

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno VI - N. 3, 2017
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

5 L'importanza dell'automonitoraggio glicemico

Luigi Laviola, Sergio Di Molfetta

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

13 Dulaglutide: una marcia in più sulla strada dell'aderenza alla terapia diabetologica

Fabrizio Febo

Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide
Alatorre C et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jul; 19(7): 953-961

15 Quali i vantaggi del trattamento con inibitore DPP-4 sulle escursioni glicemiche postprandiali?

Ilaria Dicembrini

Effect of Linagliptin Versus Metformin on Glycemic Variability in Patients with Impaired Glucose Tolerance
González-Heredia T et al. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Aug; 19(8): 471-475

17 Empagliflozin migliora le complicanze del diabete nei ratti ZDF

Ilaria Malandrucchio

The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats
Steven S et al. *Redox Biol.* 2017; 13: 370-385

19 Inibitori della pompa protonica, nefropatia e malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2: lo studio Fremantle

Angelo Cignarelli

Proton pump inhibitors, nephropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study
Davis TME et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Aug 1; 102(8): 2985-2993

21 Amlexanox, un inibitore specifico dei fattori pro-infiammatori IKK ϵ e TBK1, migliora il controllo glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2

Teresa Vanessa Fiorentino

Inhibition of IKK ϵ and TBK1 Improves Glucose Control in a Subset of Patients with Type 2 Diabetes.
Oral EA et al. *Cell Metab.* 2017 Jul 5; 26(1): 157-170

Beyond Glycemia

Anno VI - N. 3, 2017
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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

Direttore Responsabile Mauro Rissa

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

Board Specialisti Luigi Laviola
Giuseppe Paolisso
Paolo Verdecchia

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

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2017 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



EDITORIALE

Cari Lettori,

In apertura del terzo numero, troverete una esaustiva rassegna delle evidenze scientifiche a sostegno dell'importanza dell'automonitoraggio glicemico sia in persone con diabete tipo 1, sia in soggetti con diabete tipo 2, in trattamento o meno con terapia insulinica. Nel *Leading Article* di questo numero vengono anche discussi i principali fattori che influenzano l'affidabilità dell'automonitoraggio e viene sottolineata l'importanza di una adeguata formazione del paziente.

Gli aggiornamenti dalla letteratura prendono come sempre in considerazione diversi aspetti legati alla gestione della terapia dei pazienti diabetici a ai risultati della ricerca volta ad individuare nuovi farmaci e nuovi approcci di trattamento.

Nel commento del dr. Febo vengono riassunti i dati di uno studio retrospettivo, nel quale sono state valutate l'aderenza, la permanenza ed i pattern di trattamento per il GLP-1 RA settimanale Dulaglutide, rispetto agli altri farmaci analoghi del GLP-1 commercializzati negli Stati Uniti. Tale studio ha dimostrato che l'impiego di dulaglutide è associato ad una maggiore aderenza e permanenza in terapia, suggerendo che tale farmaco rappresenti un'alternativa auspicabile per i pazienti con diabete di tipo 2.

Lo studio commentato dalla dr.ssa Dicembrini riassume invece i risultati di uno studio pilota che ha analizzato gli effetti del trattamento farmacologico antidiabetico sulla variabilità glicemica in pazienti

che ancora non presentano malattia diabetica conclamata, ma una condizione di alterata tolleranza glicidica. In questi soggetti il trattamento con linagliptin, era associato ad una riduzione significativa della glicemia a 120' dopo curva da carico con glucosio orale, anche se, viste le ridotte dimensioni del campione esaminato, saranno necessarie ulteriori evidenze per confermare queste osservazioni.

La dr.ssa Malandrucchio discute invece i dati di uno studio sperimentale, condotto in un modello di ratto diabetico, volto a chiarire i meccanismi molecolari alla base dell'azione cardioprotettiva di empagliflozin.

Nel commento di Angelo Cignarelli vengono riportati i dati dello studio Fremantle, condotto su un campione di numerosità rilevante di soggetti ben caratterizzati, che indicano effetti potenzialmente negativi del trattamento con inibitori della pompa protonica, farmaci molto utilizzati soprattutto nei soggetti in terapia polifarmacologica, in pazienti diabetici con implicazioni per la gestione della malattia, al di fuori della glicemia e dei fattori di rischio CV non glicemici.

Chiude il numero il commento della dr.ssa Fiorentino che descrive i risultati di uno studio preliminare che ha valutato l'effetto di amlexanox, un inibitore specifico delle chinasi pro-infiammatorie IKK ϵ e TBK1, nella terapia del diabete mellito tipo 2. Lo studio dimostra come tale trattamento sia efficace soprattutto nei soggetti con un peggior profilo infiammatorio, fornendo evidenze dello stretto link tra infiammazione, insulino-resistenza ed iperglicemia.

Il Board Scientifico

L'importanza dell'automonitoraggio glicemico

Luigi Laviola, Sergio Di Molfetta

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

Introduzione.

Con il termine di automonitoraggio domiciliare della glicemia (SMBG, acronimo di *self-monitoring of blood glucose*) si intende la misurazione della glicemia capillare eseguita dalla persona con diabete mediante un glucometro portatile e le apposite strisce reattive nel corso della vita quotidiana. Con il termine autocontrollo glicemico, invece, si fa riferimento all'interpretazione dei risultati glicemici e ai conseguenti interventi terapeutici messi in atto per migliorarli.

L'autocontrollo è una componente fondamentale della terapia del diabete mellito: guida il clinico nell'adeguamento della terapia ipoglicemizzante e in particolare delle dosi di insulina; aiuta il paziente a prender coscienza della rilevante influenza che la dieta, il livello di attività fisica e le eventuali malattie in atto hanno sui livelli glicemici; è essenziale per riconoscere e prevenire gli episodi di ipo- e iperglicemia. In particolare, l'autocontrollo glicemico rappresenta la modalità più efficace per il riconoscimento e la gestione dell'iperglicemia post-prandiale, noto indicatore di variabilità glicemica nonché fattore di rischio indipendente di patologia cardiovascolare. Affinché risulti massimamente informativo dal punto di vista clinico, il monitoraggio glicemico deve essere strutturato ovvero avvenire con la giusta frequenza, al momento giusto e nella giusta situazione.

Automonitoraggio nel Diabete Tipo 1: evidenze.

Nel diabete mellito tipo 1, la maggior parte degli studi clinici ha evidenziato il ruolo centrale dell'autocontrollo nel raggiungimento di un buon controllo glicemico. Recentemente (Minder 2013) è stata descritta una relazione non lineare fra valore di emoglobina glicata (HbA1c) e numero medio di misurazioni fatte nel mese precedente in una coorte di 150 pazienti diabetici tipo 1. I valori più bassi di HbA1c sono stati registrati nei pazienti che facevano almeno 4 determinazioni al giorno; fra i pazienti che facevano meno di 4 determinazioni al giorno, la variazione stimata di HbA1c per ogni misurazione aggiuntiva era dello 0,2%. Tale variazione era invece trascurabile nei pazienti che facevano più di 4 misurazioni al giorno.

È fondamentale, tuttavia, ricordare che l'automonitoraggio ha un impatto favorevole sul controllo metabolico quando il paziente, opportunamente

educato, utilizza il dato glicemico per modificare le dosi di insulina. Nello studio *"Diabetes Control and Complications Trial"* (DCCT) ai pazienti con diabete di tipo 1 trattati con terapia intensiva veniva richiesto un SMBG a 4-5 punti che prevedeva la misura della glicemia prima di ogni pasto e all'ora di coricarsi. Una volta alla settimana era prevista una misura alle 3:00 del mattino e occasionalmente veniva consigliato un controllo post-prandiale. Nella maggior parte dei pazienti in terapia intensiva l'adeguamento delle dosi di insulina era fatto sulla base del valore glicemico rilevato, mentre nel braccio di controllo i pazienti misuravano quotidianamente la glicemia senza usare il dato per l'auto-titolazione della terapia insulinica. I risultati di questo studio, supportati anche dal follow up a lungo termine dei pazienti reclutati (studio EDIC - *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*; Nathan 2005) hanno fornito evidenza che il trattamento intensivo ritarda l'inizio e la progressione di nefropatia, neuropatia e retinopatia del 35-90% rispetto alla terapia insulinica convenzionale (*The DCCT Research Group* 1993).

Ma lo studio che più di altri ha contribuito a definire il ruolo dell'autocontrollo nel tipo 1 è stato lo studio DAFNE (*Dose Adjustment For Normal Eating*; DAFNE Study Group 2002).

I risultati di tale studio hanno dimostrato come un programma di educazione terapeutica basato sull'automonitoraggio glicemico e sulla conta dei carboidrati migliori sia la qualità di vita del paziente, che diventa autonomo nella gestione della propria terapia, sia il controllo glicemico, senza alcun peggioramento della frequenza di ipoglicemie severe o del rischio cardiovascolare.

I pazienti, randomizzati in due gruppi, erano addestrati ad adeguare le dosi di insulina all'introito di carboidrati subito (*"immediate"* DAFNE) o dopo 6 mesi di dieta abituale (*"delayed"* DAFNE).

A 6 mesi dall'inizio dello studio il valore di HbA1c era migliorato significativamente (mediamente dell'1%) in chi aveva ricevuto la formazione sin da subito rispetto al gruppo di controllo, senza differenze significative nei fenomeni ipoglicemici; allo stesso modo era migliorata la libertà di scelta degli alimenti e, di conseguenza, la qualità di vita.

A distanza di 12 mesi i valori di HbA1c rimanevano significativamente più

bassi rispetto al baseline, così come l'impatto della malattia diabetica sulle scelte alimentari e sulla qualità generale della vita che risultava ulteriormente migliorata rispetto all'inizio del percorso, nonostante i pazienti effettuassero un numero più elevato di iniezioni di insulina e un più frequente monitoraggio della glicemia.

Lo stesso gruppo di ricercatori ha più recentemente mostrato che il beneficio di tale approccio è mantenuto dopo 44 mesi di *follow-up* in quei pazienti che, opportunamente motivati a modificare il proprio stile di vita e a perseguire un buon controllo metabolico, applicano con maggior frequenza l'autocontrollo glicemico domiciliare e la conta dei carboidrati (Speight 2010).

Alla luce di questi studi, in Italia così come in altri paesi, le linee-guida raccomandano il controllo glicemico preprandiale nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1, e suggeriscono che il monitoraggio glicemico domiciliare venga eseguito prima di ogni iniezione di insulina in modo tale da aggiustarne eventualmente il dosaggio, sia in base al valore della glicemia, sia al contenuto di carboidrati del pasto.

Automonitoraggio nel Diabete Tipo 2: evidenze.

Le evidenze inerenti l'automonitoraggio glicemico nel diabete mellito tipo 1 sono verosimilmente trasferibili anche al paziente diabetico tipo 2 in trattamento insulinico intensivo. Infatti, una maggiore frequenza di determinazioni glicemiche si associa ad un miglior controllo metabolico in pazienti diabetici tipo 2 insulino-trattati che sono in grado di modificare secondo necessità la terapia insulinica. Ad esempio, Franciosi et al. hanno indagato mediante questionari auto-somministrati la frequenza di monitoraggio e la sua associazione con il controllo metabolico e la qualità di vita in una coorte di più di 3567 pazienti diabetici tipo 2 seguiti presso ambulatori specialistici di diabetologia o dal medico di medicina generale.

Restringendo l'analisi ai quasi 600 pazienti insulino-trattati, il livello medio di HbA1c era $7,5 \pm 1,8\%$ in chi misurava la glicemia almeno 1 volta al giorno, $7,8 \pm 1,7$ in chi la misurava almeno una volta a settimana, $7,9 \pm 1,8$ in chi la misurava meno di 1 volta a settimana e $8,3 \pm 1,9$ in chi faceva dosi fisse di insulina, indipendentemente dalla frequenza di monitoraggio. Nello stesso gruppo una maggiore frequenza di monitoraggio non era associata ad un peggioramento della qualità di vita valutata in termini di stress o preoccupazioni legate al diabete.

In un altro studio, la determinazione della glicemia a digiuno si è dimostrata essenziale per il raggiungimento di un buon controllo metabolico nei pazienti in trattamento con antidiabetici orali associati a una insulina a lunga durata d'azione (White 2007).

Il ruolo dell'automonitoraggio della glicemia capillare nel paziente con diabete di tipo 2 non trattato con insulina è stato oggetto di notevoli controversie in letteratura e continua a essere al centro dell'attenzione della comunità diabetologica. Anche in questa categoria di pazienti, la rilevazione strutturata della glicemia capillare serve a prender coscienza degli effetti di diversi tipi e quantità di cibo sul controllo glicemico e dei benefici a breve e medio termine dell'esercizio fisico, promuovendo modifiche virtuose dello stile di vita; aiuta inoltre il medico ad identificare l'alterazione

glicemica prevalente e a disegnare una terapia personalizzata per ogni singolo paziente attraverso la prescrizione di farmaci che agiscano preferenzialmente sulla glicemia a digiuno o postprandiale.

Per questo, già a partire dal 2009, le raccomandazioni dell'*International Diabetes Federation* (IDF) affermano che l'automonitoraggio glicemico è uno strumento efficace anche nel diabete di tipo 2 non insulino-trattato, a condizione che venga inteso come parte integrante di un programma di educazione e terapia, utilizzato dal medico e dallo stesso paziente per modificare il trattamento complessivo del diabete attraverso interventi mirati sul comportamento e sulla terapia anche farmacologica, per il raggiungimento del miglior controllo glicemico.

