamente più elevati rispetto agli altri gruppi in studio; nelle GDM-NGT i valori erano elevati a 10 settimane dal parto, mentre nelle GDM-DM2 erano circa l'80% più bassi rispetto alle GDM-NGT, con un tendenza alla crescita dalla gravidanza a dopo il parto fino a diventare equivalenti a quelli delle donne NGT (Figura 1B). Come mostrato nella Figura 2A, i livelli più elevati di metilazione in H3K79 erano presenti nelle donne NGT sia durante la gravidanza che dopo il parto; nelle GDM-DM2 i valori crescevano dalla gravidanza fino a 20 settimane dopo il parto ed erano tendenzialmente più elevati rispetto a quelli delle GDM-NGT e simili a quelli delle DM2. Le donne NGT presentavano livelli di metilazione in H3K36 significativamente più elevati rispetto agli altri gruppi durante la gravidanza e a 10 settimane dal parto; i valori diventavano invece sostanzialmente paragonabili a 20 settimane dal parto. Gli esperimenti eseguiti non hanno mostrato invece differenze nell'H3K9 tra diversi gruppi in studio a nessuno dei tempi considerati.

L'interesse dell'epigenetica è stato finora prevalentemente indirizzato verso lo studio degli effetti dell'ambiente intrauterino sul rischio di DM2, obesità, ed ipertensione sul prodotto del concepimento; più esigue sono invece le informazioni circa le relazioni esistenti tra i livelli di metilazione istonica e lo sviluppo di malattie croniche, come il DM2,

Esistono markers epigenetici capaci di predire lo sviluppo di DM2 nelle donne con pregresso GDM.

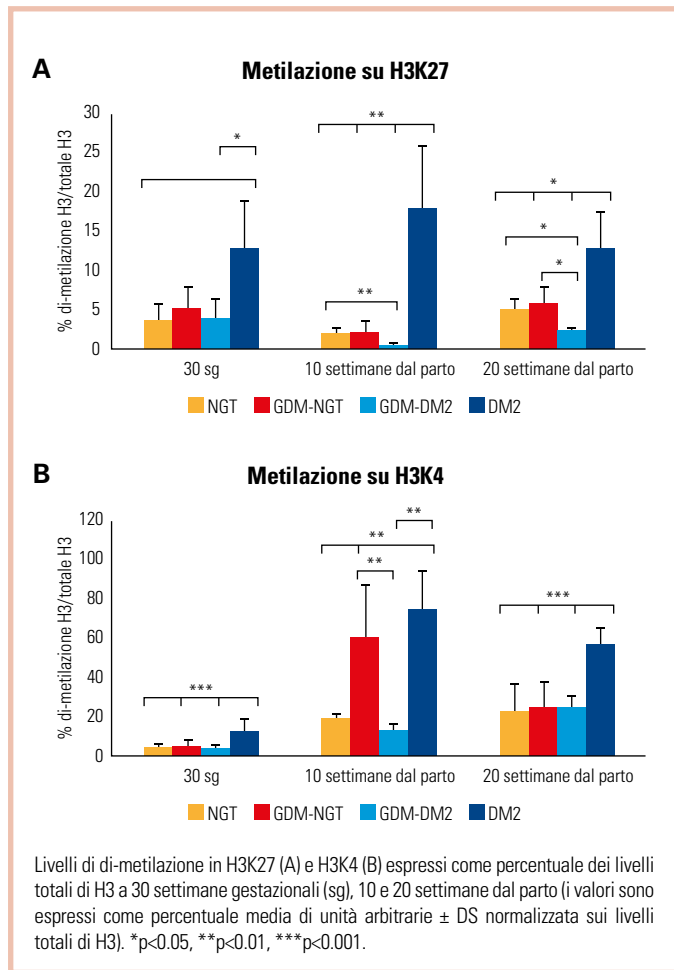


Figura 1

nella madre. Gli Autori di questo studio longitudinale si sono concentrati per la prima volta su questo aspetto, prendendo in considerazione gravidie alla 30a sg, con diversi gradi di tolleranza glucidica (NGT, GDM, DM2) ed eseguendo una valutazione prospettica a 8-10 e 20 settimane dal parto. Sebbene sia stato arruolato un campione esiguo (6 pazienti per gruppo), lo studio è stato ugualmente in grado di mettere in evidenza le differenze esistenti nei livelli di metilazione dei siti in esame tra donne che hanno sviluppato il diabete e quelle che non lo hanno sviluppato: nelle donne GDM-DM2 la metilazione di H3K27 dopo il parto è risultata più bassa rispetto alle GDM-NGT, e dato che la metilazione in questo sito determina repressione della trascrizione genica, si potrebbe ipotizzare un aumento della trascrizione di geni legati al diabete, finora non identificati, nelle donne GDM-DM2.

Le modificazioni riscontrate nella metilazione in H3K4 e H3K36 suggeriscono che lo stato di gravidanza nelle NGT e l'interazione tra gravidanza e diabete negli altri gruppi abbiano una influenza a livello epigenetico: la cromatina metilata in questi due siti determina attivazione della trascrizione, pertanto è possibile che siano chiamati in causa geni legati al metabolismo glucidico.

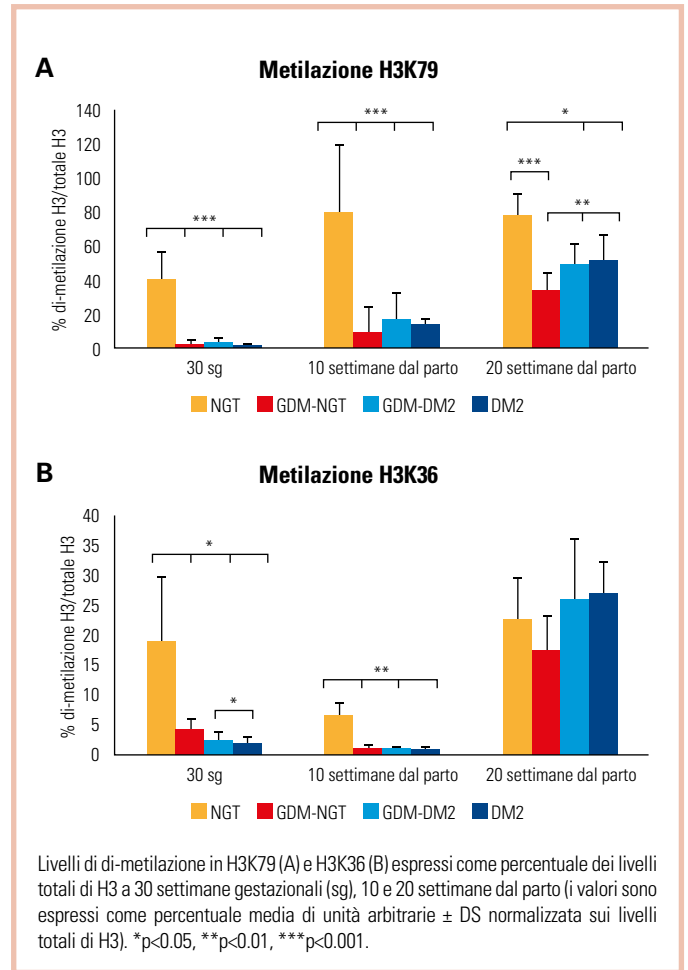


Figura 2

I dati fin qui esposti, essendo stati raccolti in maniera longitudinale, oltre che trasversale, mettono in evidenza per la prima volta che bassi livelli di metilazione in H3K27, H3K4 e H3K36 potrebbero rappresentare indicatori del rischio di sviluppare DM2 dopo una gravidanza complicata da GDM; ulteriori studi che prendano in considerazione un campione più numeroso, popolazioni differenti, e con un follow-up più lungo (anche di anni), potranno fornire certamente risultati più robusti, da utilizzare per lo screening precoce dei soggetti a rischio ed individuare quelli su cui concentrare maggiormente gli sforzi della prevenzione. Tanto ancora rimane certamente da comprendere circa la connessione esistente tra le modificazioni epigenetiche e i geni attivati o repressi e il loro ruolo nella genesi del DM2 e delle patologie croniche.

I markers epigenetici sono più stabili della glicemia e influenzati anche da fattori non legati al DM2

In futuro i markers epigenetici potranno essere utilizzati per lo screening precoce dei soggetti a rischio di DM2

Un cambiamento del metabolismo energetico può spiegare gli effetti benefici osservati nello studio EMPA-REG?

Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardioresnal Outcomes in the EMPA-REGb OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis

Mudaliar S, Alloju S, Henry RR.
Diabetes Care 2016; 39(7): 1115-1122.

Ilaria Dicembrini

La recente pubblicazione dei risultati dello studio EMPA-REG outcome ha documentato significativi effetti benefici legati al trattamento con Empaglifozin sulla mortalità cardiovascolare e totale e sull'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Nessun effetto clinicamente rilevante è stato al contrario documentato su profilo lipidico, profilo pressorio e profilo glicemico. Analizzando con attenzione le curve per ricovero ospedaliero a causa di scompenso cardiaco, eventi renali e mortalità cardiovascolare, è da segnalare come le differenze tra i due gruppi si manifestino entro i primi tre mesi di trattamento e si mantengano per più di tre anni. Questo lavoro, apparso su *Diabetes Care* a nome di Mudaliar et al, offre una possibile spiegazione fisiopatologica per questi dati basata sull'ipotesi della "flessibilità metabolica". Per flessibilità metabolica si intende l'abilità del tessuto muscolare scheletrico e miocardico di passare, in base alla disponibilità di nutrienti, dagli acidi grassi liberi al glucosio come principale fonte energetica. Nei pazienti affetti da diabete questa abilità è compromessa; ciò determina una maggiore dipendenza del tessuto miocardico nei confronti dell'ossidazione degli acidi grassi liberi come principale fonte energetica. Questa condizione favorisce un aumento del dispendio energetico, una minor efficienza del tessuto miocardico ed una propensione allo sviluppo di un'alterata funzione ventricolare sinistra con effetti negativi anche sulla funzionalità mitocondriale dovuti all'accumulo di radicali liberi dell'ossigeno. L'ipotesi proposta in questo lavoro suggerisce che il trattamento con empaglifozin possa offrire una fonte energetica alternativa attraverso un'aumentata produzione di corpi chetonici. Il tessuto miocardico rappresenta nell'organismo il principale utilizzatore di corpi chetonici per unità di massa e tale capacità viene conservata anche in condizioni di alterata funziona-

lità, quali lo scompenso cardiaco. I corpi chetonici rappresentano una fonte energetica estremamente efficiente, determinando la produzione di ATP in misura nettamente superiore rispetto agli acidi grassi liberi e al glucosio. Durante trattamento con SGLT-2 inibitori si verifica una riduzione dei livelli circolanti di insulina, sia a digiuno sia nello stato postprandiale; tale condizione determina un aumento della lipolisi, una maggiore disponibilità di acidi grassi e di 3-beta idrossibutirrato. L'ipotesi proposta dagli autori è che l'ossidazione degli acidi grassi prenda il sopravvento in particolare nel muscolo scheletrico, mentre nel miocardio e nel rene la principale fonte energetica derivi dai corpi chetonici. In particolare a livello renale, gli autori dello studio ipotizzano che, durante trattamento con SGLT-2 inibitori, si verifichi uno spostamento del metabolismo energetico legato almeno in parte ad un aumentato utilizzo dei corpi chetonici

I risultati cardiovascolari e renali dello studio EMPA-REG OUTCOME, già osservabili entro i primi mesi di trattamento, non sono riconducibili ad effetti sui tradizionali fattori di rischio aterotrombotici.

Questo enigma potrebbe almeno in parte essere spiegato ipotizzando una modifica del metabolismo energetico: il trattamento con empaglifozin potrebbe spostare il metabolismo energetico del rene e del miocardio dall'ossidazione degli acidi grassi e del glucosio verso substrati energetici più efficienti come i corpi chetonici, con effetti positivi a livello tissutale e funzionale.

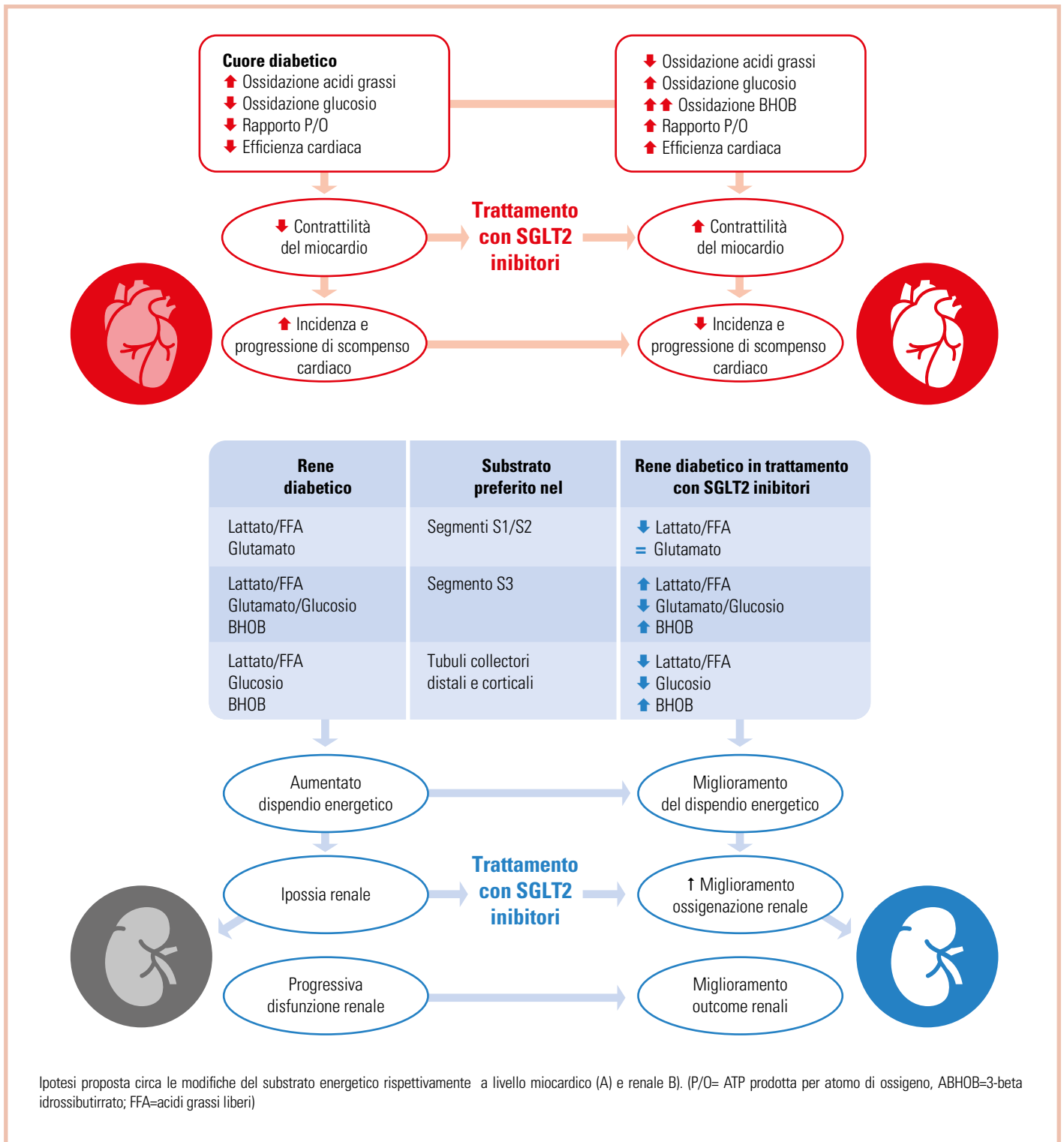


Figura 1

in particolare a livello del segmento S3, dei tubuli collectorii distali e dei tubuli collectorii corticali. Questa condizione può determinare un aumento dell'efficienza del dispendio energetico con una conse-

guente migliore ossigenazione tissutale renale, effetto che potrebbe rappresentare il meccanismo fisiopatologico alla base dei risultati riportati dallo studio EMPA-REG a livello renale.

La protezione CV nell'EMPA-REG OUTCOME: L'ipotesi dei "geni risparmiatori"

CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis

Ferrannini E, Mark M, Mayoux E.
Diabetes Care 2016; 39(7): 1108-1114

Ilaria Malandrucchio

Questo lavoro offre una spiegazione ai dati dello studio EMPA-REG, che conferma e completa quella suggerita nel medesimo numero della rivista *Diabetes Care* da Mudaliar e colleghi. Come noto, il trial EMPA-REG dimostra significativi effetti benefici legati al trattamento con Empaglifozin sulla mortalità cardiovascolare e totale e sull'ospedalizzazione per scompenso cardiaco, evidenti già dopo soli 3 mesi di terapia. La "Thrifty Substrate Hypothesis" postulata in questo lavoro ipotizza che l'aumentato livello circolante del β -idrossibutirrato offra una significativa cardioprotezione ai pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare inseriti nel trial.

