

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno V - N. 4, 2016
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

5 **Metabolismo energetico miocardico; implicazioni terapeutiche per il paziente diabetico con scompenso cardiaco**

Gianluca Perseghin

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

13 **Caratteristiche predittive di efficacia di linagliptin: sempre più terapia individualizzata**

Angelo Cignarelli

Efficacy and safety of linagliptin according to patient baseline characteristics: A pooled analysis of three phase 3 trials
S Del Prato et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016 Oct; 26(10): 886-92.

15 **Screening per l'Infarto Miocardico Silente nel paziente con Diabete tipo 2**

Patrizia Di Fulvio

A Novel and Practical Screening Tool for the Detection of Silent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes
PP Swoboda et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 3316-3323

17 **La costimolazione dei recettori del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e dal *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP): una nuova strategia terapeutica per il trattamento di diabete di tipo 2 e obesità?**

Ilaria Dicembrini

Diabetes and obesity treatment based on dual incretin receptor activation: 'twincretins'.
MA Skow et al. Diabetes Care 2016; 39: 1115-1122. DOI: 10.2337/dc16-0542

19 **Calo ponderale, attività fisica e malattia cardiovascolare nella persona in sovrappeso o obesa con diabete tipo 2: analisi post-hoc dello studio Look AHEAD**

Ilaria Malandrucchio

Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial
The Look AHEAD Research Group. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(11): 913-921

21 **La disfunzione microvascolare precede l'insorgenza del diabete mellito tipo 2**

Teresa Vanessa Fiorentino

Prediabetes and Type 2 Diabetes are Associated with Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study.
BM Sørensen et al. Circulation. 2016; 134(18): 1339-1352.

Beyond Glycemia

Anno V - N. 4, 2016
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Paola Fioretto
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
Marta Letizia Hribal
Ilaria Malandrucchio

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Tiratura 4.000 copie

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



EDITORIALE

Cari Lettori,

Gli aggiornamenti dalla letteratura, commentati in questo numero della rivista, trattano una vasta gamma di aspetti, altamente rilevanti nella cura e nella prevenzione della malattia cardiovascolare e del diabete di tipo 2. Il contributo di Angelo Cignarelli riassume i risultati di uno studio volto a caratterizzare la risposta a linagliptin, farmaco appartenente alla classe degli inibitori delle dipeptidilpeptidasi, nelle diverse sotto classi di pazienti, sottolineando come i risultati ottenuti pongano le basi per disegnare una terapia con il miglior grado di efficacia ed i minori effetti collaterali, in relazione alle specifiche esigenze e caratteristiche di ciascun paziente. Anche il contributo della dr.ssa Dicembrini è dedicato alla valutazione dell'efficacia di un approccio farmacologico, basato, in questo caso, sull'impiego di co-agonisti per i recettori dei due ormoni incretinici, GLP-1 e GIP. Il commento sottolinea come i dati disponibili siano ancora estremamente limitati, e mette in luce possibili rischi legati a questa strategia terapeutica, evidenziando la necessità di approfondirne ulteriormente i diversi aspetti. Nel commento di Ilaria Malandrucchio vengono invece riportati i dati di un'analisi post-hoc di un ampio studio randomizzato, il Look AHEAD, che dimostra come la perdita di peso e l'incremento

dell'attività fisica siano associati ad una significativa riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari a lungo termine. Nel suo contributo la dr.ssa Di Fulvio presenta un nuovo "score" che potrebbe risultare efficace nell'identificare i pazienti diabetici con infarto miocardico silente, una categoria di soggetti che mal risponde al controllo dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e che è quindi esposto ad un aumentato rischio di mortalità. Il commento di Teresa Vanessa Fiorentino infine mette in luce come le alterazioni della funzionalità microvascolare, tipicamente presenti nel diabete mellito tipo 2 ed alla base di complicanze quali la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia, siano riscontrabili già nei soggetti affetti da prediabete. Completa il numero un interessante approfondimento sugli approcci terapeutici nel paziente diabetico con scompenso cardiaco del gruppo del professor Perseghin. Nel leading article, il professore discute le implicazioni fisiopatologiche dell'utilizzo delle diverse classi di farmaci in questa categoria di pazienti, evidenziando come, finalmente, dopo molti anni di incertezza, siano disponibili solide evidenze a favore dell'efficacia e della sicurezza di specifici farmaci.