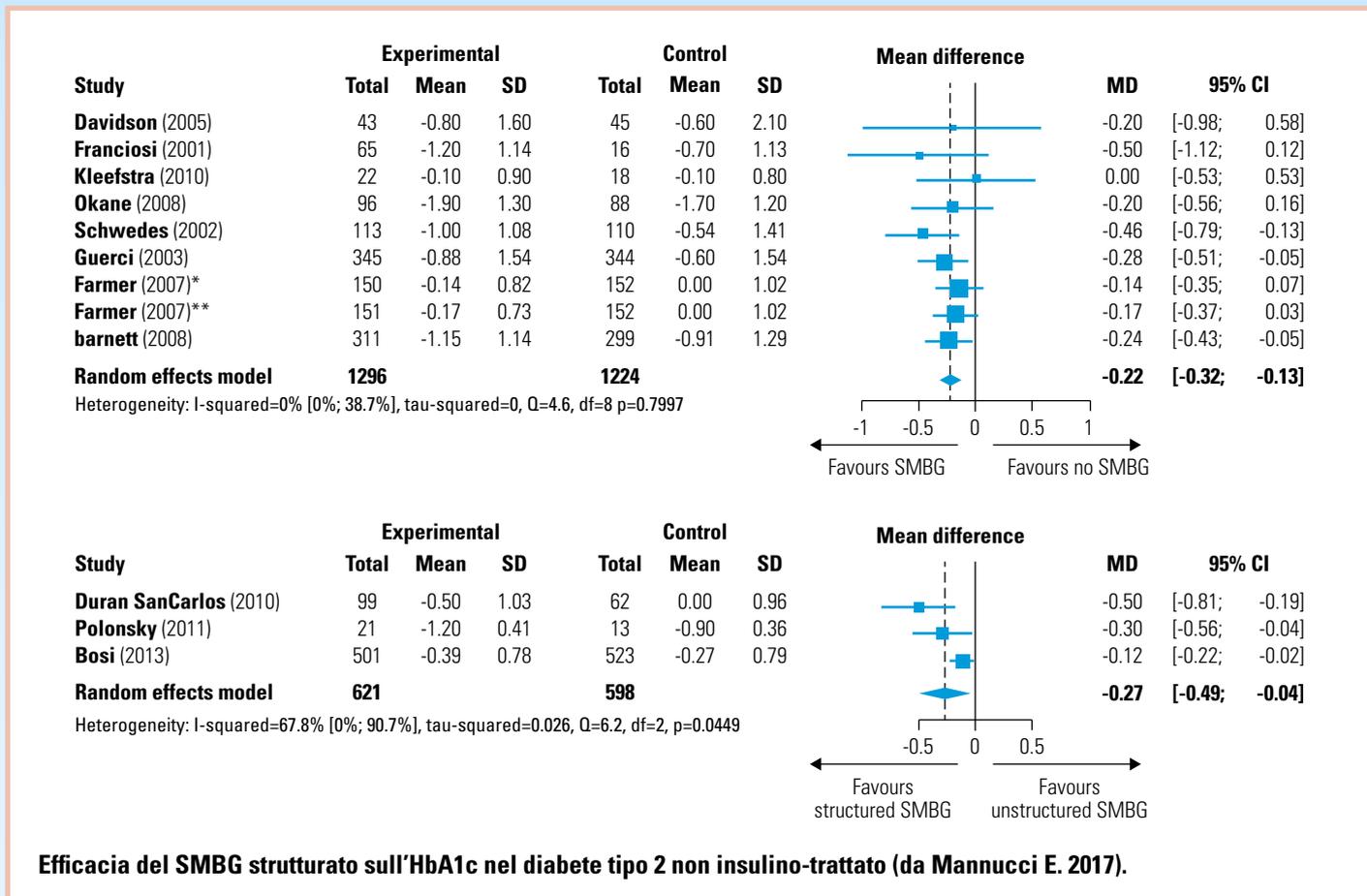
Le metanalisi di studi clinici e le revisioni sistematiche della letteratura prodotte negli anni su questo tema specifico hanno valutato la riduzione della HbA1c essere mediamente dello 0,2-0,4% nei pazienti che praticano l'automonitoraggio, una riduzione che è influenzata dal grado di compenso metabolico al baseline e dal tipo di farmaci prescritti (Farmer 2012).

Recentemente, Mannucci et al. hanno selezionato tutti i trial randomizzati controllati che arruolavano pazienti diabetici tipo 2 non insulino-trattati con una durata di almeno 24 settimane e con la variazione di HbA1c quale *endpoint* primario, mettendo a confronto automonitoraggio sì vs automonitoraggio no e monitoraggio strutturato vs monitoraggio non strutturato della glicemia (Figura 1). L'uso del SMBG è risultato associato ad una significativa riduzione della HbA1c rispetto a nessun monitoraggio della glicemia. In tutti i trial randomizzati tranne uno l'automonitoraggio era eseguito in maniera strutturata e l'unico che ha confrontato SMBG non strutturato vs nessun monitoraggio ha riportato una riduzione inferiore dei livelli di HbA1c.

È plausibile che l'effetto favorevole sul controllo metabolico, ancorché minimo, registrato nei trial randomizzati presi in considerazione sia dovuto alle modifiche allo stile di vita e alla terapia farmacologica indotte dalla conoscenza dei valori glicemici. Infatti un miglioramento più evidente della HbA1c è stato registrato negli RCT in cui i risultati dell'automonitoraggio erano usati dal medico per modificare il tipo e/o la dose del farmaco ipoglicemizzante secondo un algoritmo predefinito.

In tre dei trial selezionati (gli studi STeP, St. Carlos e PRISMA) (Duran 2010; Polonsky 2011; Bosi 2013), che indagano i benefici della misurazione della glicemia eseguita con modalità, tempi e frequenza predefiniti, l'automonitoraggio strutturato produceva una riduzione della HbA1c significativamente maggiore ($-0,27\%$ [$-0,49$ to $-0,04$], $P = 0,018$) rispetto a quanto osservato nel braccio di controllo.

Gli studi citati appaiono eterogenei per le caratteristiche dei pazienti arruolati e per il *setting* clinico in cui si sono svolti, e questo amplia il significato del risultato riportato. Per esempio, lo studio St. Carlos (Duran 2010) ha arruolato pazienti di nuova diagnosi che erano seguiti con un algoritmo piuttosto sofisticato in cui l'identificazione dell'alterazione glicemica prevalente (iperglicemia a digiuno vs iperglicemia postprandiale) orientava la scelta della terapia ipoglicemizzante, suggerendo l'impiego di farmaci attivi maggiormente sulla glicemia a digiuno o su quella postprandiale; d'altra parte, lo studio STeP (*Structured Testing Program*, Polonsky 2011) ha valu-



Efficacia del SMBG strutturato sull’HbA1c nel diabete tipo 2 non insulino-trattato (da Mannucci E. 2017).

Figura 1

tato 483 soggetti con controllo glicemico scadente (HbA1c media di 8,9% al baseline) gestiti presso 34 ambulatori di medicina di base dimostrando, peraltro, una riduzione dei costi associati all’automonitoraggio attraverso un uso più oculato delle strisce reattive.

Lo studio PRISMA (*Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients*; Scavini 2013; Bosi 2013) ha arruolato oltre 1000 pazienti in buon controllo glico-metabolico (HbA1c media di 7,3% al baseline) presso 38 centri di diabetologia in Italia, tutti sottoposti allo stesso programma di educazione ma randomizzati ad eseguire un monitoraggio strutturato o casuale della glicemia capillare. Nel gruppo di intervento con SMBG strutturato le misurazioni della glicemia avvenivano a digiuno, in fase preprandiale, in fase postprandiale e alcune ore dopo (per un totale di 4 misurazioni al giorno) per 3 giorni alla settimana. Come per lo studio St. Carlos, nel gruppo di intervento l’avvio o la modifica della terapia farmacologica avveniva non solo guardando ai livelli di HbA1c, ma tenendo conto delle alterazioni glicemiche prevalenti evidenziate dall’SMBG e delle caratteristiche di efficacia dei singoli farmaci ipoglicemizzanti su parametri quali glicemia a digiuno, glicemia postprandiale e rischio di ipoglicemia. Al termine dello studio, nei pazienti che praticavano l’automonitoraggio strutturato, la riduzione

dei livelli di HbA1c si associava ad un maggior numero di modifiche della terapia ipoglicemizzante senza comportare un aumento del peso corporeo o ipoglicemie gravi.

Sulla scorta di questi risultati, già da alcuni anni sono stati proposti algoritmi per il trattamento farmacologico del diabete tipo 2 che suggeriscono di prescrivere farmaci differenti (adottando diverse combinazioni di 2 o 3 farmaci antidiabetici al fallimento dell’intervento sullo stile di vita e della metformina), sulla base delle caratteristiche del paziente (situazione clinica generale, entità della iperglicemia, obesità, rischio di ipoglicemia, insufficienza renale) e del tipo di iperglicemia (prevalentemente a digiuno/pre-prandiali, prevalentemente post-prandiali, pre- e post-prandiali) documentata usando un monitoraggio strutturato della glicemia (Ceriello 2011). Ulteriori studi saranno necessari per stabilire se gli algoritmi di trattamento basati sui risultati dell’automonitoraggio strutturato siano superiori in termini di riduzione di HbA1c e di rischio di ipoglicemia rispetto agli algoritmi che non usano i risultati dell’automonitoraggio.

Frequenza di automonitoraggio: indicazioni delle Linee-Guida.

La frequenza dei controlli glicemici deve essere determinata su base individuale tenendo conto del tipo di diabete, dalla terapia effettuata e dalla

eventuale presenza di condizioni intercorrenti, seguendo schemi di misurazione periodica con frequenza e intensità variabile (Figura 2). Le raccomandazioni dell' *American Diabetes Association (Standard of medical care in diabetes, 2017)* e gli Standard SID-AMD (Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2016) individuano cinque classi di pazienti, in funzione della terapia e del quadro clinico.

Pazienti in trattamento insulinico intensivo (trattamento multi-iniettivo o con microinfusore): sono suggeriti/raccomandati 5 controlli/die (4 controlli/die in condizioni di controllo glicemico stabile). Un controllo più stretto è auspicabile per i pazienti in terapia con microinfusore, per le pazienti con diabete pregestazionale in gravidanza e per i soggetti con età inferiore a 18 anni (fino a 6-8 controlli/die) o per i pazienti che iniziano il trattamento insulinico (6-7 controlli/die per il primo trimestre). Secondo le raccomandazioni ADA, nei pazienti in terapia intensiva multiiniettiva e/o con microinfusore la misurazione della glicemie capillare dovrebbe essere eseguita sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti principali, prima di andare a letto e prima di un esercizio fisico, nel sospetto e dopo la correzione di un'ipoglicemia, sempre prima di guidare. *Pazienti in trattamento insulinico non intensivo o in trattamento combinato con farmaci non insulinici orali o iniettivi:* si consiglia un numero di controlli quotidiani pari al numero di iniezioni +20% in condizioni di controllo glicemi-

co stabile. Nei pazienti con complicanze micro/macroangiopatiche (coronariopatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante), che presentano un rischio elevato di ipoglicemia o che svolgono professioni tali (autisti, piloti, gruisti, lavoratori su impalcature, ecc..) per cui sono esposti ad un rischio potenzialmente grave in caso di ipoglicemia è consigliabile un monitoraggio più stretto (2-3 controlli/die).

Pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali secretagoghi che possono causare ipoglicemia (sulfaniluree, glinidi): si consigliano 15-20 controlli/mese in condizioni routinarie e fino a 40 controlli/mese in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia. Un automonitoraggio più intensivo è raccomandato per brevi periodi (alla diagnosi e ogniqualvolta viene modificata la terapia) per facilitare l'individuazione di "pattern" giornalieri. Allo scopo di avere un profilo rappresentativo, potrà essere utilizzato uno schema settimanale a 6 punti (misurazione della glicemia prima e dopo i 3 pasti principali) o uno schema "a scacchiera".

Pazienti in trattamento dietetico e/o con farmaci che non causano ipoglicemia (insulino-sensibilizzanti, incretino-mimetici): viene suggerito un automonitoraggio concentrato in brevi periodi di tempo, all'inizio della malattia e periodicamente, ad esempio un profilo a 6 punti ogni 2 settimane o un profilo a 7 punti (con misurazione della glicemia prima di andare a letto) per