Nei pazienti con diabete tipo 2 empaglifozin induce glicosuria con conseguente riduzione della glicemia e dei livelli di insulinemia aumentando di contro la glucagonemia sia a digiuno che nel post prandiale. La sottrazione di una così grande quantità di glucosio quale substrato per la produzione di energia, associata ad una variazione della concentrazione circolante di due ormoni fondamentali nella regolazione del metabolismo glucidico, quali sono insulina e glucagone, porta ad una riduzione del 25% dell'utilizzazione di glucosio e ad un concomitante incremento della mobilitazione dei lipidi, che divengono utilizzabili come substrati per la produzione di energia. Come conseguenza dell'alterato rapporto insulina/glucagone a livello portale si ottiene un aumentato rilascio di acidi grassi liberi (FFA) a livello epatico che stimola la chetogenesi, determinando l'instaurarsi di una condizione metabolica simile a quella che si ha nel digiuno prolungato. A conferma di questo, nei pazienti con diabete tipo 2 in buon controllo con sola dieta o metformina, il trattamento con empaglifozin a 25 mg per quattro settimane è risultato associato ad un aumento dei livelli circolanti di FFA e glicerolo (quest'ultimo indicatore di aumentata lipolisi) sia a digiuno che nel post-prandiale. In concomitanza con questo effetto la concentrazione di β -idrossibutirrato è risultata aumentata da 2 a 3 volte rispetto ai livelli normali, sia a digiuno che nel post prandiale. È interessante osservare che questi cambiamenti metabolici erano stati riscontrati, anche se in maniera attenuata, anche nei volontari non diabetici trattati con empaglifozin negli studi precedenti l'immissione in commercio del farmaco.

I livelli circolanti di β -idrossibutirrato in molti organi, tra cui rene, cuore e

cervello, sono aumentati in proporzione alla loro concentrazione plasmatica, attraverso un meccanismo di saturazione dello specifico trasportatore (monocarboxilate) il quale è in grado di trasportare anche il piruvato. Nell'uomo l'uptake del β -idrossibutirrato nei tessuti non è influenzato dall'iperinsulinemia locale e l'infusione di β -idrossibutirrato esogeno non interferisce con l'utilizzazione del glucosio insulino-mediata, quindi il trasporto del β -idrossibutirrato nei tessuti è insulino-indipendente (Fig.1).

Durante il digiuno, a livello cardiaco il β -idrossibutirrato è utilizzato come substrato energetico insieme al glucosio, al lattato, al piruvato, al glicerolo e agli FFA. Tuttavia il cuore utilizza il β -idrossibutirrato come substrato energetico preferenziale rispetto agli altri substrati (Fig.2). All'interno delle cellule, dopo la conversione in acetoacetato (catalizzata dalla isoforma mitocondriale del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA sintetasi) e il frazionamento di acetil-CoA, il β -idrossibutirrato entra nel ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA) per essere ossidato. Espandendo il pool mitocondriale di acil CoA, il β -idrossibutirrato compete, per l'ingresso nel ciclo dei TCA, con l'acetil CoA che origina dall'ossidazione degli acidi grassi e dal piruvato generato dal glucosio. Quindi, durante il digiuno e la privazione di cibo, il β -idrossibutirrato sostituisce parzialmente il glucosio come substrato energetico, per questo è critico per il cervello quando la disponibilità di glucosio è scarsa. È importante sottolineare che l'energia derivante dall'ossidazione mitocondriale del β -idrossibutirrato è più favorevole se confrontata con quella ottenuta dall'ossidazione del piruvato. In condizioni di normale alimentazione, l'insulina inibisce la lipolisi e stimola l'ossidazione del glucosio, le concentrazioni circolanti di β -idrossibutirrato si riducono insieme al flusso e all'ossidazione

Il trattamento con Empaglifozin aumenta la concentrazione di β -idrossibutirrato da 2 a 3 volte rispetto ai livelli normali, sia a digiuno che nel post prandiale.

Durante il digiuno, a livello cardiaco il β -idrossibutirrato è utilizzato come substrato preferenziale ed è un substrato energeticamente più favorevole del piruvato

degli FFA. Nel cuore di un soggetto sano, la somministrazione di insulina a livello sistemico a concentrazioni fisiologiche stimola l'assorbimento del glucosio da parte del miocardio sia direttamente, sia sopprimendo la concentrazione plasmatica di FFA, senza alterare il flusso sanguigno coronarico; l'uptake di β -idrossibutirrato e il suo contributo alla produzione di energia a livello cardiaco è, in queste condizioni, ridotto a zero. Tuttavia, nei pazienti con diabete tipo 2, così come nei pazienti senza diabete con malattia coronarica o ischemia indotta da stress, a livello cardiaco così come nel resto del corpo l'utilizzazione del glucosio insulino-mediata è alterata dall'insulino-resistenza ed è aumentata (>80%), rispetto al normale (50-70%) la quota di energia che deriva dall'ossidazione dei substrati grassi. Gli FFA richiedono l'8% in più di ossigeno rispetto al glucosio per produrre lo stesso numero di calorie, e l'energia prodotta dal ventricolo sinistro per un dato consumo di ossigeno è più elevata quando i tassi di β -ossidazione degli acidi grassi sono bassi rispetto all'ossidazione del glucosio e del lattato. Questo accoppiamento tra la selettività del substrato e l'efficienza meccanica è particolarmente rilevante nei casi di insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla sua natura (ischemica o non ischemica) e manifestazione funzionale (frazione di eiezione ridotto o preservata).

La maggior parte dei tipi di malattia cardiaca (ischemica, miopatica, e danno da ri-perfusione) ha come disfunzione di base l'insufficiente produzione di energia a livello mitocondriale e l'insufficienza contrattile. Migliorare l'utilizzazione di ossigeno e l'efficienza meccanica mettendo a disposizione per un lungo periodo substrati "energetically thrifty" dovrebbe essere un vantaggio per la maggior parte delle condizioni di danno CV in un lasso di tempo relativamente breve, proprio come è stato osservato nello studio EMPA-REG.

Migliorare l'efficienza meccanica mettendo a disposizione per un lungo periodo substrati "energetically thrifty" è un vantaggio per la maggior parte delle condizioni di danno cardiovascolare

L'ipotesi descritta tuttavia presenta ancora dei punti non chiariti, in particolare in merito al rapporto dose-risposta tra corpi chetonici e funzione cardiaca negli esseri umani, all'andamento nel tempo dell'iperchetonemia durante il trattamento con inibitori SGLT2, e l'impatto di altri farmaci. Per esempio, la terapia combinata di un SGLT2 inibitore con agenti ipoglicemizzanti che stimolano la secrezione di insulina (sulfaniluree, dipeptidil peptidasi-4 inibitori, e agonisti recettoriali del glucagone-like peptide 1) o con insulina esogena potrebbe annullare l'aumento del glucagone e/o la risposta dei chetoni. È ragionevole ipotizzare che l'impatto fisiologico dei corpi chetonici segua una curva a forma di U rovesciata, per cui livelli elevati rappresentano fattori positivi, ma livelli superiori rispetto ad un certo limite risultano essere dannosi. Sono necessari ulteriori studi per verificare questa ipotesi e chiarirne ulteriormente le criticità.

In conclusione l'ipotesi di Ferrannini et al postula che, in condizioni di lieve, ma persistente, iperchetonemia come quelle che si instaurano durante il trattamento con SGLT2 inibitori, il β -idrossibutirrato viene utilizzato dal cuore, oltre che da altri organi, come substrato energetico e ossidato in maniera preferenziale rispetto agli acidi grassi. Questa selezione del substrato migliora la trasduzione del consumo di ossigeno trasformandolo in efficienza lavoro energeticamente vantaggiosa a livello mitocondriale.