Buona lettura!

Il Board Scientifico

Metabolismo energetico miocardico; implicazioni terapeutiche per il paziente diabetico con scompenso cardiaco

Giuseppina Manzoni¹, Federico Martucci¹, Alice Oltolini¹, Maria Grazia Radaelli¹, Silvia Perra¹, Guido Lattuada¹, Gianluca Perseghin^{1,2}

¹ Medicina Metabolica, Dipartimento di Medicina Interna e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza

Metabolismo energetico cardiaco

Il metabolismo energetico di un cuore sano. Il cuore di un individuo sano è un organo che per generare il lavoro meccanico di pompa consuma fino a 5 kg di ATP al giorno (1) ed è duttile nella sua capacità di utilizzare diversi substrati quali acidi grassi e β -OH butirrato prevalentemente a digiuno e glucosio, lattato, piruvato prevalentemente in condizioni post-prandiali (2,3). L'organo è flessibile e prontamente in grado di switchare l'utilizzo dei substrati in condizioni post-prandiali quando l'ambiente metabolico muta a causa dell'incremento dei livelli circolanti di insulina che sopprimendo la lipolisi inducono la mancata disponibilità degli acidi grassi circolanti e la conseguente produzione di corpi chetonici (2,3). Questa flessibilità ed efficienza metabolica viene garantita quando la perfusione è preservata e quindi l'apporto di ossigeno viene mantenuto ottimale.

Adattamento energetico del cuore insufficiente. Nel continuum fisiopatologico che porta un miocardio normale a diventare un miocardio insufficiente per diverse cause si è osservato in modelli animali un adattamento metabolico per il quale il cuore muta la sua predilezione per l'utilizzo degli acidi grassi a favore dell'utilizzo del glucosio (1). Questo adattamento sembra essere finalisticamente e meccanicisticamente dovuto ad una pura convenienza energetica: a parità di lavoro meccanico da generare se il substrato preferenziale è glucosio invece che acidi grassi il consumo di ossigeno è minore (4). Questa strategia metabolica sembra essere positiva soprattutto nelle prime fasi della storia naturale di un miocardio che potrebbe evolvere verso l'insufficienza perché garantisce un risparmio di consumo di ossigeno e quindi un più efficiente lavoro meccanico. Nel lungo termine quando l'insufficienza cardiaca è conclamata il miocardio si caratterizzerà per una ridotta capacità di utilizzo ossidativo dei substrati indipendentemente dalla loro disponibilità, tanto da meritare la denominazione di organo depauperato di energia (2).

Effetti sfavorevoli dell'insulino resistenza cardiaca in prevenzione primaria

Insulino resistenza cardiaca e metabolismo dei substrati. Il cuore di un paziente affetto da diabete è un organo insulino resistente nei confronti del metabolismo del glucosio. Questa alterazione metabolica è stata elegantemente dimostrata da Patricia Iozzo utilizzando metodiche in Positron Emission Tomography (PET) del miocardio sia perfusionale che metabolica in condizioni di digiuno e condizioni insulino stimolate (5,6). Nei pazienti diabetici nei quali una ridotta perfusione d'organo su base aterosclerotica è stata esclusa, l'uptake miocardico di glucosio durante somministrazione di insulina è risultato marcatamente compromesso e questa compromissione è risultata essere proporzionale alla riduzione della frazione di eiezione (6). Al contrario l'insulino resistenza cardiaca si associa ad un aumento dell'utilizzo energetico degli acidi grassi a livello del miocardio che può essere documentato anche in individui insulino resistenti ma non diabetici come in giovani donne obese (7).

Insulino resistenza cardiaca e alterato metabolismo energetico.