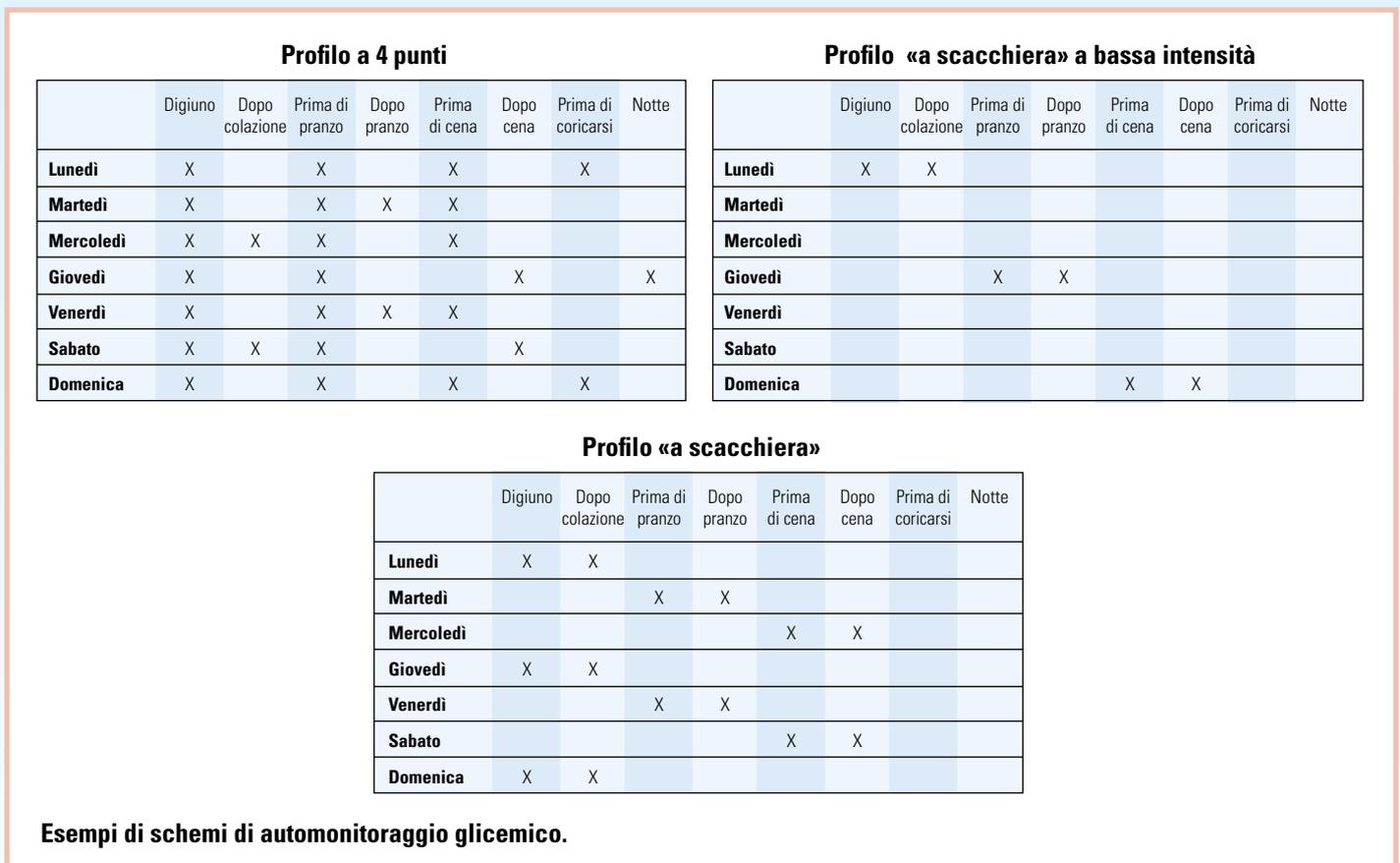


Figura 2

3 giorni ogni trimestre o un profilo a 4 punti (con misurazione della glicemia dopo pranzo) per 1 giorno a settimana.

Pazienti con diabete gestazionale: la frequenza dei controlli suggerita per le donne con diabete gestazionale in trattamento dietetico è di 2-3 controlli/die (monitoraggio a "scacchiera"), fino allo schema a 7-8 punti/die per le pazienti in trattamento insulinico intensivo.

Il fabbisogno di determinazioni della glicemia può aumentare temporaneamente per condizioni di scompenso glicometabolico o per malattie o terapie intercorrenti (ad es. malattie infettive, necessità di terapia steroidea, chemioterapia antitumorale), oppure in caso di ipoglicemia grave.

Affidabilità del glucometro: dall'accuratezza alla telediabetologia.

Avere una misura accurata della glicemia è il presupposto formale di qualunque algoritmo terapeutico che si fondi sull'automonitoraggio glicemico. Avere fiducia nel valore glicemico e conoscere i suoi limiti è, tuttavia, fondamentale anche per il paziente per non commettere errori nella vita di tutti i giorni. Titolare l'insulina basale, calcolare il bolo di insulina rapida, individuare un'ipoglicemia asintomatica, dover adeguare la terapia o l'assunzione di carboidrati per fare esercizio fisico, interrogarsi sulla possibilità di mangiare una pizza piuttosto che un dolcetto sono situazioni frequenti nella vita di un paziente diabetico e si basano sulla determinazione della glicemia capillare. Avere certezza della correttezza del dato glicemico, dunque, migliora la compliance del paziente nella gestione della sua patologia.

Dall'immissione in commercio dei primi glucometri negli anni '70, tanta strada è stata fatta e tutte le aziende farmaceutiche impegnate nel settore hanno disegnato strumenti sempre più accurati e precisi. Per accuratezza s'intende la concordanza tra la glicemia capillare e quella determinata in laboratorio, mentre per precisione si intende la ripetibilità del dato.

Le autorità regolatorie internazionali (ISO - *International Organization for Standardization*), al fine di garantire una maggior qualità dei glucometri, hanno definito delle nuove norme che, solo se rispettate, consentono ad una azienda di definire il proprio prodotto accurato e di ottenere la marcatura CE per l'immissione in commercio. La nuova normativa ISO 15197:2013 è molto più restrittiva rispetto alla precedente del 2003: stabilisce infatti che il 95% dei risultati deve cadere nell'intervallo di riferimento ± 15 mg/dl per glicemia < 100 mg/dl (e non più < 75 mg/dl) e $\pm 15\%$ (e non più $\pm 20\%$) per glicemia ≥ 100 mg/dl (e non più ≥ 75 mg/dl).

In pratica, se il valore reale della glicemia, determinato con il metodo di riferimento, è 80 mg/dl, il glucometro deve generare un valore compreso tra 65 e 95 mg/dl per essere considerato accurato; se il valore reale è 150 mg/dl, il glucometro deve generare un valore che sia compreso tra 128 e 172 mg/dl.

Nella nuova normativa, inoltre, è cambiato anche il numero minimo di valutazioni da effettuare: devono essere effettuate misurazioni duplicate da 3 lotti di reagenti su 100 soggetti diversi (un totale di 600 misurazioni) e la tolleranza prevista per i valori < 100 mg/dl e ≥ 100 mg/dl dev'essere rispettata in almeno il 95% dei casi.

Infine, il 99% dei singoli valori di glucosio misurati deve essere compreso entro le zone A e B della griglia di Clarke-Parkes. La griglia di Clarke-Parkes è la modalità di rappresentazione grafica dell'accuratezza clinica, ovvero della probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il sistema di automonitoraggio. Essa identifica 5 zone differenti (A-E) di rischio clinico inserite in un sistema di assi cartesiani che mostra la concordanza tra la glicemia ottenuta con l'automonitoraggio vs standard di riferimento: i valori glicemici che cadono nella zona A e B consentono di prendere delle decisioni terapeutiche in sicurezza per la buona accuratezza del dato glicemico, al contrario quelli che si collocano nelle zone C, D, E potrebbero indurre a prendere delle decisioni terapeutiche inadeguate o pericolose per il paziente (Figura 3).

Non solo la performance del sistema di lettura influenza l'accuratezza del dato glicemico, vi sono numerosi fattori esterni, sia endogeni sia esogeni (temperatura, umidità, altitudine, perfusione periferica, ematocrito, pressione parziale di ossigeno, bilirubina, acido urico, galattosio, glutazione,

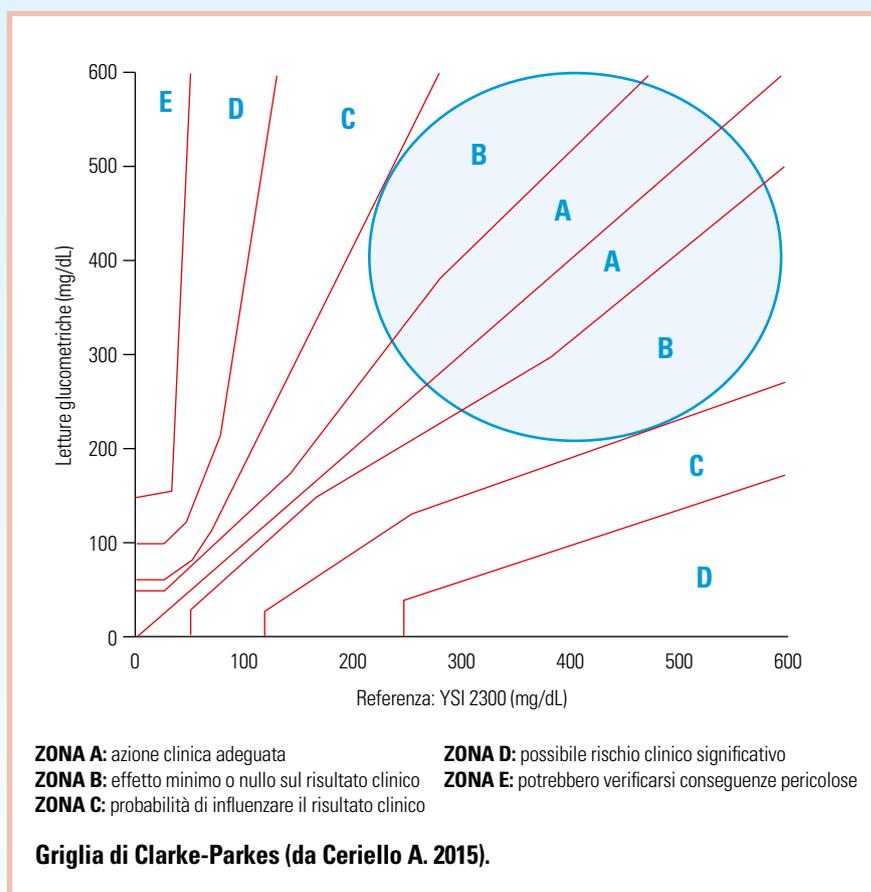


Figura 3

eparina, urea, creatininemia, colesterolo, trigliceridi, acido ascorbico, paracetamolo, dopamina, mannitolo, icodestrina, ibuprofene) che possono interferire con il risultato.

Il device più innovativi utilizzano principi di rilevazione del segnale, elettrochimico o colorimetrico, che consentono di correggere l'influenza sul dato glicemico di alcuni di questi fattori, per esempio l'ematokrito, grazie a sofisticati algoritmi.

I nuovi glucometri, inoltre, sono divenuti piccoli e maneggevoli e presentano una serie d'innovazioni tecnologiche che garantiscono una migliore usabilità da parte del paziente (tra cui: display colorato e allarmi acustici, porta di inserimento striscia retroilluminata, campione di sangue e tempo di esecuzione del test ridotti) e una migliore caratterizzazione/interpretazione del dato glicemico (classificazione in base al pasto, aggiunta di note per malattia/stress/sport, inserimento di informazioni relative ai carboidrati consumati e alle unità d'insulina somministrate, allarme di iper- o ipoglicemia, stima dell'HbA1c)

Particolare importanza ha assunto la possibilità di scarico sul PC e condivisione con il diabetologo, anche in remoto, dei dati raccolti sul dispositivo

attraverso software specifici per il glucometro in uso forniti direttamente dalle aziende produttrici ovvero appoggiandosi a piattaforme (come *Diasend*) che "servono" glucometri di modello e marca differente (Figura 4).

L'elaborazione statistica dei dati glicemici (con calcolo di indicatori di variabilità glicemica quali glicemia media, deviazione standard, glicemie minime e massime del periodo selezionato), la creazione di grafici e tabelle riassuntive e la eventuale integrazione con le informazioni sulla terapia in atto (fornite dal paziente sotto forma di note o direttamente scaricate da un microinfusore d'insulina), agevolano l'individuazione delle alterazioni glicemiche prevalenti e guidano l'ottimizzazione della terapia (Figura 5).

Automonitoraggio strutturato: importanza della formazione.

L'interazione tra i soggetti diabetici e gli operatori sanitari è essenziale per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici: quando il paziente non ritiene che un trattamento raccomandato (come l'automonitoraggio della glicemia) permetta di ottenere dei risultati positivi o quando non vede concreti miglioramenti, perde interesse nel continuarlo (Fisher 2011).

L'utilizzo dell'SMBG deve dunque nascere da una decisione condivisa tra

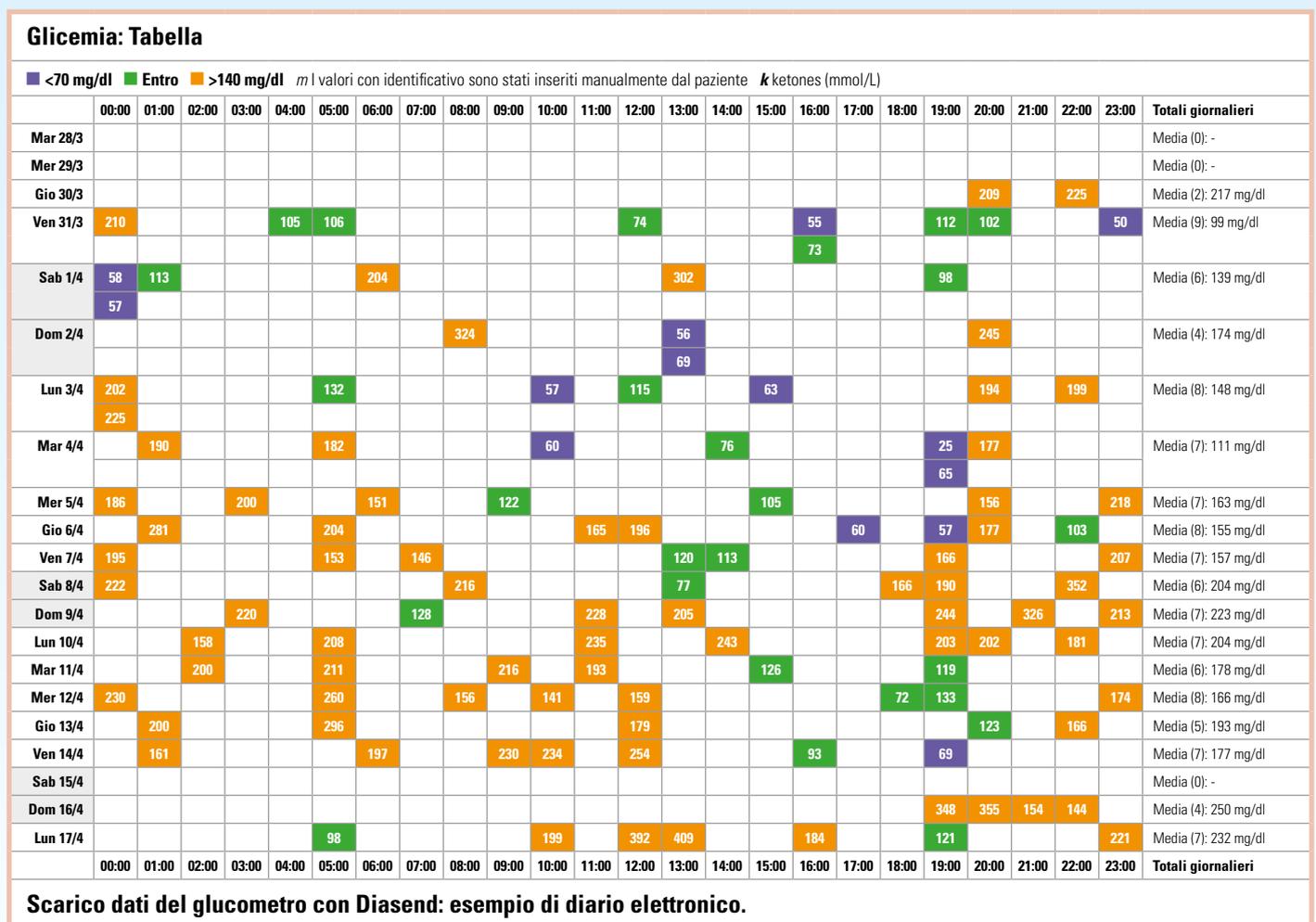


Figura 4

il paziente diabetico e l'operatore sanitario: è essenziale che lo scopo dell'automonitoraggio sia chiaramente definito e concordato con il paziente e che il paziente sia adeguatamente addestrato ad apportare modifiche allo stile di vita e alla terapia in base ai risultati dell'SMBG.