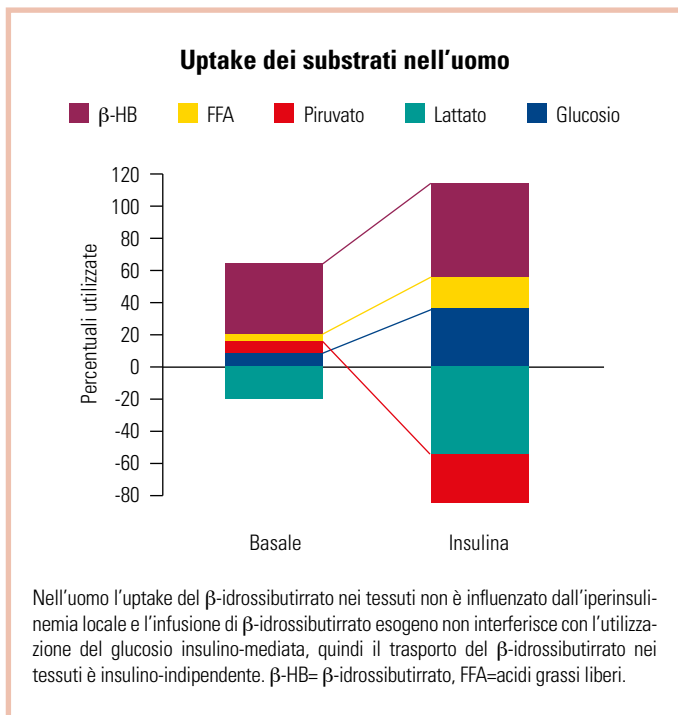


Figura 1

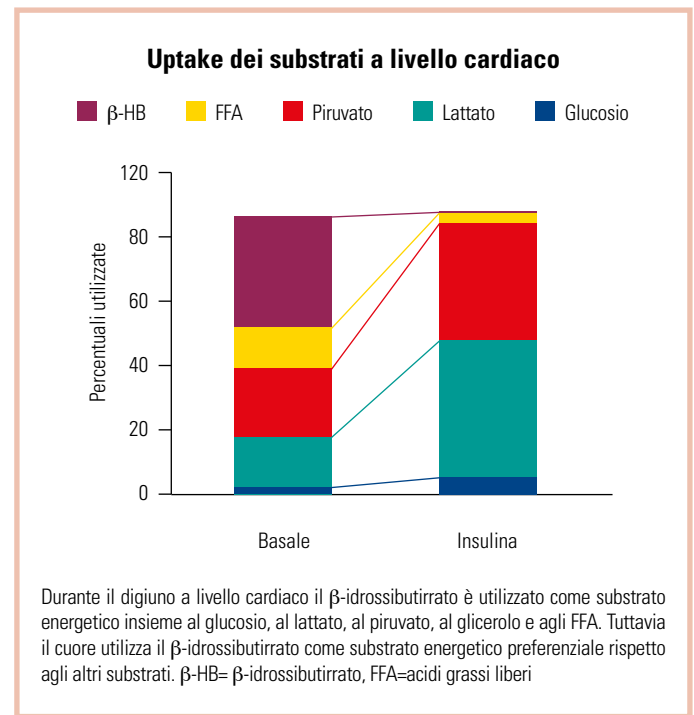


Figura 2

L'inibizione della proteasi Catepsina S previene la nefropatia e la retinopatia diabetica

Cathepsin S Cleavage of Protease-Activated Receptor-2 on Endothelial Cells Promotes Microvascular Diabetes Complications

Kumar Vr S, Darisipudi MN, Steiger S, Devarapu SK, Tato M, Kukarni OP, Mulay SR, Thomasova D, Popper B, Demleitner J, Zuchriegel G, Reichel C, Cohen CD, Lindenmeyer MT, Liapis H, Moll S, Reid E, Stitt AW, Schott B, Gruner S, Haap W, Ebeling M, Hartmann G, Anders HJ. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(6): 1635-1649.

Teresa Vanessa Fiorentino

La disfunzione endoteliale rappresenta il *primum movens* nella patogenesi delle complicanze vascolari del diabete mellito. In seguito ad insulti metabolici, come l'iperglicemia, l'endotelio perde la sua integrità strutturale e funzionale con conseguente aumentata permeabilità e ridotta sintesi di ossido nitrico. La microalbuminuria è il risultato di una aumentata permeabilità all'albumina dell'endotelio glomerulare e, oltre a essere una manifestazione clinica del coinvolgimento renale, rappresenta un biomarker di disfunzione endoteliale sistemica ed è pertanto un forte predittore di mortalità e morbilità cardiovascolare. Il diabete mellito e le malattie cardiovascolari sono associate ad aumentati livelli sierici di Catepsina S (Cat-S), una proteasi, che degrada le fibre elastiche e attiva il recettore protease-activated receptor 2 (PAR-2), nota per la sua capacità di contribuire al danno macro-vascolare. In questo studio, gli autori hanno valutato il ruolo di Cat-S nella patogenesi delle complicanze diabetiche microvascolari. Per testare la loro ipotesi hanno analizzato gli effetti della somministrazione per via endovenosa di Cat-S in un modello murino. L'iniezione di Cat-S causava una rapida e transitoria albuminuria, mentre il pretrattamento con due differenti antagonisti di Cat-S preveniva tale risposta (Figura 1A), suggerendo che Cat-S sia in grado di promuovere un danno microvascolare a livello renale. Analisi tramite microscopia elettronica hanno permesso di osservare come Cat-S inducesse un massivo rigonfiamento e una vacuolizzazione del citoplasma delle cellule endoteliali dei glomeruli renali, mentre gli antagonisti di Cat-S prevenivano tali effetti deleteri. Il danno glomerulare e l'albuminuria indotti da Cat-S erano assenti nei topi trattati con un inibitore di PAR-2 e nei roditori non esprimenti PAR-2 (Figura 1B); ciò dimostra che Cat-S danneggia le cellule endoteliali glomerulari attraverso PAR-2. Esperimenti in vitro confermavano l'azione deleteria di Cat-S PAR-2 dipendente sulle cellule endoteliali glomerulari, mentre dosi crescenti di Cat-S non risultavano tossiche su altri tipi di cellule renali, come i po-

dociti e le cellule epiteliali tubulari. Per analizzare in dettaglio il ruolo di Cat-S nella patogenesi della nefropatia diabetica gli autori hanno poi valutato l'espressione di questa proteasi nel parenchima renale di soggetti con e senza nefropatia diabetica attraverso analisi di immunofluorescenza e di microarray. Nei pazienti con nefropatia diabetica la proteina Cat-S era riscontrabile non solo a livello dell'epitelio del tubulo prossimale come nel gruppo controllo, ma anche nei glomeruli e nei macrofagi CD68+ infiltranti il parenchima renale. I livelli di mRNA codificante Cat-S erano circa 3 volte più alti nel tessuto renale dei soggetti con nefropatia diabetica rispetto al gruppo controllo. L'mRNA di Cat-S era riscontrabile nelle cellule macrofagiche CD68+ infiltranti il parenchima renale e assente nelle cellule non-immuni del parenchima renale medesimo; l'aumento di sintesi di Cat-S appariva quindi da attribuirsi prevalentemente i macrofagi. Per testare ulteriormente il ruolo di Cat-S nelle complicanze diabetiche microvascolari gli autori hanno analizzato gli effetti del trattamento con RO5461111, un inibitore di tale proteasi, in topi diabetici. RO5461111 non esplicava alcun effetto sul peso corporeo e sui livelli di glicemia mentre riduceva significativamente l'albuminuria e la glomerulosclerosi dopo 2 mesi di trattamento (Figura 2). Al microscopio elettronico la vacuolizzazione e il rigonfiamento cellulare e la perdita di fenestrazioni presenti nell'endotelio glomerulare dei topi diabetici non trattati erano assenti nel rene dei topi diabetici trattati con RO5461111, suggerendo che il trattamento con RO5461111 favorisca il mantenimento di una normale architettura cellulare. RO5461111 inoltre

Catepsina S causa un danno strutturale e funzionale a livello dell'endotelio glomerulare determinando albuminuria

Catepsina S esplica i suoi effetti deleteri sull'endotelio micro-vascolare attivando PAR-2