L'insulino resistenza del cuore diabetico si oppone quindi a quel meccanismo di adattamento energetico di predilezione per l'utilizzo di glucosio. Diversi autori hanno infatti dimostrato che in parallelo a questa insulino resistenza cardiaca il cuore documenta uno sbilanciamento energetico del ventricolo sinistro che può rimanere sub-clinico in presenza di normale frazione di eiezione (8,9). Questa alterazione del metabolismo dei fosfati ad alta energia cardiaci non sembra dipendere da effetti mediati direttamente dall'iperglicemia, infatti in un particolare gruppo di pazienti con diabete di tipo 1, che a dispetto della lunga durata di malattia con un compenso mediocre non hanno sviluppato complicanze microvascolari, queste alterazioni non sono state riscontrabili (10). Ad ulteriore conferma del ruolo preponderante dell'insulino resistenza rispetto a quello dell'iperglicemia ci sono almeno due studi che documentano un'alterazione del metabolismo energetico cardiaco in soggetti obesi insulino resistenti non diabetici (11,12).

Effetti della modulazione della disponibilità di substrato sulla funzione cardiaca. I dati sopra descritti sono stati generati da studi trasversali caso controllo e sono quindi solo suggestivi dell'importante ruolo che la modulazione del metabolismo dei substrati potrebbe avere nel garantire una ricaduta funzionale cardiaca virtuosa in prevenzione primaria. Esiste però uno studio che ha utilizzato come sonde sperimentali la metformina e il pioglitazone somministrati per 24 settimane a pazienti con diabete di tipo 2 senza scompenso cardiaco nei quali il metabolismo cardiaco dei substrati è stato misurato in PET durante somministrazione di isotopo del glucosio e del palmitato per misurarne l'utilizzo cardiaco. Lo studio ha randomizzato > 70 pazienti a ricevere metformina 2 g al giorno o pioglitazone 30 mg die documentando un effetto positivo sui parametri di funzione diastolica del ventricolo sinistro in coloro che erano stati allocati a pioglitazone ma non in quelli allocati a metformina (13). L'effetto del pioglitazone poteva essere giustificato dall'effetto insulino sensibilizzante a livello dell'organismo in toto ma soprattutto a livello del ventricolo sinistro dove l'uptake e utilizzo del glucosio veniva significativamente migliorato dal trattamento con pioglitazone ma non dal trattamento con metformina a confermare l'effetto benefico sulla funzione cardiaca dell'utilizzo del glucosio rispetto a quello degli acidi grassi.

Adattamento energetico nel paziente con scompenso cardiaco congestizio e sua modulazione farmacologica sperimentale

Sulla base dei dati sopra discussi in diversi modelli in vivo nell'uomo di insulino resistenza sarebbe ragionevole ipotizzare che i soggetti con scompenso cardiaco potrebbero giovare di terapie farmacologiche volte a ridurre la disponibilità di acidi grassi liberi a favore del glucosio come substrato energetico preferenziale del ventricolo sinistro.

Effetti della modulazione dell'utilizzo ossidativo dei substrati sulla funzione cardiaca. Il primo studio che ha ipotizzato la possibilità di una terapia metabolica dello scompenso cardiaco ha utilizzato come sonda sperimentale la terapia con β -bloccante. L'utilizzo del β -bloccante nello scompenso cardiaco ha il suo razionale nella riduzione del consumo di ossigeno e nel miglioramento dell'efficienza energetica miocardica, e lo studio di Wallhaus TR et al (14) ha documentato, utilizzando metodiche PET e traccianti sia per il metabolismo del glucosio che degli acidi grassi, che questo effetto benefico potesse risiedere nella capacità di questa classe di farmaci (in questo studio si è trattato del Carvedilolo) di ridurre l'utilizzo ossidativo miocardico degli acidi grassi a favore di quello del glucosio. Questa osservazione si accompagna anche all'evidenza che individui sani normali mostrano un'omeostasi energetica del ventricolo sinistro inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca (15). Per confermare questa ipotesi il nostro gruppo ha valutato quale fosse l'effetto della inibizione prolungata dell'ossidazione degli acidi grassi. Abbiamo utilizzato come sonda sperimentale la Trimetazidina che è un farmaco per os capace di inibire in modo reversibile (e quindi senza effetti collaterali neurologici) un enzima chiave della β -ossidazione. Abbiamo verificato il suo effetto in due condizioni sperimentali, acuta e cronica. Nel setting cronico, il suo utilizzo per 3 mesi si è accompagnato nei pazienti con scompenso cardiaco ad un miglioramento della classe funzionale NYHA e il suo effetto benefico si è accompagnato ad un miglioramento dello stato energetico del miocardio e ad un piccolo ma significativo aumento della frazione di eiezione (16). Nel setting