L'istruzione all'automonitoraggio glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale qualificato operante nel team diabetologico.

Il percorso è articolato in tappe successive: selezione dello strumento più adatto alle caratteristiche del paziente, definizione degli obiettivi terapeutici (intervallo di valori accettabili per la glicemia prima o dopo un pasto) individualizzati per ogni paziente, scelta dello schema di monitoraggio (quante volte misurare, a che ora e per quanto tempo), spiegazione dei comportamenti da mettere in atto per prevenire o correggere le variazioni importanti della glicemia rispetto agli obiettivi terapeutici (trattamento dell'ipoglicemia, ecc.). Le istruzioni devono essere fornite all'inizio della malattia e verificate periodicamente in occasione delle visite di controllo. L'importanza dell'educazione, svolta principalmente dall'infermiere, è stata dimostrata anche dallo studio ROSES (*Role of self-monitoring of blood*

glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin; Franciosi 2011) che ha evidenziato come la strategia educativa ad opera del team diabetologico, associata ad un incremento della frequenza del monitoraggio, porti ad un miglioramento del compenso metabolico ed a modifiche dello stile di vita, in particolare ad un migliore controllo del peso corporeo.

Conclusioni.

In conclusione, l'autocontrollo glicemico deve essere inteso come un vero e proprio intervento terapeutico prescritto dal diabetologo secondo precise indicazioni e condiviso con il paziente, da attuarsi con strumenti in grado di rispondere a requisiti specifici di qualità. I benefici dell'autocontrollo e la sua importanza nell'ambito di una strategia globale di cura sono stati evidenziati sia in persone con diabete tipo 1, sia in soggetti con diabete tipo 2 insulino-trattato e anche non insulino-trattato, supportando le indicazioni delle linee-guida a proporre, implementare e utilizzare l'automonitoraggio glicemico nell'approccio globale alla gestione della malattia diabetica.

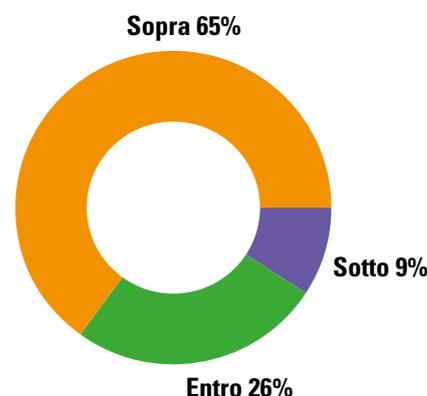
Elaborazione dati

Glicemia		CGM		Insulina		Carboidrati		Attività	
Media 174 mg/dl		Media 0 mg/dl		Dose giornaliera Media 0 U		Media dei carboidrati al giorno 0 g		Media passi/giorno 0 passi	Media kcal/giorno 0 kcal
SD = 79	# = 152	SD = 0	# = 0	SD = 0	# giorni = 31	SD = 0	# = 0	0% di 10.000 (obiettivo)	0% di 2.500 (obiettivo)
Media di misurazioni al giorno = 4.9		Media di misurazioni al giorno = 0		Media del numero di boli al giorno = 0		Media di misurazioni al giorno = 0			

Glicemia (mg/dl)

Statistica Glicemia	
Media (mg/dl)	174
Mediana (mg/dl)	177
Valore massimo (mg/dl)	409
Valore minimo (mg/dl)	25
Deviazione standard (SD)	79
Valori/giorno	4.9
Numero valori	152
Valori sopra target (140 mg/dl)	98
Valori entro target (70-140 mg/dl)	40
Valori sotto target (70 mg/dl)	14

Intervallo	Media BG	# BG	SD
00:00 - 06:00	180	38	65
06:00 - 08:00	187	6	56
08:00 - 10:00	203	9	53
10:00 - 12:00	165	11	63
12:00 - 14:00	199	20	112
14:00 - 16:00	128	8	53
16:00 - 18:00	126	6	86
18:00 - 20:00	147	23	83
20:00 - 22:00	188	15	71
22:00 - 24:00	181	16	67



Scarico dati del glucometro con Diasend: esempio di elaborazione dei risultati glicemici.

Figura 5

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2017.
2. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group. Response to comment on: Bosi et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycaemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2887-2894.
3. Ceriello A, Armentano V, De Micheli A, Gallo M, Perriello G, Gentile S. La personalizzazione della terapia: innovazione nella gestione del paziente con diabete di tipo 2. *Il Giornale di AMD* 2011; 14: 35-45.
4. Ceriello A. Valenza clinica delle norme ISO per i device per l'autocontrollo glicemico. *MeDia* 2015; 15: 46-49.
5. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ*; 325:746, 2002.
6. Duran A, Martin P, Runkle I, Perez N, Abad R, Fernandez M et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2010; 2: 203-11.
7. Farmer AJ, Perera R, Ward A, et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ*. 2012; 344: e486.
8. Fisher WA, Kohut T, Schachner H, Stenger P. Understanding self-monitoring of blood glucose among individuals with type 1 and type 2 diabetes: an information-motivation-behavioral skills analysis. *Diabetes Educ*. 2011 Jan-Feb; 37(1): 85-94.
9. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study Group. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care*. 2001 Nov; 24(11): 1870-7.
10. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoli A, Cucco L et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabet Med* 2011 Feb 23.
11. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jul 1:1932296817719290.
12. Minder AE, Albrecht D, Schäfer J, Zulewski H. Frequency of blood glucose testing in well educated patients with diabetes mellitus type 1: how often is enough? *Diabetes Res Clin Pract*. 2013 Jul; 101(1): 57-61.
13. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22; 353(25): 2643-53.
14. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, non-insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011; 34: 262-7.
15. Scavini M, Bosi E, Ceriello A, Giorgino F, Porta M, Tiengo A et al. Prospective, randomized trial on intensive SMBG management added value in non-insulin-treated T2DM patients (PRISMA): a study to determine the effect of a structured SMBG intervention. *Acta Diabetol* 2011 Dec 22.
16. Società Italiana di Diabetologia - Associazione Medici Diabetologi. *Stardard italiani per la cura del diabete mellito* 2016.
17. Speight J, Amiel SA, Bradley C, Heller S, Oliver L, Roberts S, Rogers H, et al. Long-term biomedical and psychosocial outcomes following DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) structured education to promote intensive insulin therapy in adults with sub-optimally controlled Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 89(1): 22-9, 2010.
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
19. White RD. The treat-to-target A1C approach to control type 2 diabetes and prevent complications. *Adv Ther* 2007; 24: 545-59.

Dulaglutide: una marcia in più sulla strada dell'aderenza alla terapia diabetologica

Treatment patterns in patients with type 2 diabetes mellitus treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Higher adherence and persistence with dulaglutide compared with once-weekly exenatide and liraglutide

Alatorre C, Fernández Landó L, Yu M, Brown K, Montejano L, Juneau P, Mody R, Swindle R.
Diabetes Obes Metab. 2017 Jul; 19(7): 953-961

Fabrizio Febo

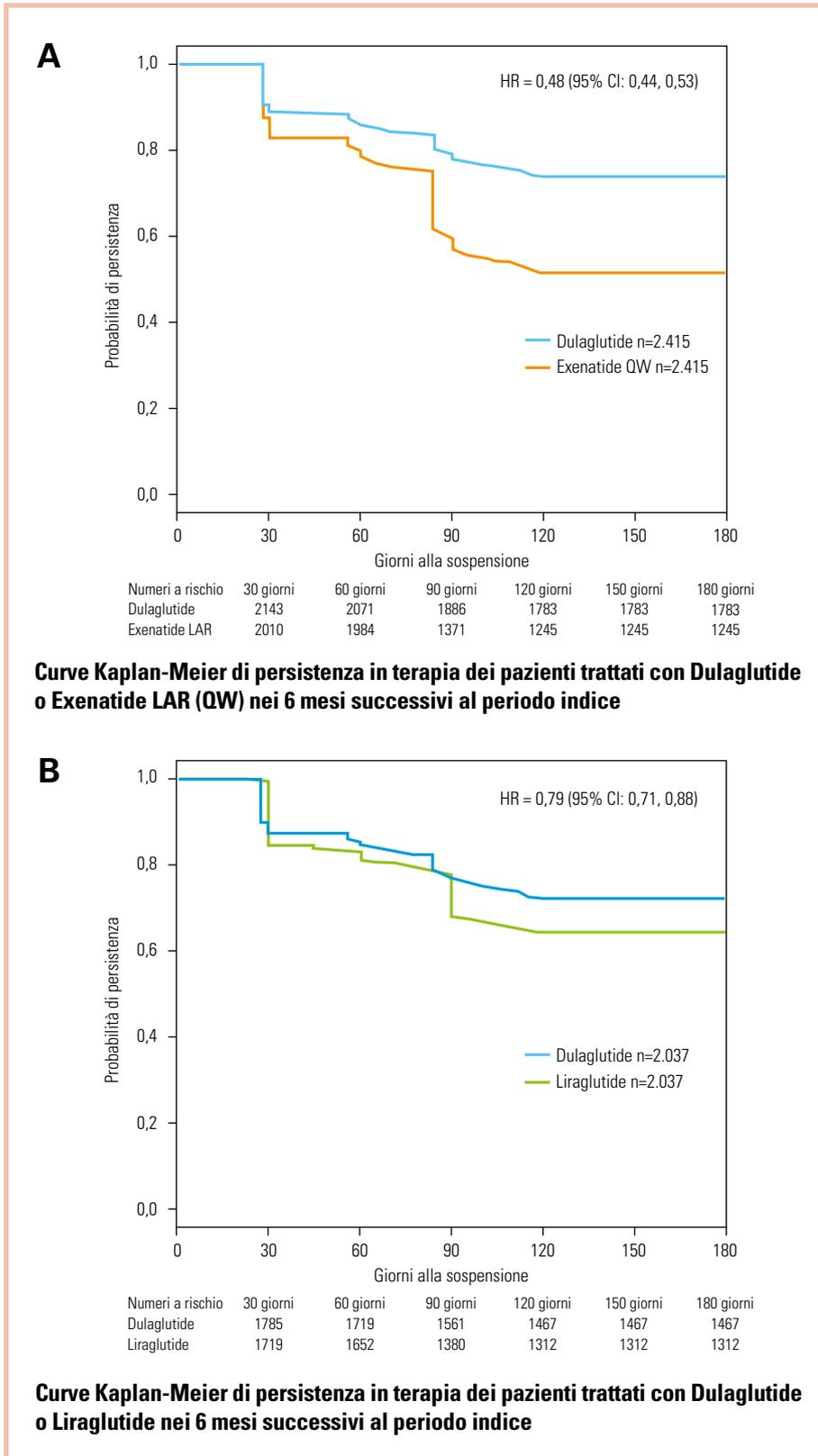
Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è una patologia cronica e progressiva. Nell'ultimo decennio il rischio di sviluppare DM2 durante il corso della vita è salito dal 20 a circa il 40% nella popolazione occidentale. Nonostante il numero sempre crescente di farmaci a nostra disposizione, si stima che solo il 36% dei pazienti raggiunga un controllo ottimale, mentre ben il 14,9% dei diabetici americani con diabete non controllato non assume alcuna terapia. Una maggiore aderenza alle terapie antidiabetiche è notoriamente associata ad un migliore controllo glicemico, ed alla riduzione del numero di ricoveri ospedalieri, della spesa sanitaria, del numero e dell'entità delle complicanze. Questo vantaggio in termini economici è presente anche se nella terapia si impiegano farmaci più costosi come gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA) o gli inibitori degli SGLT-2. In questo studio retrospettivo, basato su un database prescrittivo statunitense (*Truven Health's MarketScan Research Databases*), sono state valutate l'aderenza, la permanenza ed i pattern di trattamento per il GLP-1 RA settimanale Dulaglutide, rispetto agli altri farmaci analoghi del GLP-1 commercializzati negli Stati Uniti al momento dello studio: *exenatide bis in die* (BID), liraglutide, exenatide LAR e albiglutide. Per lo studio sono stati selezionati retrospettivamente pazienti con DM2 ai quali veniva prescritta per la prima volta (data indice) una molecola della classe dei GLP-1 RA. L'aderenza è stata misurata come "Proportion of Days Covered" (PDC), ovvero il numero dei giorni nei sei mesi successivi alla data indice nei quali il farmaco risultava prescritto al paziente, diviso per il numero dei giorni del periodo di osservazione. Una PDC >0.80 è stata considerata come soglia di aderenza alla terapia. La permanenza (giorni in terapia) è stata stimata in base al numero di prescrizioni del farmaco durante il periodo di osservazione di sei mesi. Inoltre sono state valutate le modifiche della terapia in termini di aggiunta di nuove molecole,

Solamente il 36% dei pazienti con DM2 raggiunge un controllo glicemico ottimale

il passaggio ad un altro GLP-1RA, l'incremento del dosaggio o la sospensione del farmaco. I pazienti sono stati selezionati utilizzando un "propensity score" che permettesse la comparazione delle diverse coorti di pazienti, riducendo i bias di selezione, con un calibro di 0.2x deviazione standard dei singoli parametri presi in esame. In una prima analisi, sono stati confrontati gruppi costituiti da pazienti con caratteristiche paragonabili ("matched cohorts") in trattamento con dulaglutide, exenatide LAR o liraglutide. I pazienti ai quali era stata prescritta dulaglutide mostravano una media di aderenza superiore rispetto ai chi riceveva exenatide LAR (0.72 vs 0.61; $P < .0001$) o liraglutide (0.71 vs 0.67; $P < .0001$). La percentuale di pazienti che ottenevano una PDC ≥ 0.80 era significativamente maggiore per dulaglutide rispetto a exenatide LAR (54.2% vs 37.9%; $P < .0001$) e liraglutide (53.5% vs 44.3%; $P < .0001$). La media (deviazione standard) di giorni in terapia era significativamente maggiore per la coorte

I pazienti in terapia con dulaglutide mostrano una minore necessità di modificare o incrementare altri farmaci anti diabete rispetto ai pazienti in trattamento con exenatide LAR o liraglutide.