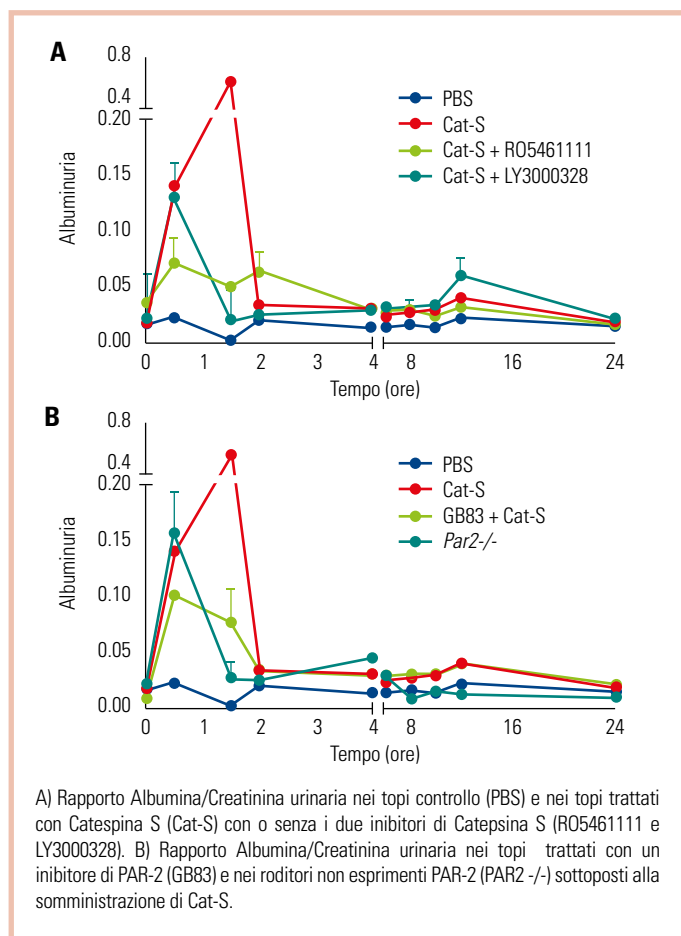


Figura 1

preveniva la riduzione dell'attività di eNOS, enzima cruciale per la sintesi di ossido nitrico e riduceva i livelli della molecola di adesione VCAM, mitigando pertanto la disfunzione endoteliale indotta dall'iperglicemia. Come conseguenza l'infiltrazione leucocitaria e i livelli di macrofagi glomerulari e interstiziali erano significativamente ridotti nei topi trattati con RO5461111. Il trattamento con RO5461111, oltre ad attenuare il danno renale, riusciva anche a mitigare le alterazioni retiniche tipiche della retinopatia diabetica. Nei topi diabetici trattati con RO5461111, infatti, la dispersione di albumina nello strato plessiforme interno della retina era ridotta e l'attività di eNOS era ripristinata. Per confermare il ruolo di PAR-2 nel danno endoteliale indotto da Cat-S i topi diabetici sono stati trattati con un inibitore di PAR-2. L'inibizione di PAR-2 esplicava gli stessi effetti di RO5461111, sia a livello renale che retinico, dimostrando che Cat-S promuove il danno microvascolare nel diabete mellito attraverso l'attivazione di PAR-2.

Ripristinare la normale funzionalità endoteliale è uno dei principali

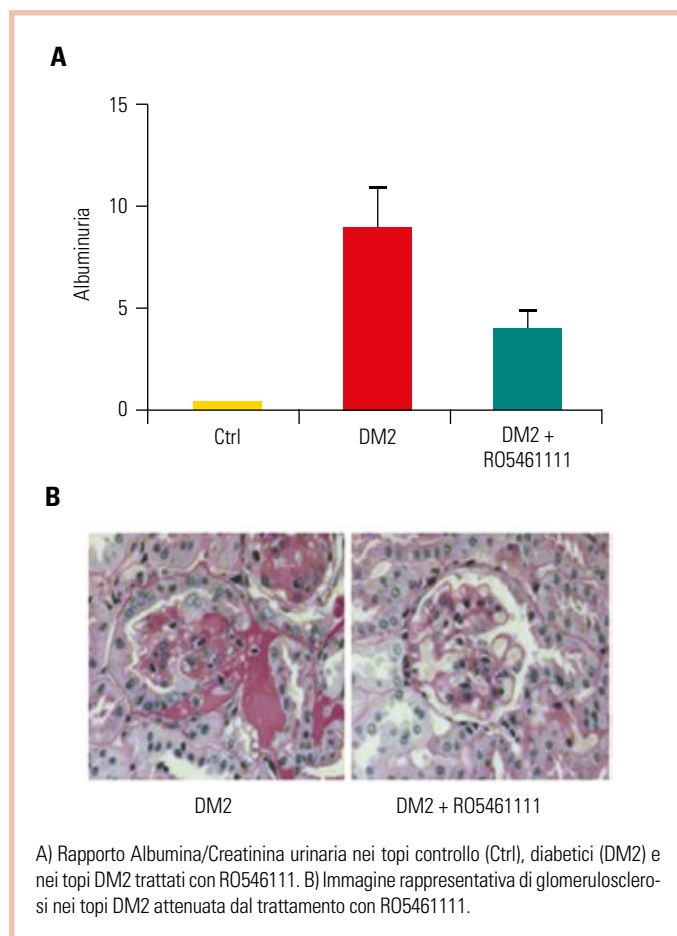


Figura 2

obiettivi nella prevenzione e nel trattamento della macro- e micro-angiopatia diabetica. I risultati ottenuti da questo lavoro dimostrano come Cat-S, una proteasi nota per il suo ruolo patogenetico nella macro-angiopatia, riesca a determinare un danno endoteliale funzionale e ultrastrutturale a livello microvascolare attraverso PAR-2. L'evidenza che l'inibizione di Cat-S o di PAR-2 attenua il danno renale e retinico nei roditori diabetici conferma il ruolo cruciale del pathway Cat-S/PAR-2 nella patogenesi della retinopatia e nefropatia diabetica supportando possibili implicazioni terapeutiche. Utili in futuro ulteriori studi volti a confermare anche nell'uomo che l'inibizione farmacologica di Cat-S o di PAR-2 possa rappresentare una nuova strategia nella prevenzione e/o nel trattamento delle complicanze micro- e macrovascolari del diabete mellito.

L'inibizione di Catepsina S attenua la nefropatia e la retinopatia diabetica

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Come monoterapia

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

Come terapia di associazione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia La dose di linagliptin è di 5 mg una volta al giorno. Quando linagliptin è aggiunto a metformina, la dose di metformina deve essere mantenuta e linagliptin deve essere somministrato in concomitanza.

Quando linagliptin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Anziani Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età. Tuttavia, l'esperienza clinica in pazienti con età > 80 anni è limitata e deve essere usata cautela nel trattare questa popolazione.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Valutazione delle interazioni in vitro Linagliptin è un competitore debole e un inibitore da debole a moderato, inibizione basata sul meccanismo, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP. Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza. Sulla base di questi risultati e degli studi di interazione in vivo, è considerato improbabile che linagliptin causi interazioni con altri substrati della P-gp.

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

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

particolare se questi vengono somministrati a lungo termine. La co-somministrazione con altri potenti induttori della glicoproteina P e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Tabella delle reazioni avverse A causa dell'impatto della terapia di base sulle reazioni avverse (per esempio sull'ipoglicemia), le reazioni avverse sono state analizzate e mostrate in base ai rispettivi regimi di trattamento (monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a metformina e sulfanilurea e in aggiunta a insulina).

Gli studi controllati con placebo hanno incluso gli studi in cui linagliptin è stato somministrato come

- monoterapia di breve durata fino a 4 settimane

- monoterapia con durata ≥ 12 settimane

- in aggiunta a metformina

- in aggiunta a metformina + sulfanilurea
- in aggiunta a insulina con o senza metformina

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

Tabella 1

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

Reazioni avverse in base al regime di trattamento				
Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Linagliptin in monoterapia	Linagliptin + Metformina	Linagliptin + Metformina + Sulfanilurea	Linagliptin + Insulina
Infezioni ed infestazioni				
Nasofaringite	non comune	non comune	non nota	non comune
Disturbi del sistema immunitario				
Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune	non comune	non comune	non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				
Ipoglicemia			molto comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				
Tosse	non comune	non comune	non nota	non comune
Patologie gastrointestinali				
Pancreatite	non nota	non nota	non nota	non comune
Stipsi				non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				
Angioedema*		raro		
Orticaria*		raro		
Eruzione cutanea*		non comune		
Pemfigoide bolloso*		non nota		
Esami diagnostici				
Aumento dell'amilasi	raro	non comune	non comune	non nota

* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,59% rispetto al placebo dopo 12 settimane), da un valore basale medio di HbA1c di 8,2%. La differenza osservata nell'HbA1c rispetto al placebo era di -0,72% dopo 52 settimane.

Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin è stata superiore a quella dei pazienti trattati con placebo, a causa di un aumento delle ipoglicemie asintomatiche. Non vi è stata alcuna differenza tra i gruppi negli episodi ipoglicemici gravi.

Linagliptin in terapia di associazione negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

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

Razza Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sulla razza. In un'analisi 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 Ipmellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Macrogol (6000)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 aprile 2016

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

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Ipoglicemia Quando linagliptin è stato aggiunto ad una sulfanilurea (metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia era aumentata rispetto a quella del placebo. Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto si consiglia cautela quando Jentaduetto è usato in associazione con una sulfanilurea e/o insulina. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafo 4.2). L'ipoglicemia non è identificata come reazione avversa per linagliptin, metformina o linagliptin più metformina. Negli studi clinici, le frequenze di episodi di ipoglicemia sono state comparabilmente basse nei pazienti in terapia con linagliptin in associazione con metformina o in pazienti in monoterapia con metformina.

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

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

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

- almeno una volta l'anno in pazienti con funzionalità renale normale,
- almeno da due a quattro volte l'anno nei pazienti con livelli di creatinina sierica pari al limite superiore della norma o maggiori e nei pazienti anziani. Jentaduetto è controindicato in presenza di valori di CrCl < 60 mL/min (eGFR < 60 mL/min/1,73m²) (vedere paragrafo 4.3). La riduzione della funzionalità renale è un fenomeno frequente e asintomatico nei pazienti anziani. Deve essere esercitata particolare cautela in situazioni in cui la funzionalità renale può diventare insufficiente, per esempio in caso di disidratazione o quando si instaura una terapia antipertensiva o una terapia con diuretici oppure quando si inizia un trattamento con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). In questi casi, si raccomanda di controllare anche la funzionalità renale prima di avviare il trattamento con metformina.

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

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Linagliptin Valutazione delle interazioni in vitro Linagliptin è un competitore debole e un inibitore da debole a moderato, inibizione basata sul meccanismo, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP. Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza. Sulla base di questi risultati e degli studi di interazione in vivo, è considerato improbabile che linagliptin causi interazioni con altri substrati della P-gp.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Allattamento Studi su animali hanno mostrato che sia metformina sia linagliptin sono escreti nel latte dei ratti. Metformina è escretata nel latte materno umano in piccole quantità. Non è noto se linagliptin sia escretato nel latte materno umano. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Jentaduetto tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità Non sono stati condotti studi sull'effetto di Jentaduetto sulla fertilità umana. Non sono stati osservati effetti avversi di linagliptin sulla fertilità di ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse Reazioni avverse segnalate con l'associazione a dose fissa Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici con Jentaduetto sono elencate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note associate ad ogni singolo principio attivo, ma che non sono state osservate negli studi clinici con Jentaduetto, possono manifestarsi durante il trattamento con questo medicinale. Le reazioni avverse sono elencate per classi di sistemi e organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), o molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

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

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

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

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

Nessuno degli episodi di ipoglicemia è stato classificato come grave.

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

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

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

* Per ulteriori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dell'insulina e della metformina

** Questa frequenza è calcolata sui dati aggregati di 549 pazienti

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

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

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

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili riguardanti il sovradosaggio di Jentaduetto.

Linagliptin Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) non sono state associate con un aumento dose dipendente degli eventi avversi. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo. **Metformina** Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina cloridrato o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi. **Gestione** In caso di sovradosaggio, è ragionevole utilizzare le abituali misure di supporto, per esempio rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, ricorrere al monitoraggio clinico e se necessario, istituire misure cliniche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD11.

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici Jentaduetto associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi. **Linagliptin** Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (Dipeptidil peptidasi 4), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete ad un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo

l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente al DPP-4 e manifesta in vitro una selettività > 10.000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9. **Metformina** Metformina cloridrato è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia. Metformina cloridrato può agire tramite 3 meccanismi:

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

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

Efficacia e sicurezza clinica **Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in associazione con metformina in pazienti con insufficiente controllo glicemico con metformina in monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin aggiunto a metformina ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,64% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c dell'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) pari a -21,1 mg/dl e della glicemia post prandiale a 2 ore (PPG) pari a -67,1 mg/dl rispetto al placebo, così come una quota maggiore di pazienti che raggiungono l'obiettivo di HbA1c < 7,0% (28,3% con linagliptin rispetto a 11,4% con placebo). L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. In uno studio della durata di 24 settimane, controllato con placebo, a disegno fattoriale per terapia di associazione iniziale, linagliptin 2,5 mg due volte al giorno in associazione a metformina (500 mg o 1.000 mg due volte al giorno) ha fornito miglioramenti significativi dei parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie come riassunto in Tabella 5 (livello medio basale di HbA1c 8,65%).

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

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

¹ Dose totale giornaliera di linagliptin uguale a 5 mg

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

volta al giorno e 2,5 mg due volte al giorno ha determinato riduzioni significative di HbA1c comparabili (CI: -0,07; 0,19) pari a -0,80% (dal valore basale di 7,98%) e -0,74% (dal valore basale di 7,96%) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. **Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina e sulfanilurea** Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di 5 mg di linagliptin rispetto al placebo, in pazienti che non erano sufficientemente controllati con un'associazione di metformina e sulfanilurea. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,62% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c di 8,14%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi nei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% (31,2% con linagliptin rispetto a 9,2% con placebo) e che hanno anche manifestato una riduzione del glucosio a digiuno (FPG) di -12,7 mg/dl rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. **Linagliptin in associazione con metformina e insulina** Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di linagliptin (5 mg una volta al giorno) aggiunto ad insulina, con o senza metformina. In questo studio l'83% dei pazienti ha assunto metformina in associazione ad insulina. Linagliptin in associazione con metformina più insulina ha prodotto, in questo sottogruppo, miglioramenti significativi della HbA1c con una variazione media rispetto al basale (valore basale medio di HbA1c 8,28%) di -0,68% (CI: -0,78; -0,57) rispetto al placebo in associazione a metformina più insulina. In entrambi i gruppi non c'è stata una variazione significativa del peso corporeo dal valore basale. **Dati a 24 mesi su linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva a metformina rispetto a glicemipiride** In uno studio in cui vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glicemipiride (dose media 3 mg) a metformina in monoterapia, in pazienti con controllo glicemico insufficiente, la riduzione media di HbA1c era del -0,16% con linagliptin (valore basale medio di HbA1c 7,69%) e del -0,36% con glicemipiride (valore basale medio di HbA1c 7,69%), con una differenza media di trattamento dello 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo trattato con linagliptin (7,5%) era significativamente inferiore a quella del gruppo trattato con glicemipiride (36,1%). I pazienti trattati con linagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa del peso corporeo dal valore basale rispetto a un aumento di peso significativo nei pazienti a cui è stato somministrato glicemipiride (-1,39 rispetto a +1,29 kg). **Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 è stata valutata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti hanno ricevuto metformina e/o sulfanilurea e/o insulina come terapia di base. Le dosi dei medicinali antidiabetici di base sono state mantenute stabili durante le prime 12 settimane, dopo le quali sono stati permessi aggiustamenti. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA1c (cambiamento pari a -0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore medio basale di HbA1c pari a 7,8%. Linagliptin ha inoltre prodotto miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. In un'analisi aggregata condotta su pazienti anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 (n=183) in terapia di base con metformina e insulina basale, l'assunzione di linagliptin in associazione con metformina più insulina ha fornito miglioramenti significativi della HbA1c con una variazione media rispetto al basale (valore basale medio di HbA1c 8,13%) di -0,81% (CI: -1,01; -0,61) rispetto al placebo in associazione a metformina più insulina. **Rischio cardiovascolare** In una meta-analisi prospettica di eventi cardiovascolari, giudicati in modo indipendente, provenienti da 19 studi clinici (con una durata da 18 settimane a 24 mesi), che hanno coinvolto 9.459 pazienti con diabete di tipo 2, il trattamento con linagliptin non è stato associato ad un aumento del rischio cardiovascolare. L'endpoint primario, composto da: il verificarsi dell'evento o il tempo al primo evento di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per angina instabile, non era significativamente inferiore per linagliptin rispetto al gruppo di confronto trattato con un'associazione di sostanza attiva e placebo [rapporto di rischio 0,78 (intervallo di confidenza 95% 0,55; 1,12)]. In totale si sono verificati 60 eventi primari nel gruppo trattato con linagliptin e 62 nei gruppi di confronto. Ad oggi, non c'è evidenza di un aumentato rischio cardiovascolare, ma il numero di eventi negli studi clinici preclude conclusioni definitive. Tuttavia, gli eventi cardiovascolari erano simili tra linagliptin e placebo (1,03% con linagliptin rispetto a 1,35% con placebo). **Metformina** Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0023, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0034,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, p=0,017,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,011), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,021),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,01). **Popolazione pediatrica** L'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