Rispetto agli altri GLP-1RA dulaglutide si è dimostrata associata ad una maggiore aderenza e permanenza in terapia



dulaglutide rispetto alla coorte exenatide LAR (148.4 [55.4] vs 123.6 [61.6]; $P < .0001$) e liraglutide (146.0 [56.9] vs 137.4 [60.1]; $P < .0001$). Una percentuale statisticamente inferiore di pazienti che ricevevano dulaglutide interrompeva il trattamento rispetto a chi riceveva exenatide LAR (26.2% vs 48.4%; $P < .0001$) o liraglutide (28.0% vs 35.6%; $P < .0001$). Chi riceveva dulaglutide aveva una minore probabilità di passare ad un diverso GLP-1RA o ad altra terapia diabetologica, mentre i pazienti in terapia con exenatide LAR o liraglutide erano più frequentemente sottoposti a modifiche o ad intensificazione della terapia antidiabetica. È stata poi condotta una seconda analisi, nella quale dulaglutide è stata confrontata con gli altri quattro GLP-1RA in commercio, senza appaiare i soggetti in gruppi omogenei. I dati precedentemente ottenuti sono stati confermati nella seconda analisi: la probabilità di aderenza ($PDC \geq 0.80$) era inferiore per albiglutide (odds ratio [OR] 0.63; 95% CI 0.55, 0.73), exenatide BID (OR 0.32; 95% CI 0.28, 0.37), exenatide LAR (OR 0.48; 95% CI 0.43, 0.53), e liraglutide (OR 0.65; 95% CI 0.59, 0.71) rispetto a dulaglutide. Inoltre i pazienti in terapia con dulaglutide avevano una probabilità minore di sospendere il farmaco nei sei mesi di osservazione rispetto ai pazienti trattati con gli altri GLP-1RA. La preferenza dei pazienti per Dulaglutide, riscontrata in questo studio, potrebbe essere dovuta alla monosomministrazione settimanale, che la potrebbe rendere preferibile rispetto a liraglutide, somministrata quotidianamente, e al device semplice e "pronto all'uso", che la rende di più facile assunzione rispetto ad exenatide LAR. L'impiego di dulaglutide potrebbe quindi risultare utile nell'incrementare l'aderenza alla terapia prescritta migliorando così da subito il controllo glicemico e riducendo nel tempo l'insorgenza di complicanze; in considerazione anche dei numerosi vantaggi offerti da questa classe di molecole (efficacia sul controllo glicemico, riduzione del peso, ecc) la prescrizione di dulaglutide sembra quindi rappresentare un'alternativa auspicabile.

Figura 1

Quali i vantaggi del trattamento con inibitore DPP-4 sulle escursioni glicemiche postprandiali?

Effect of Linagliptin Versus Metformin on Glycemic Variability in Patients with Impaired Glucose Tolerance

González-Heredia T, Hernández-Corona DM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E
Diabetes Technol Ther. 2017 Aug; 19(8): 471-475

Ilaria Dicembrini

L'alterata tolleranza glicidica viene universalmente accettata come una condizione di rischio aumentato per quanto concerne lo sviluppo di diabete negli anni successivi. Numerose evidenze hanno mostrato come tale condizione si associ ad un aumentato rischio di sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. In aggiunta sempre più numerose evidenze sottolineano l'importanza, in particolare, della variabilità glicemica postprandiale anche nei pazienti con alterata tolleranza glicidica (IGT). Questo studio intende indagare l'effetto di linagliptin, un inibitore di DPP-4, sulla variabilità glicemica proprio nei pazienti con IGT.

A tal fine è stato condotto uno studio randomizzato controllato in doppio cieco su 16 adulti, con età compresa tra 30 e 60 anni, indice di massa corporea tra 25 e 34,9 kg/m² e diagnosi di alterata tolleranza glicidica effettuata mediante curva da carico con glucosio (75 g); 8 soggetti sono stati allocati a ricevere metformina alla dose di 500 mg 1 cp/2/die ed 8 a ricevere Linagliptin 5 mg 1 cp/die per tre mesi.

Non sono state riportate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda età (51,9 ± 6,4 con metformina vs. 49,3 ± 5,7 aa con linagliptin; P = 0.67); profilo pressorio, glicemia 120' dopo carico di glucosio; indice di massa corporea; emoglobina glicosilata, profilo lipidico, ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), deviazione standard, coefficiente di variazione e valore medio della glicemia valutati mediante sistema di monitoraggio glicemico in continuo, registrato per due giorni ad inizio e fine studio.

A fine trattamento la curva da carico standard ha mostrato una significativa riduzione della glicemia a 120', mentre non sono state riportate variazioni significative nei valori di AUC per glicemia, MAGE, deviazione standard, coefficiente di variazione e valore medio della glicemia.

Questo studio pilota per la prima volta analizza gli effetti del trattamento farmacologico antidiabetico sulla variabilità glicemica in pazienti con alterata tolleranza glicidica.

4 pazienti (50%) nel gruppo in trattamento con metformina e 5 (62,5%) nel gruppo trattato con linagliptin hanno raggiunto, dopo trattamento, valori della glicemia a 120' dell'OGTT inferiori a 140 mg/dl. Non è stata riscontrata nessuna differenza nel profilo di tollerabilità o nell'aderenza al trattamento.

Questo studio si concentra sulla valutazione della variabilità glicemica nei pazienti con alterata tolleranza glicidica utilizzando come parametri i valori di AUC per glicemia (vedi Fig. 1), MAGE, deviazione standard, coefficiente di variazione della glicemia e valore medio di glicemia medesima. Nessuno dei due trattamenti farmacologici è risultato in grado di modificare in modo significativo tali parametri, probabilmente in relazione al valore di HbA1c del campione studiato, che era intorno a 6.0%, ed alle caratteristiche generali di basso rischio ipoglicemico. Il trattamento con linagliptin per tre mesi si associava però ad una riduzione significativa della glicemia a 120' dopo curva da carico con glucosio orale (75 g).

Non sono state riportate, sorprendentemente, differenze nei valori di glicemia a digiuno dei pazienti trattati con metformina. Questo dato potrebbe essere giustificato dalla bassa dose giornaliera e dal ridotto campione analizzato.

Sono necessari altri studi, di maggiore dimensione e con un periodo di osservazione più lungo, per confermare queste prime osservazioni.

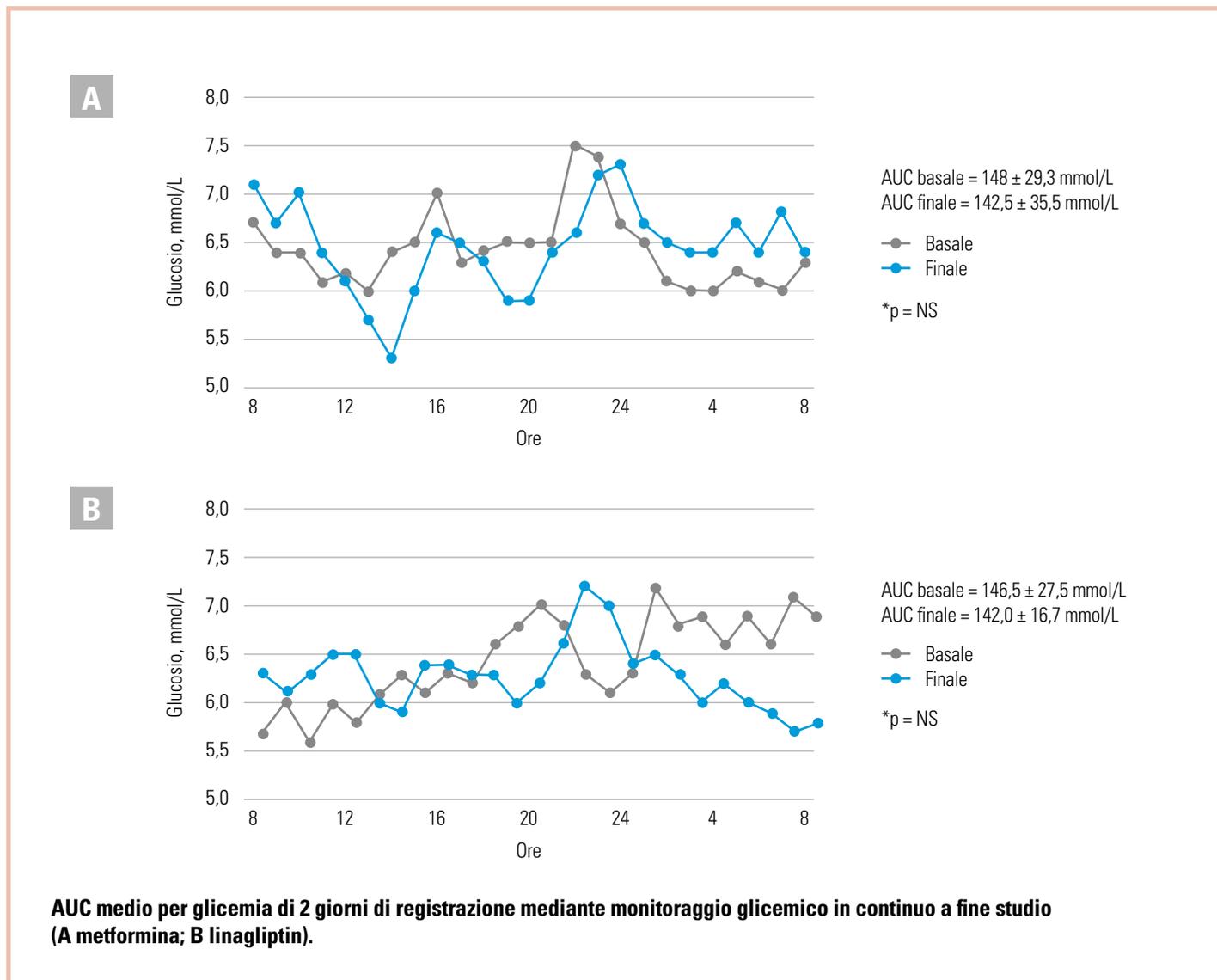


Figura 1

Empagliflozin migliora le complicanze del diabete nei ratti ZDF

The SGLT2 inhibitor empagliflozin improves the primary diabetic complications in ZDF rats

Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Kashani F, Roohani S, Welschhof P, Kopp M, Gödtel-Armbrust U, Xia N, Li H, Schulz E, Lackner KJ, Wojnowski L, Bottari SP, Wenzel P, Mayoux E, Münzel T, Daiber A.

Redox Biol 2017; 13: 370-385

Ilaria Malandrucchio

L'iperglicemia, l'infiammazione e lo stress ossidativo rappresentano tre importanti meccanismi di danno vascolare nei soggetti diabetici. L'iperglicemia esercita i propri effetti tossici attraverso numerose vie intracellulari; tra queste un ruolo importante è svolto dai prodotti di glicazione avanzata (AGE) che attivano specifici recettori cellulari (RAGE). Globalmente l'attivazione di queste vie intracellulari si riflette in un aumento dell'infiammazione vascolare e, quindi, in un'amplificazione del danno cellulare; il connubio iperglicemia-infiammazione che si realizza nel diabete è stato infatti identificato quale principale causa di disfunzione vascolare e di malattie cardiovascolari.

Recenti evidenze suggeriscono che gli inibitori selettivi del riassorbimento renale del glucosio (SGLTi), una classe di farmaci aggiuntasi da pochi anni all'armamentario di molecole disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2, possano ridurre il rischio cardiovascolare. Questi farmaci agiscono aumentando l'escrezione urinaria del glucosio, e quindi prevenendo non solo l'iperglicemia, ma anche la glucotossicità che ne consegue.

Recentemente sono stati descritti gli effetti anti-diabetici, antiossidanti, anti-infiammatori e protettivi a livello vascolare del trattamento con Empagliflozin, un farmaco appartenente alla classe degli SGLTi, in ratti con diabete tipo 1 indotto con streptozotocina. In questo studio, invece, gli Autori si sono proposti di studiare gli effetti di Empagliflozin sulla funzione delle cellule beta pancreatiche, sulla disfunzione endoteliale, sullo stress ossidativo, sull'attivazione del signaling AGE / RAGE e sull'infiammazione in ratti Zucker diabetici, obesi, un ben caratterizzato modello animale di diabete mellito di tipo 2 (T2DM).

A tal fine sono stati studiati 35 ratti diabetici Zucker e 16 controlli. Ai ratti è stato somministrato Empagliflozin ad un dosaggio di 10 o 30 mg/Kg/die per 6 settimane.

Il trattamento con Empagliflozin ha, come atteso, ristabilito il controllo glicemico. Inoltre Empagliflozin ha migliorato la funzio-

Il trattamento cronico con Empagliflozin in ratti diabetici impedisce lo sviluppo di stress ossidativo, e l'attivazione del signaling AGE / RAGE e riduce l'infiammazione.

ne endoteliale e ripristinato il corretto funzionamento delle vie intracellulari coinvolte nella produzione di ossido nitrico. Nei ratti trattati con Empagliflozin si è osservato inoltre un miglioramento degli indici di stress ossidativo, con una riduzione della formazione di radicali liberi e della nitrosilazione proteica. Si è riscontrata inoltre una riduzione dei livelli di espressione di geni infiammatori e di geni codificanti per proteine coinvolte nella via AGE/RAGE. Tale riduzione era dovuta ad una ridotta attivazione dei promotori di tali geni, analizzati attraverso specifici saggi di attivazione della cromatina.

Il trattamento con Empagliflozin ha inoltre riportato i livelli pancreatici di insulina e glucagone nei ratti ZDF a concentrazioni paragonabili a quelle osservate nei controlli. Tale osservazione è di particolare rilievo da un punto di vista clinico in quanto l'efficacia di alcuni dei trattamenti antidiabetici attuali diminuisce progressivamente nel corso del tempo al progredire del danno beta-cellulare; farmaci in grado di contrastare tale danno promettono quindi di mantenere la propria efficacia nel tempo.

Per approfondire meglio i meccanismi alla base degli effetti di Empagliflozin sulla funzione endoteliale, gli Autori dello studio hanno utilizzato anche un modello di cellule endoteliali umane (HUVEC), esposte ad elevate concentrazioni di glucosio e trattate con un inibitore chimico della via AGE/RAGE, con sitagliptin, un farmaco appartenente alla classe degli inibitori del DPP-4, un'altra clas-

Gli effetti benefici di Empagliflozin sembrano essere dovuti alla sua capacità di ridurre l'iperglicemia, evitando gli effetti tossici del glucosio.

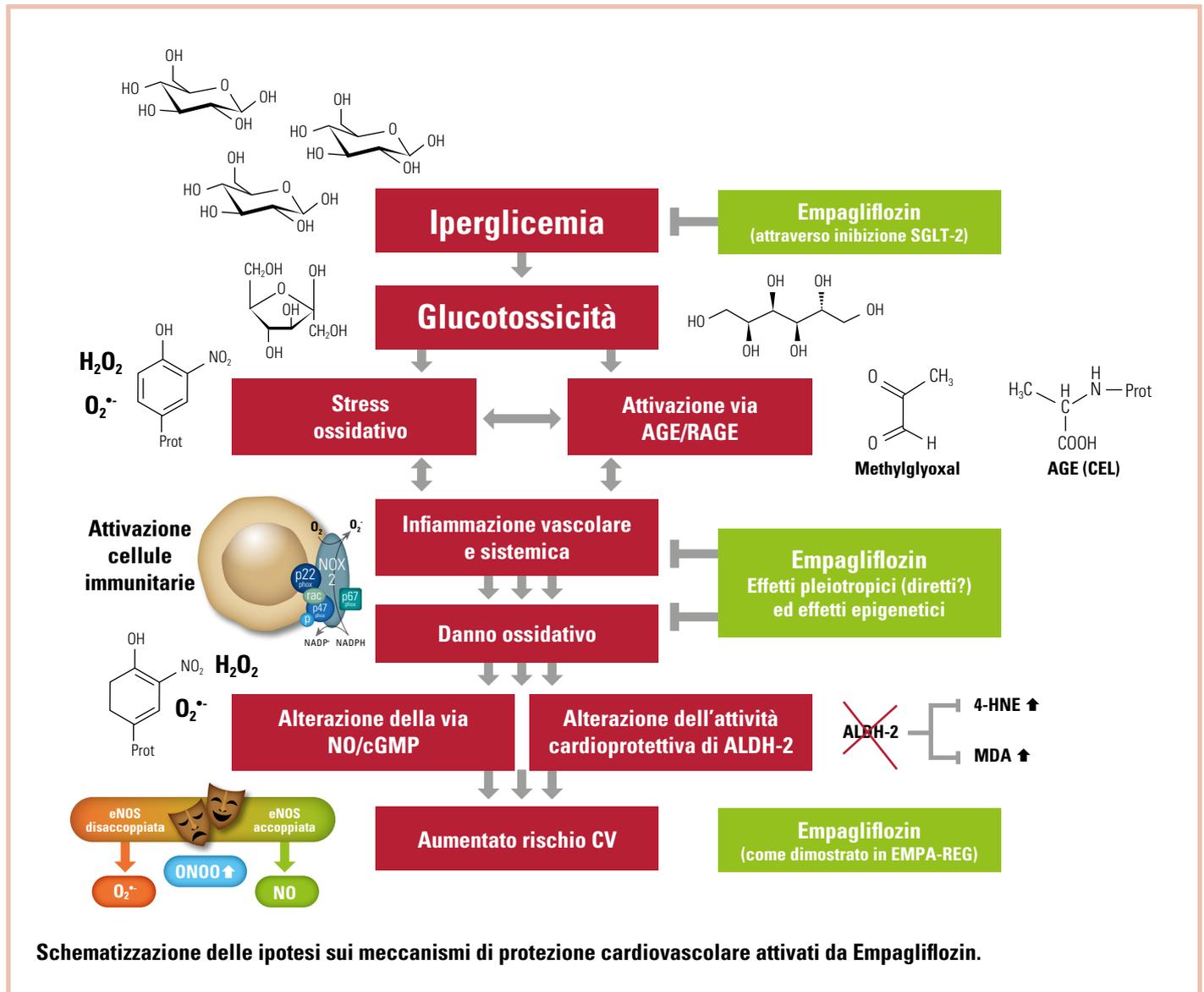


Figura 1

se di farmaci usata con successo nella terapia del T2DM, e con Empagliflozin. Tutti e tre i trattamenti si sono rivelati efficaci nel ripristinare sia la sopravvivenza cellulare che la funzionalità della ossido nitrico sintetasi, eNOS, e quindi la produzione di ossido nitrico, ma i risultati maggiormente significativi sono stati ottenuti con Empagliflozin.

Negli ultimi anni la letteratura scientifica si è arricchita di diverse ipotesi, volte a spiegare i meccanismi alla base dei risultati dei trial clinici che dimostrano come Empagliflozin abbia un'azione protettiva a livello cardiovascolare. Nel modello animale di diabete tipo 2 qui

analizzato, Empagliflozin sembra agire prevalentemente evitando gli effetti tossici dell'iperglicemia, anche se i meccanismi intracellulari che sono alla base dell'azione protettiva del farmaco non vengono completamente chiariti dal presente studio.

Il trattamento con Empagliflozin modifica i livelli di espressione di proteine coinvolte in processi infiammatori e di stress ossidativo

Inibitori della pompa protonica, nefropatia e malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2: lo studio Fremantle

Proton pump inhibitors, nephropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study

Davis TME, Drinkwater J, Davis WA
J Clin Endocrinol Metab. 2017 Aug 1; 102(8): 2985-2993.

Angelo Cignarelli

Il diabete è una malattia caratterizzata da disfunzione endoteliale e invecchiamento vascolare precoce; questi eventi fisiopatologici risultano potenzialmente suscettibili di peggioramento per effetto dell'impiego degli inibitori di pompa protonica (PPI), una classe di farmaci molto utilizzata soprattutto in pazienti in terapia polifarmacologica. Precedenti studi, condotti su modelli in vitro, suggeriscono che i PPI possano causare un danno a livello endoteliale; l'albuminuria è uno dei parametri che riflette maggiormente un danno endoteliale diffuso e potrebbe perciò rappresentare un prezioso marker in vivo per valutare gli effetti dei PPI sull'apparato vascolare. Gli Autori di questo studio, infatti, hanno ipotizzato che i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) che iniziano la terapia con PPI possano manifestare un aumento dell'escrezione di albumina urinaria, potenzialmente persistente anche dopo il termine del trattamento. Per rispondere a questo quesito, sono stati utilizzati dati osservazionali longitudinali del *Fremantle Diabetes Study Fase II (FDS2)*, uno studio prospettico di coorte che ha incluso più di 1700 pazienti reclutati in Australia. Circa il 90% dei soggetti inclusi nello studio era anche affetto da DM2; i soggetti reclutati avevano un'età media di 65 anni, ed erano equamente distribuiti tra maschi e femmine. I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi in accordo al momento in cui è stata avviata e/o sospesa la terapia con PPI (fig. 1):

Gruppo 1: pazienti che non hanno effettuato terapia con PPI durante il *follow-up*

Gruppo 2: pazienti che hanno continuato durante il *follow-up* la terapia con PPI, già precedentemente impostata

Gruppo 3: pazienti che hanno cominciato e interrotto la terapia con un PPI durante il *follow-up* con una media di durata di terapia di almeno 12 mesi

Gruppo 4: pazienti che stavano assumendo un PPI e che hanno successivamente interrotto il farmaco durante il *follow-up*.

Dei 1551 pazienti affetti da DM2, 342 sono risultati in trattamento con PPI al basale (esomeprazolo 36,7%, pantoprazolo 24,9%, omeprazolo 21,1%, rabeprazolo 12,6%; altri 4,7%). I pazienti in trattamento con PPI al basale sono risultati più anziani, e con durata maggiore di diabete al momento dell'ingresso nello studio rispetto ai 1209 pazienti non in terapia con PPI; inoltre questi soggetti presentavano una maggiore prevalenza di obesità e trattamento per ipertensione. I pazienti che assumevano un PPI all'inizio dello studio avevano inoltre un migliore controllo glicemico rispetto a quelli che non assumevano tale farmaco, nonostante le terapie ipoglicemicizzanti fossero simili. Questo risultato è in accordo con una serie di altri studi che hanno dimostrato come i PPI si associno ad un miglioramento della glicemia in pazienti diabetici, verosimilmente grazie ad effetti trofici sulla massa delle cellule beta pancreatiche, mediati da un aumento delle concentrazioni di gastrina circolanti.

Non è emersa alcuna differenza significativa tra i gruppi in relazione ai valori di albuminuria, sebbene i pazienti in trattamento con PPI mostrassero una maggiore prevalenza di danno renale di stadio 2 ed una maggiore probabilità di essere affetti da malattia cardiovascolare (CV) e di essere in trattamento antinfiammatorio non steroideo (FANS). Secondo gli Autori, questo dato potrebbe riflettere l'utilizzo di PPI per ridurre il rischio di emorragie gastrointestinali associate all'uso di aspirina e altri FANS; così come risulta ben nota l'associazione tra obesità addominale e aumentato rischio di malattia da reflusso gastro-esofageo, con conseguente impiego dei PPI.

Dei 1700 pazienti arruolati, 1016 partecipanti sono stati seguiti per lo studio longitudinale. I pazienti del gruppo 1 e 2 non hanno mostrato alcuna variazione di albuminuria nel tempo, mentre è risultato

La terapia con inibitori di pompa protonica non determina un aumento clinicamente rilevante o persistente di albuminuria in pazienti con diabete di tipo 2.

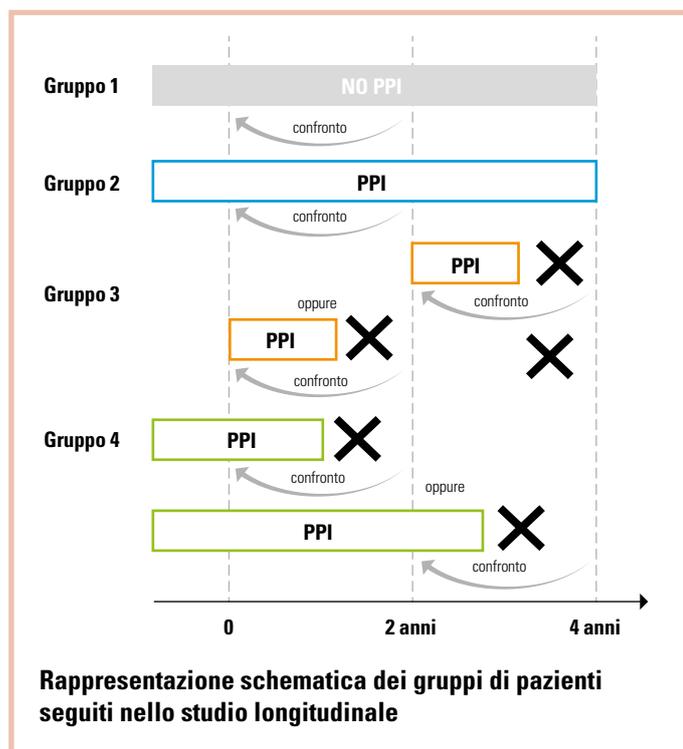


Figura 1

un tendenziale aumento nei partecipanti del gruppo 3 ed una significativa riduzione nei partecipanti del gruppo 4. Rispetto al gruppo 1 (gruppo di riferimento), le variazioni medie di albuminuria corrette rispetto al basale nei gruppi 2, 3 e 4 non sono risultate significativamente differenti.