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

I paragrafi seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Jentaduetto **Linagliptin**: La farmacocinetica di linagliptin è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una dose di 5 mg a volontari sani o pazienti, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime (T_{max} mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. Le

concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del medicinale. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito a somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore. Dopo una somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33% a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra individuale e inter individuale erano bassi (rispettivamente 12,6% e 28,5%). A causa del legame dipendente dalla concentrazione di linagliptin con il DPP-4 la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in misura minore rispetto alla proporzionalità alla dose, mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose. La farmacocinetica di linagliptin era generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2. **Assorbimento** La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la C_{max} di 2 ore e ha ridotto la C_{max} del 15%, ma non è stata osservata alcuna influenza sull' AUC_{0-72h} . Non è atteso alcun effetto clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max} ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo. **Distribuzione** Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1.110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99% a 1 nmol/l fino a 75-89% a ≥ 30 nmol/l, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali il DPP-4 è completamente saturato, 70-80% del linagliptin era legato a proteine plasmatiche diverse da DPP-4, pertanto il 30-20% era nel plasma in forma libera. **Biotrasformazione** A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [^{14}C], circa il 5% della radioattività era eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività inibitoria di linagliptin sul DPP-4 plasmatico.

Eliminazione A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [^{14}C] a soggetti sani, circa l'85% della radioattività somministrata era eliminata nelle feci (80%) o nelle urine (5%) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 ml/min. **Popolazioni speciali** **Compromissione renale** Allo stato stazionario, l'esposizione a linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con grave insufficienza renale era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o grave. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale e, pertanto, la terapia con linagliptin può essere proseguita con la compressa contenente il singolo principio attivo alla stessa dose giornaliera di 5 mg se il trattamento con Jentaduetto viene interrotto per evidenza di compromissione renale. **Compromissione epatica** In pazienti con compromissione della funzione epatica lieve, moderata e grave (secondo la classificazione di Child Pugh), l'AUC e la C_{max} medie di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin. **Indice di massa corporea (BMI)** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'indice di massa corporea non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con valori di BMI fino a 40 kg/m². **Sesso** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il sesso non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. **Anziani** In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'età non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni, il paziente più anziano aveva 78 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani. Le concentrazioni di valle di linagliptin sono state misurate anche negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 in uno studio di fase III della durata di 24 settimane. In tale studio, le concentrazioni di linagliptin erano comprese nell'intervallo di valori precedentemente osservati nei pazienti più giovani con diabete di tipo 2. **Popolazione pediatrica** Non sono ancora stati condotti studi per caratterizzare la farmacocinetica di linagliptin in pazienti pediatrici.

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

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

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

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

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

Studio a dosi multiple: 1 dati sono limitati ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica ($AUC_{0-\infty}$) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40%, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Linagliptin Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti a dosi ripetute di linagliptin 300 volte superiori all'esposizione umana. Nei ratti sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a livelli superiori a 1.500 volte l'esposizione umana. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudo-allergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie *Cynomolgus* a livelli superiori a 450 volte l'esposizione umana. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione umana, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco. Linagliptin e i suoi metaboliti principali non mostrano potenziale genotossico. Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), ma non è considerata rilevante per l'uomo (spiegazione: incidenza non correlata al trattamento, ma dovuta all'alta variabilità dell'incidenza di tale evento). Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

Il NOAEL per la fertilità, lo sviluppo embrionale iniziale e la teratogenicità nei ratti è stato fissato a > 900 volte l'esposizione umana. Il NOAEL per la tossicità materna, embrio-fetale e della prole nei ratti era 49 volte l'esposizione umana. Nessun effetto teratogeno è stato osservato nei conigli a > 1.000 volte l'esposizione umana. È stato derivato un NOAEL di 78 volte l'esposizione umana per la tossicità embrio-fetale nei conigli, e per la tossicità materna il NOAEL era di 2,1 volte l'esposizione umana. Pertanto è considerato improbabile che linagliptin influisca sulla riproduzione a esposizioni terapeutiche nell'uomo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

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

Film di rivestimento

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

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 e 120 x 1 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 x 1), 180 (2 confezioni da 90 x 1) e 200 (2 confezioni da 100 x 1) compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria costituiti da un foglio di alluminio coprente e da un foglio base di PVC/policlorotrifluoro etilene/PVC. Flacone in HDPE con tappo a vite in plastica e gel di silice essiccante. Confezioni da 14, 60 e 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 aprile 2016

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

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio 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.

Eccipiente con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Monoterapia

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

Terapia di associazione aggiuntiva

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

A causa del meccanismo d'azione, l'efficacia di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl ≥ 60 ml/min.

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Chetoacidosi diabetica

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

elevate di empagliflozin.

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite. Se questi sintomi si manifestano, i pazienti devono essere valutati immediatamente per determinare l'eventuale presenza di chetoacidosi, a prescindere dal livello di glicemia. Il trattamento con empagliflozin deve essere sospeso immediatamente nei pazienti in cui si sospetta o è stata diagnosticata chetoacidosi diabetica. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti ricoverati in ospedale per interventi di chirurgia maggiore o per gravi patologie mediche acute. In entrambi i casi, il trattamento con empagliflozin può essere ripreso dopo che le condizioni del paziente si sono stabilizzate.

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

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

Compromissione renale

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Danno epatico

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

Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato alla diuresi osmotica, che può influenzare lo stato di idratazione del paziente. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione volumica. Le reazioni avverse correlate alla deplezione volumica si sono verificate maggiormente nei pazienti anziani trattati con empagliflozin rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). L'esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni è limitata. Pertanto non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin (vedere paragrafo 4.2).

Rischio di deplezione volumica

In base al meccanismo d'azione degli inibitori dell'SGLT-2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria terapeutica può provocare una modesta riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 5.1). Pertanto è necessario prestare attenzione nei pazienti per i quali tale diminuzione della pressione arteriosa indotta da empagliflozin può costituire un rischio, ad esempio i pazienti con patologie cardiovascolari note, i pazienti sottoposti a terapia anti-ipertensiva e con storia di ipotensione, o i pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

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

Infezioni delle vie urinarie

La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo; è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (vedere paragrafo 4.8). Le infezioni complicate delle vie urinarie (ad esempio pielonefrite o urosepsi) si sono verificate con una frequenza simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti trattati con placebo. Tuttavia, nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con empagliflozin.

Insufficienza cardiaca

L'esperienza in soggetti con classe NYHA I e II (New York Heart Association) è limitata, e non vi è esperienza di studi clinici con empagliflozin in soggetti con classe NYHA III e IV.

Analisi delle urine

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

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

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Sulla base di studi *in vitro*, empagliflozin non inibisce, inattiva o induce le isoforme del CYP450. Empagliflozin non inibisce UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 o UGT2B7. Pertanto sono considerate improbabili eventuali interazioni tra medicinali che coinvolgano le principali isoforme di CYP450 e UGT con empagliflozin e somministrazione concomitante di substrati di tali enzimi.

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

Empagliflozin non inibisce i trasportatori di captazione umani come OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 *in vitro* a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti; pertanto sono considerate poco probabili eventuali interazioni con i substrati di tali trasportatori di captazione. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che empagliflozin non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di metformina, glicemipride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatina, warfarin, ramipril, digossina, diuretici e contraccettivi orali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di empagliflozin è stata valutata su un totale di 13.076 pazienti con diabete di tipo 2 inclusi negli studi clinici. 2.856 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 10 mg e 3.738 pazienti hanno ricevuto empagliflozin 25 mg per almeno 24 settimane, mentre 601 o 881 pazienti hanno ricevuto empagliflozin per almeno 76 settimane, in monoterapia o in associazione con metformina, con una sulfanilurea, con pioglitazone, con inibitori della DPP-4 o con insulina. In 5 studi controllati con placebo della durata tra 18 e 24 settimane, sono stati inclusi 2.971 pazienti, dei quali 995 sono stati trattati con placebo e 1.976 con empagliflozin. L'incidenza complessiva degli eventi avversi osservati nei pazienti trattati con empagliflozin è risultata simile a quella dei pazienti ai quali era stato somministrato un placebo. La reazione avversa segnalata più frequentemente è stata l'ipoglicemia nell'utilizzo in associazione con sulfanilurea o insulina (vedere la descrizione di specifiche reazioni avverse).