I dati indicano che i soggetti che avevano iniziato un PPI (gruppo 3) hanno presentato il maggior incremento di albuminuria nel tempo, sebbene questi risultati siano solo tendenziali e non raggiungano la significatività statistica; inoltre i soggetti in terapia cronica con PPI (gruppo 2) hanno mostrato la stessa variazione rispetto ai soggetti non trattati (gruppo 1). Pertanto, i dati sostanzialmente neutri ottenuti sull'effetto dei PPI sull'albuminuria sembrerebbero non replicare gli effetti di questo gruppo di farmaci sulla funzione endoteliale riscontrati in precedenti studi *in vitro*.

Per quanto riguarda la funzionalità renale, è emersa una forte associazione inversa tra l'impiego di PPI e filtrato glomerulare al momento dell'arruolamento. Questo potrebbe suggerire un effetto nefropatico dei PPI come già suggerito dai dati presenti in grandi database am-

ministrativi e studi di farmacovigilanza e che risulta in linea con le variazioni tra i vari gruppi durante il *follow-up*.

Dall'analisi prospettica è emersa una significativa riduzione nel tempo nei gruppi 1, 2 e 3, mentre non si è osservata nessuna variazione nei pazienti che hanno interrotto la terapia con PPI durante il *follow-up*; inoltre, analizzando le variazioni medie tra gruppi rispetto al gruppo 1 di controllo, è emersa una riduzione significativa in coloro che hanno avviato un PPI durante il *follow-up* (-2,7 ml/min/1,73 m²).

I pazienti appartenenti al gruppo 3 hanno mostrato il più evidente declino di funzionalità renale durante il *follow-up* con una caduta di circa 3 volte maggiore rispetto a quanto osservato nei pazienti del gruppo 1. Il fatto che i pazienti del gruppo 2 mostrassero una variazione di eGFR simile a quella registrata nel gruppo 1 potrebbe suggerire che l'impiego cronico di questi farmaci potrebbe determinare una risposta adattativa, come suggerito da una recente meta-analisi che ha dimostrato un'attenuazione degli effetti avversi della terapia con PPI, quando la durata del trattamento supera i 2 anni. Inoltre, i pazienti del gruppo 4 hanno mostrato un ridotto declino del filtrato glomerulare rispetto a quanto ci si sarebbe atteso in pazienti con diabete, suggerendo una potenziale reversibilità degli effetti "nefrotossici", dopo sospensione della terapia.

Dato che l'albuminuria è risultata fortemente associata all'incidenza di eventi CV e dato che l'impiego di PPI potrebbe avere effetti sulla glicemia, nello studio è stato valutato anche il rischio CV a 5 anni; la variazione media tra i gruppi è risultata significativamente differente nei soggetti che hanno avviato un trattamento con PPI, che presentavano un aumento medio significativamente maggiore rispetto al gruppo 1 (+1,7%; P = 0,002). Il maggior incremento del rischio di eventi CV è stato riscontrato nel gruppo 3, che ha raggiunto un valore doppio rispetto al gruppo 1.

Questo studio, condotto su un campione di numerosità rilevante di soggetti ben caratterizzati, fornisce i primi dati che indicano effetti potenzialmente negativi della terapia con PPI nel diabete con implicazioni per la gestione della malattia, al di fuori della glicemia e dei fattori di rischio CV non glicemici.

La terapia con inibitori di pompa protonica potrebbe accelerare la riduzione della funzionalità renale ed aumentare il rischio CVD a 5 anni, sebbene tali effetti non sembrano persistenti nel tempo.

Amlexanox, un inibitore specifico dei fattori pro-infiammatori IKK ϵ e TBK1, migliora il controllo glicemico in pazienti con diabete mellito tipo 2

Inhibition of IKK ϵ and TBK1 Improves Glucose Control in a Subset of Patients with Type 2 Diabetes

Oral EA, Reilly SM, Gomez AV, Meral R, Butz L, Ajluni N, Chenevert TL, Korytnaya E, Neidert AH, Hench R, Rus D, Horowitz JF, Poirier B, Zhao P, Lehmann K, Jain M, Yu R, Liddle C, Ahmadian M, Downes M, Evans RM, Saltiel AR.
Cell Metab. 2017 Jul 5; 26(1): 157-170

Teresa Vanessa Fiorentino

L'infiammazione gioca un ruolo chiave nel mediare l'associazione tra obesità e alterazioni dell'omeostasi glucidica. L'accumulo di grasso infatti determina a livello del tessuto adiposo ed epatico l'attivazione di risposte proinfiammatorie che compromettono il segnale di trasduzione dell'insulina e l'*uptake* del glucosio. Recenti studi hanno dimostrato che l'espressione delle chinasi pro-infiammatorie IKK ϵ e TBK1 è aumentata nel tessuto adiposo di topi obesi e che il trattamento con amlexanox, un inibitore specifico di IKK ϵ e TBK1, già in uso a livello clinico per il trattamento dell'asma, è associato ad un miglioramento della sensibilità insulinica. Partendo da queste premesse gli autori dello studio hanno testato l'effetto sull'omeostasi glucidica del trattamento con amlexanox in soggetti affetti da diabete mellito tipo 2; 42 soggetti diabetici sono stati randomizzati a ricevere amlexanox (50 mg, 3 volte al giorno) o placebo per 12 settimane. Dopo 12 settimane di trattamento, amlexanox determinava una significativa riduzione dei livelli di HbA1c e di fruttosamina (Figura 1). Il miglioramento del compenso glicemico si associava ad un aumento della sensibilità insulinica, testimoniato dalla riduzione dei livelli dell'indice di insulino-resistenza HOMA-IR e dei livelli di glicemia e insulinemia durante un test di tolleranza al pasto misto. Il trattamento con amlexanox non determinava calo ponderale; l'azione ipoglicemizzante e insulino-sensibilizzante del farmaco sembra perciò non essere mediata da effetti sul peso corporeo. Il dato di maggiore interesse ottenuto nello studio è però che non tutti i soggetti del gruppo trattato con amlexanox rispondevano nella stessa misura al trattamento; in particolare in 7 soggetti (definiti responders) si osservava una maggiore risposta metabolica. I due sottogruppi, responders e non-responders, presentavano caratteristiche biochimiche e antropometriche basali, come età, BMI, livelli di glicemia e insulinemia comparabili e non vi erano

differenze nei livelli sierici di amlexanox, o dei suoi metaboliti, tra i due gruppi. Analizzando il profilo basale di espressione genica del tessuto adiposo sottocutaneo dei due sottogruppi, gli autori hanno però osservato che l'espressione di numerosi geni coinvolti nel processo infiammatorio era aumentata al baseline nei responders rispetto ai non-responders, questa osservazione suggeriva che un peggior stato infiammatorio al basale potesse influenzare positivamente la risposta al trattamento con amlexanox. Tale ipotesi veniva confermata dall'osservazione che i livelli sierici di proteina C-reattiva (CRP) al basale risultavano essere più alti nei responders rispetto ai non-responders, inoltre i livelli basali di CRP correlavano con la riduzione di HbA1c nel gruppo trattato con amlexanox, mentre non esisteva nessuna correlazione tra i livelli di CRP e le variazioni di HbA1c nel gruppo placebo.

Successivamente, poiché precedenti studi su modelli animali suggerivano che amlexanox fosse in grado di promuovere il dispendio energetico a livello del tessuto adiposo sottocutaneo, gli autori hanno valutato l'effetto del trattamento con questo farmaco sull'espressione di geni coinvolti in tali meccanismi. Il trattamento con amlexanox determinava un aumento dell'espressione di geni coinvolti nel metabolismo ossidativo e nella termogenesi come lipasi ormono-sensibile (LIPE), proteina disaccoppiante-1 (UCP-1) e deiodinasi tipo 2 (ODD2).

Amlexanox, un inibitore dei fattori pro-infiammatori IKK ϵ e TBK1, riduce i livelli di HbA1c in pazienti diabetici

L'effetto metabolico di amlexanox è maggiormente evidente nei soggetti diabetici con un peggior profilo infiammatorio

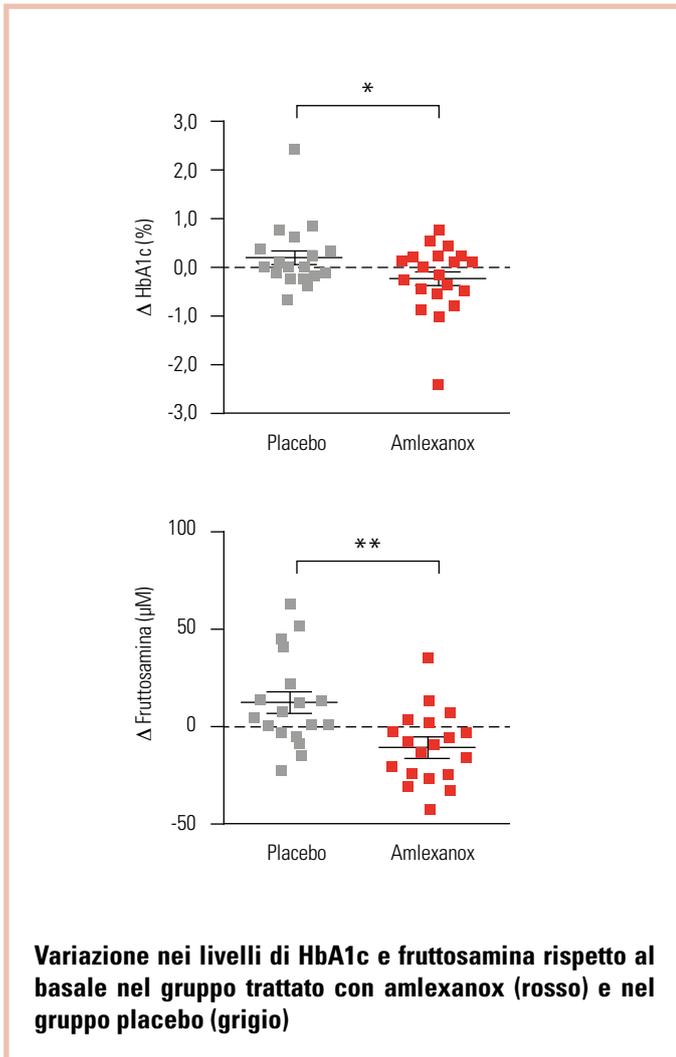


Figura 1

In conclusione i risultati ottenuti da questo studio dimostrano che il trattamento con amlexanox, un inibitore specifico delle chinasi pro-infiammatorie IKKε e TBK1, riesce a ridurre i livelli di HbA1c e a migliorare la sensibilità insulinica nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2, soprattutto in quelli con un peggior profilo infiammatorio, fornendo ulteriore prova dello stretto link tra infiammazione, insulino-resistenza ed iperglicemia. Il dato che l'azione anti-infiammatoria e l'effetto positivo sull'omeostasi glucidica del trattamento con amlexanox si associano ad un'aumentata espressione di geni coinvolti nel metabolismo ossidativo nel tessuto adiposo sottolinea l'importante ruolo della disfunzione metabolica di questo distretto corporeo nella patogenesi del diabete mellito 2 e suggerisce che il metabolismo energetico del tessuto adiposo possa rappresentare un possibile target nel trattamento di questa patologia.

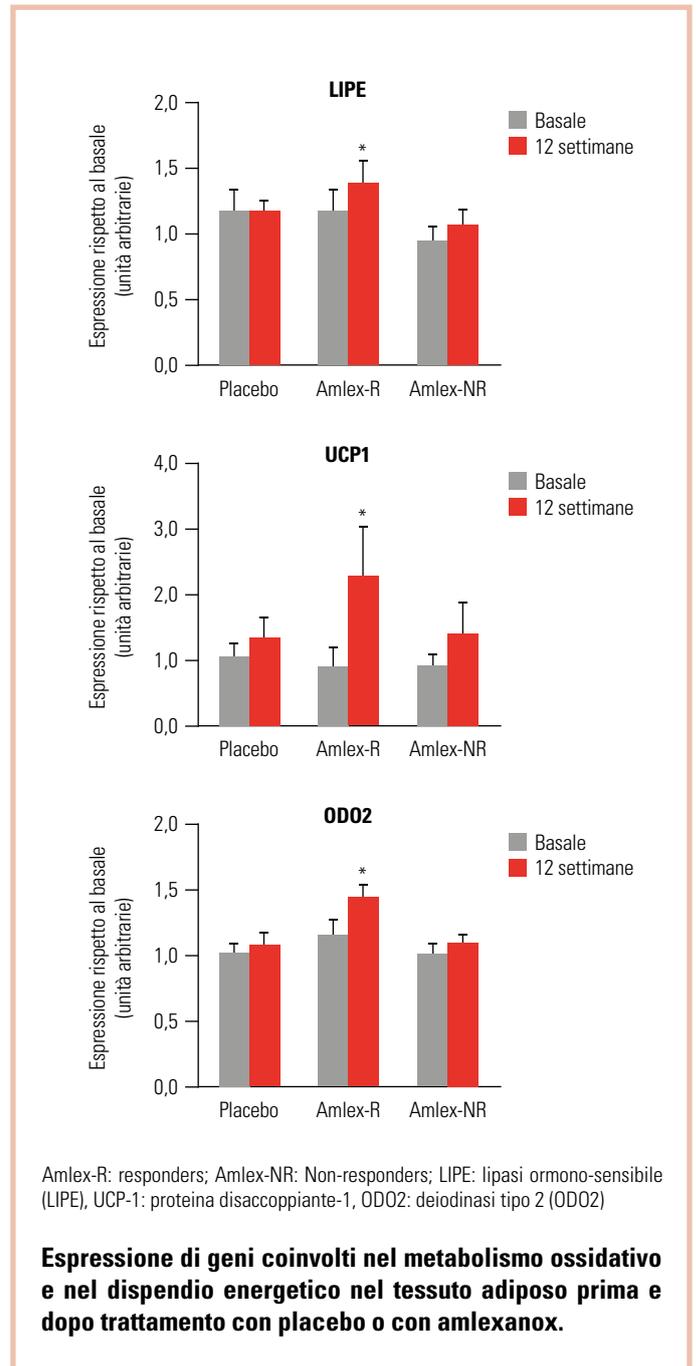


Figura 2

Amleranox promuove l'espressione di geni coinvolti nel dispendio energetico nel tessuto adiposo

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione d'impiego

Posologia

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

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

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

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

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

Modo di somministrazione Jentaduetto deve essere assunto due volte al giorno, durante

i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate alla metformina. Tutti i pazienti devono proseguire la dieta con un'adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono proseguire il regime alimentare a ridotto apporto calorico.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia, non si deve assumere una dose doppia nello stesso momento. In tale caso, la dose dimenticata deve essere saltata.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Linagliptin

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

Valutazione delle interazioni *in vivo*

Effetti di altri medicinali su linagliptin

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

Metformina

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

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

Ritonavir La co-somministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la C_{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 giornaliere multiple di 10 mg di linagliptin con 850 mg di metformina cloridrato, substrato dell'OCT, non ha avuto un effetto rilevante sulla farmacocinetica di metformina in volontari sani. Pertanto, linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato da OCT.

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

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

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

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

Uso concomitante non raccomandato

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

Agenti di contrasto iodati

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza L'uso di linagliptin in donne in gravidanza non è stato studiato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato ad un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Studi non clinici di riproduzione non indicano un effetto teratogeno aggiuntivo attribuito alla co-somministrazione di linagliptin e metformina.

Jentaduetto non deve essere usato durante la gravidanza. Se la paziente pianifica una gravidanza, oppure se è in corso una gravidanza, il trattamento con Jentaduetto deve essere interrotto e iniziato il trattamento con insulina appena possibile in modo da ridurre il rischio di malformazioni fetali associate ad anomalie dei livelli di glucosio ematico.

Allattamento Studi su animali hanno mostrato che sia metformina sia linagliptin sono escreti nel latte dei ratti. Metformina è 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 L'effetto di Jentaduetto sulla fertilità umana non è stato studiato. Non sono stati osservati effetti avversi di linagliptin sulla fertilità di ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici con linagliptin+metformina da sola o in aggiunta ad altre terapie antidiabetiche di base sono elencate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse sono elencate per classi di sistemi e organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), o molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto linagliptin+metformina da sola o in aggiunta ad altre terapie antidiabetiche (frequenze stabilite tramite analisi dei dati aggregati degli studi controllati con placebo) nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post marketing

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

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

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

*** Frequenza calcolata sui dati aggregati di 549 pazienti

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

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

Metformina

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

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

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Reazioni avverse nel regime di trattamento metformina in monoterapia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Acidosi lattica	molto raro
Carenza 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

Ipglicemia

In uno studio linagliptin è stato somministrato in aggiunta alla terapia di metformina più sulfanilurea. Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione a una sulfanilurea, l'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato (linagliptin più metformina più sulfanilurea 23,9% e 16,0% relativo a placebo più metformina più sulfanilurea). Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione all'insulina, l'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato, ma verificatosi con frequenza comparabile a placebo e metformina associati a insulina (linagliptin più metformina più insulina 29,5% e 30,9% nel gruppo placebo più metformina più insulina) con frequenza minore di episodi severi (1,5% e 0,9%).

Altre reazioni avverse

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Linagliptin Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) non sono state associate con un aumento dose dipendente degli eventi avversi. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo.

Metformina Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina cloridrato o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD11 Jentaduetto associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

Linagliptin

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

Metformina

Meccanismo d'azione Metformina cloridrato è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

Metformina cloridrato può agire tramite 3 meccanismi:

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

	Placebo	Linagliptin 5 mg una volta al giorno ¹	Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno ¹ + Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno ¹ + Metformina HCl 1.000 mg due volte al giorno
HbA1c (%)						
Numero di pazienti	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valore basale (medio)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variazione rispetto al basale (media ponderata)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Differenza dal placebo (media ponderata) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Pazienti (n, %) che hanno ottenuto HbA1c < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)

Pazienti (%) che hanno ricevuto trattamento di emergenza	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
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 come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina e sulfanilurea** Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di 5 mg di linagliptin rispetto al placebo, in pazienti che non erano sufficientemente controllati con un'associazione di metformina e sulfanilurea. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA1c (variazione di -0,62% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA1c di 8,14%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi nei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% (31,2% con linagliptin rispetto a 9,2% con placebo) e che hanno anche manifestato una riduzione del glucosio a digiuno (FPG) di -12,7 mg/dl rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi.

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

Linagliptin in associazione con metformina e insulina Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di linagliptin (5 mg una volta al giorno) aggiunto ad insulina, con o senza metformina. In questo studio l'83% dei pazienti ha assunto metformina in associazione ad insulina. Linagliptin in associazione con metformina più insulina ha prodotto, in questo sottogruppo, miglioramenti significativi della HbA1c con una variazione media rispetto al basale (valore basale medio di HbA1c 8,28%) di -0,68% (CI: -0,78; -0,57) rispetto al placebo in associazione a metformina più insulina. In entrambi i gruppi non c'è stata una variazione significativa del peso corporeo dal valore basale.

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

Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 è stata valutata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti hanno ricevuto metformina e/o sulfanilurea e/o insulina come terapia di base.

Le dosi della terapia antidiabetica di base sono state mantenute stabili durante le prime 12 settimane, dopo le quali sono stati permessi aggiustamenti. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA1c (cambiamento pari a 0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore medio basale di HbA1c pari a 7,8%. Linagliptin ha inoltre prodotto miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative di peso corporeo tra i gruppi. In un'analisi aggregata condotta su pazienti anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 ($n=183$) in terapia di base con metformina e insulina basale, l'assunzione di linagliptin in associazione con metformina più insulina ha fornito miglioramenti significativi della HbA1c con una variazione media rispetto al basale (valore basale medio di HbA1c 8,13%) di 0,81% (CI: 1,01; 0,61) rispetto al placebo in associazione a metformina più insulina.

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

Metformina Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo intensivo del glucosio ematico nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la C_{max} di 2 ore e ha ridotto la C_{max} del 15%, ma non è stata osservata alcuna influenza sull'AUC_{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 20-30% era nel plasma in forma libera.

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

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

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

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

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

Etnia In un'analisi composita dei dati di farmacocinetica disponibili, che includono pazienti di origine caucasica, ispanica, africana e asiatica, l'etnia non ha avuto nessun effetto evidente sulle concentrazioni plasmatiche di linagliptin. Inoltre le caratteristiche farmacocinetiche di linagliptin sono risultate simili in studi di fase I dedicati in volontari sani giapponesi, cinesi e caucasici e pazienti afro-americani con diabete di tipo 2.

Metformina

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

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

Biotrasformazione Metformina cloridrato viene escreta immo modificata nelle urine. Nell'uomo

non sono stati identificati metaboliti.

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

Popolazione pediatrica Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani. Studio a dosi multiple: i dati sono limitati ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40%, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Linagliptin Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti a dosi ripetute di linagliptin 300 volte superiori all'esposizione umana. Nei ratti sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a livelli superiori a 1.500 volte l'esposizione umana. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudo-allergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie Cynomolgus a livelli superiori a 450 volte l'esposizione umana. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione umana, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco. Linagliptin e i suoi metaboliti principali non mostrano potenziale genotossico. Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), ma non è considerata rilevante per l'uomo (spiegazione: incidenza non correlata al trattamento, ma dovuta all'alta variabilità dell'incidenza di tale evento). Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo. Il NOAEL per la fertilità, lo sviluppo embrionale iniziale e la teratogenicità nei ratti è stato fissato a > 900 volte l'esposizione umana. Il NOAEL per la tossicità materna, embrio-fetale e della prole nei ratti era 49 volte l'esposizione umana. Nessun effetto teratogeno è stato osservato nei conigli a > 1.000 volte l'esposizione umana. È stato derivato un NOAEL di 78 volte l'esposizione umana per la tossicità embrio-fetale nei conigli, e per la tossicità materna il NOAEL era di 2,1 volte l'esposizione umana. Pertanto è considerato improbabile che linagliptin influisca sulla riproduzione a esposizioni terapeutiche nell'uomo.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

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

Film di rivestimento

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

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 e 120 x 1 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 x 1), 180 (2 confezioni da 90 x 1) e 200 (2 confezioni da 100 x 1) compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria costituiti da un foglio di alluminio

coprente e da un foglio base di PVC/policlorotrifluoro etilene/PVC.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

EU/1/12/780/001 (10 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/002 (14 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/003 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/004 (30 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/005 (56 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/006 (60 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/007 (84 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/008 (90 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/009 (98 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/010 (100 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/011 (120 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/012 (14 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/013 (60 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/014 (180 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) compresse rivestite con film)

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

EU/1/12/780/015 (10 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/016 (14 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/017 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/018 (30 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/019 (56 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/020 (60 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/021 (84 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/022 (90 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/023 (98 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/024 (100 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/025 (120 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/026 (14 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/027 (60 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/028 (180 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) compresse rivestite con film)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

come monoterapia

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

come terapia di associazione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Valutazione delle interazioni in vitro

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

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

Valutazione delle interazioni in vivo

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

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

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

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

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

Effetti di linagliptin su altri medicinali

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

Tabella 1

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

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

Reazioni avverse in base al regime di trattamento

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

* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2017

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

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film -

28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Chetoacidosi diabetica

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

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

sospetta o è stata diagnosticata DKA.

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

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

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

Compromissione renale

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Danno epatico

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

Ematocrito elevato

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

Anziani

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

Rischio di deplezione volumica

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

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Insufficienza cardiaca

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

Analisi delle urine

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

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

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

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

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia grave (eventi che necessitano di assistenza)

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

Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Deplezione volumica

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

Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

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

*valore di p <0,0001

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

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

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

²Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p < 0,0001

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

	EMPAGLIFLOZIN 10 MG ^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%) ²	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Confronto vs. met (IC 95%) ²	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹Media aggiustata per il valore basale

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

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

⁴Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p ≤ 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

¹Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

Dati a 24 mesi su empagliflozin come terapia aggiuntiva alla terapia con metformina rispetto a glicemide
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 6) 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 6: Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glicemide come terapia aggiuntiva alla metformina¹

	Empagliflozin 25 mg	Glicemide ⁵
N	765	780
HbA1c (%)		
Valore basale (media)	7,92	7,92
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,66	-0,55
Differenza rispetto a 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
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)²		
Valore basale (media)	133,4	133,5
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glicemide ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

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

²Fino a 4 mg di glicemide

³Media aggiustata per il valore basale

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

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

** valore di p < 0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p <0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

† valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

Tabella 8 Risultati di efficacia a 18 settimane e a 78 settimane di uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in aggiunta a insulina basale con o senza metformina o una sulfanilurea¹

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p <0,0001

** valore di p <0,0025

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

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

Tabella 9 Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale¹

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

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

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

* p<0,0001

Esito cardiovascolare

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

Tabella 10 Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e la mortalità¹

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

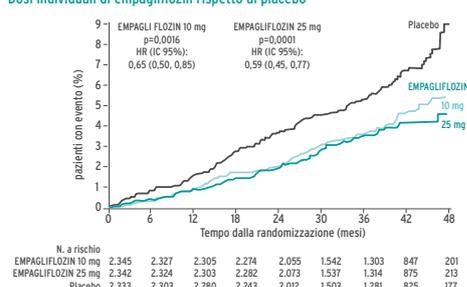
¹ Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

² Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



Glicemia a digiuno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario è stato stimato a circa 73,8 l in base all'analisi di farmacocinetica sulla popolazione. In seguito a somministrazione di una soluzione orale di [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'-difosoglucuroniltransferasi UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

Classe di rimborsabilità A

Prezzo €62,34

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

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

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

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

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

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

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

Popolazioni speciali

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

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Empagliflozin

Interazioni farmacodinamiche

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

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

Interazioni farmacocinetiche

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

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

Metformina

Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

Tabella 2 Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

¹ Vedere i sottoparagrafi di seguito per informazioni aggiuntive

² Reazioni avverse identificate per empagliflozin in monoterapia

³ Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia

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

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

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

^d Vedere paragrafo 4.4

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

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

Descrizione di specifiche reazioni avverse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

^a media aggiustata in base al valore basale

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

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

^d Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

^e *p ≤ 0,0062 per HbA1c

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* Valore p < 0,0001

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glicemipiride

^c Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

** valore di p <0,0001

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

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

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

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

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

^c Media aggiustata per il valore basale

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

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

* valore di p ≤0,0005

** valore di p <0,005

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

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

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

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

²Media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,025

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

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

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

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

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

CV = cardiovascolare, IM = infarto miocardico

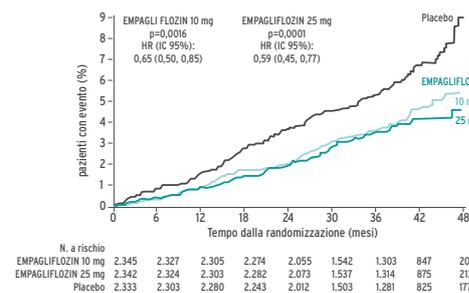
^a Set di pazienti trattati (TS, treated set), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

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

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In uno studio di tossicità 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.

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

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

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2017

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

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

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

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

Classe di rimborsabilità A

Prezzo € 59,22

Il DPP-4i per un viaggio più semplice.



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

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

 **Trajenta**[®]
(linagliptin)

Start simple.

Stay simple.

Jardiance® 
(empagliflozin)

Synjardy® 
(empagliflozin/
metformin HCl)

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

**EMPA-REG OUTCOME
ha dimostrato L'EFFETTO
CARDIOPROTETTIVO
di EMPAGLIFLOZIN
nel paziente con diabete
di tipo 2 e malattia
cardiovascolare³**

Depositato presso AIFA in data 21/04/2017

Divulgato con RCP

Bibliografia:

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

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