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

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

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia lieve

La frequenza dei pazienti che hanno riportato ipoglicemia lieve è risultata simile per empagliflozin e placebo in monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a pioglitazone con o senza metformina, e per l'associazione di empagliflozin con metformina in pazienti naïve al medicinale rispetto a quelli trattati con empagliflozin e metformina come componenti individuali. Una frequenza maggiore è stata rilevata con la somministrazione in aggiunta a metformina e a sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), e in aggiunta all'insulina con o senza metformina e con o senza sulfanilurea (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 27,1%, placebo: 20,6%, durante le 18 settimane iniziali del trattamento quando non era possibile la variazione del dosaggio dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 36,1%, empagliflozin 25 mg: 34,8%, placebo 35,3% alla settimana 78 dello studio).

Ipoglicemia grave (ipoglicemia che necessita di assistenza)

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

Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

La moniliasi vaginale, la vulvovaginite, la balanite ed altre infezioni genitali sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4,1%, empagliflozin 25 mg: 3,7%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo (0,9%). Tali infezioni sono state segnalate più frequentemente nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato il placebo; la differenza nella frequenza è risultata meno evidente negli uomini. Le infezioni del tratto genitale sono state di intensità lieve o moderata.

Minzione aumentata

La minzione aumentata (compresi i termini predefiniti pollachiuria, poliuria e nicturia) è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,4%, empagliflozin 25 mg: 3,2%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (1,0%). Nella maggior parte dei casi, la minzione aumentata è stata di intensità lieve o moderata. La frequenza segnalata della nicturia è stata simile per placebo ed empagliflozin (<1%).

Infezioni delle vie urinarie

La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo (7,6%); è risultata maggiore nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (9,3%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con una storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità (lieve, moderata, severa) delle infezioni delle vie urinarie è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti ai quali è stato somministrato un placebo. Le infezioni delle vie urinarie sono state segnalate con maggiore frequenza nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato un placebo; negli uomini non sono state trovate differenze.

Deplezione volumica

La frequenza complessiva della deplezione volumica (compresi i termini predefiniti di diminuzione della pressione arteriosa (ambulatoriale), diminuzione della pressione sistolica, disidratazione, ipotensione, ipovolemia, ipotensione ortostatica e sincope) è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,3%) e con placebo (0,3%). La frequenza degli eventi di deplezione volumica è risultata aumentata nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni trattati con empagliflozin 10 mg (2,3%) o empagliflozin 25 mg (4,4%) rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo (2,1%).

Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In studi clinici controllati dosi singole fino a 800 mg di empagliflozin (equivalenti a 32 volte la dose massima giornaliera raccomandata) somministrate a volontari sani e dosi giornaliere multiple

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, altri farmaci ipoglicemizzanti, escluse le insuline, codice ATC: A10BX12

Meccanismo d'azione

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

Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR). L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Un totale di 11.250 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati trattati in 10 studi clinici in doppio cieco, controllati con placebo e con controllo attivo; di questi, 7.015 pazienti hanno ricevuto empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3.021 pazienti; empagliflozin 25 mg: 3.994 pazienti). Quattro studi avevano una durata di 24 settimane; le estensioni di tali studi ed altri studi diversi hanno determinato un'esposizione dei pazienti ad empagliflozin per un periodo fino a 102 settimane. Il trattamento con empagliflozin in monoterapia e in associazione con metformina, pioglitazone, sulfanilurea, inibitori della DPP-4 e insulina ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'HbA1c, nella glicemia a digiuno (FPG), nel peso corporeo e nella pressione sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito ad una maggiore percentuale di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA1c inferiore al 7%; inoltre, una percentuale minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia ipoglicemizzante di emergenza rispetto a empagliflozin 10 mg e al placebo. Un livello basale di HbA1c più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA1c.

Monoterapia

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

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

Nell'estensione di questo studio, condotta in doppio cieco e controllata con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa erano sostenute fino alla settimana 52.

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censore

*valore di p <0,0001

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

Empagliflozin in aggiunta a metformina, a metformina e sulfanilurea, o a pioglitazone con o senza metformina, ha determinato riduzioni statisticamente significative (p<0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 3). Inoltre, ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo. Nelle estensioni di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa si sono mantenute fino alla settimana 52.

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

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

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

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

² Media aggiustata per il valore basale

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

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censored

* valore di p <0,0001

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata in base al valore basale

² Analisi effettuate sulla popolazione (Full Analysis Set) utilizzando un approccio per casi osservati (OC)

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

⁴ Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p ≤ 0,0062 per HbA1c

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glicemide

¹ Media aggiustata per il valore basale

² LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza 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 6). Alla settimana 52 il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo, una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, oltre a una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p <0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

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

Tabella 7: Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale con o senza metformina e/o una sulfanilurea^a

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

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,025

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

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta alla terapia antidiabetica è stata valutata nei pazienti con compromissione renale in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Il trattamento con empagliflozin ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA1c (Tabella 8) e un miglioramento clinicamente significativo del glucosio plasmatico a digiuno rispetto al placebo alla settimana 24. I miglioramenti di HbA1c, peso corporeo e pressione arteriosa si sono mantenuti fino a 52 settimane.

Tabella 8: Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale^a

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* p < 0,0001

Sicurezza cardiovascolare

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

Glicemia a digiuno

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

per empagliflozin 25 mg rispetto al placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Questo effetto è stato osservato dopo 24 settimane e si è mantenuto per 76 settimane.

Glucosio post-prandiale a 2 ore

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

Pazienti con livello basale di HbA1c elevato >10%

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

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin è stata valutata in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 12 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione in trattamento con diversi tipi di antidiabetici e fino a 2 terapie antipertensive. Il trattamento con empagliflozin una volta al giorno ha determinato un miglioramento statisticamente significativo dell'HbA1c e della pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore determinata da monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 9). Il trattamento con empagliflozin ha consentito una riduzione della PAS e della PAD da seduto.

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

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

^a Full analysis set (FAS)

¹ LOCF, valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censored

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Absorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Razza

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Ad esposizioni sufficientemente in eccesso rispetto a quelle nell'uomo in seguito a dosi terapeutiche, empagliflozin non ha comportato effetti avversi sulla fertilità o sulle prime fasi dello sviluppo embrionale. Empagliflozin somministrato durante il periodo di organogenesi non è risultato teratogeno. Solo a dosi tossiche per la madre empagliflozin ha causato deformazione delle ossa degli arti nel ratto e ha aumentato le perdite embrionofetali nel coniglio. In studi di tossicità pre- e postnatale nel ratto, è stata osservata una riduzione dell'aumento di peso nella prole ad esposizioni della madre pari a circa 4 volte l'esposizione clinica massima ad empagliflozin. Non è stato rilevato un effetto simile con un'esposizione sistemica equivalente all'esposizione clinica massima ad empagliflozin. La rilevanza di tale risultato per gli effetti sull'uomo non è chiara.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento con film

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister perforati divisibili per dose unitaria di PVC/alluminio.
Confezioni da 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Jardiance 10 mg compresse rivestite

con film

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg compresse rivestite

con film

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 luglio 2016

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

Jardiance 10 mg e 25 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL)
Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT)

Classe di rimborsabilità A
Prezzo € 59,22

Il DPP-4i per un viaggio più semplice.



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

 **Jentaducto**[®]
(linagliptin/metformina HCl)

 **Trajenta**[®]
(linagliptin)

Start simple.

Stay simple.

UN
TRATTAMENTO
ADATTO A

ME

Jardiance è un nuovo SGLT2 inibitore orale una volta al giorno

con un meccanismo di azione che è
indipendente dalla funzione delle
cellule β e dall'azione dell'insulina¹

PREZZO 28 compresse rivestite con film

Jardiance 10mg 59,22€

Jardiance 25mg 59,22€

Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge

Jardiance[®]
(empagliflozin)

Medicinale in Classe A.

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL). Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT).

RCP accluso

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