acuto la sua somministrazione 24 ore prima dell'esecuzione di un test da sforzo con treadmill (protocollo di Bruce) in pazienti con nota malattia coronarica, sia che i pazienti fossero a digiuno, o che avessero assunto pasto ricco in carboidrati o ricco in lipidi ha determinato un miglioramento nel tempo di osservato al sottoslivellamento del segmento ST di 1 mm e ha migliorato lo stress motion wall index (WMSI) rispetto ai pazienti che la sera prima avevano assunto il placebo (17). Con una strategia simile altri autori hanno utilizzato la perixilina maleato, che è un farmaco anti anginoso che inibisce l'uptake mitocondriale degli FFA agendo sul sistema di navetta di trasporto carnitina palmitoil transferase-1 (CPT-1) e CPT-2 e quindi shiftando il metabolismo ossidativo dall'utilizzo di FFA a quello di glucosio. Gli effetti di questa terapia sono stati positivi migliorando la VO₂max, la frazione di eiezione e i sintomi dei pazienti con scompenso cardiaco (18).

Sulla scia dei risultati di questi esperimenti si è considerata la possibilità di un effetto positivo della soppressione dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi sul metabolismo cardiaco. A questo scopo l'Acipimox, un inibitore della lipolisi, ha costituito una sonda sperimentale largamente utilizzata che ha generato però risultati contrari all'atteso. La somministrazione di Acipimox acuta in pazienti con scompenso cardiaco si è accompagnata ad un peggioramento dei parametri di funzione del ventricolo sinistro invece che ad un loro miglioramento (19) e noi stessi abbiamo potuto dimostrare che questo peggioramento di funzione ventricolare associato alla somministrazione dell'Acipimox si accompagnava ad un peggioramento dell'omeostasi energetica del ventricolo sinistro (20). Questi risultati sorprendenti sulla base dei dati che avevano generato l'ipotesi inducono a considerare che gli effetti deleteri degli elevati livelli circolanti di alcuni substrati possono essere anche peggiori quando i livelli di substrato sono troppo bassi. Questo può accadere in condizioni di ipoglicemia iatrogena, che può costituire una potenziale causa di eventi cardiovascolari in pazienti fragili come quelli con scompenso cardiaco. Questi dati possono quindi contribuire almeno in parte a spiegare gli effetti non sempre positivi che un trattamento intensivo dell'iperglicemia potrebbe generare se si accompagnasse ad un rischio elevato di ipoglicemia così come osservato in studi come l'ACCORD (21). Peraltro questi dati sono stati confermati da risultati ancor più convincenti anche se sorprendenti che hanno documentato un effetto negativo della somministrazione di Acipimox e conseguente soppressione degli acidi grassi liberi per una settimana non solo in soggetti con scompenso cardiaco ma anche in soggetti sani normali (22) suggerendo come il miocardio si caratterizzi per un metabolismo energetico complesso nel quale la disponibilità del substrato deve essere comunque garantita per la generazione di un efficace lavoro meccanico.

La lezione che si potrebbe imparare da queste esperienze sperimentali in vivo nell'uomo con scompenso cardiaco è che ridurre la disponibilità di substrato necessario a generare il lavoro meccanico può essere pericoloso anche quando il substrato che si limita è l'acido grasso, e quindi è importante non far mancare combustibile energetico al cuore fragile (2). Diventa necessario mantenere una appropriata disponibilità di glucosio come substrato che al netto viene verosimilmente preferito dal cuore per un bilancio di consumo di ossigeno favorevole rispetto agli acidi grassi (23), anche se gli effetti benefici delle terapie sopra discusse potrebbero manifestarsi non tanto grazie ad un effetto diretto sul metabolismo energetico del miocardio, quanto ad un effetto indiretto sistemico di riduzione del fabbisogno energetico dell'organismo in toto a ridurre come conseguenze le richieste di lavoro meccanico per miocardio stesso (24).

Rilevanza dello scompenso cardiaco nei pazienti affetti da diabete

Le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di morte nei pazienti con diabete di tipo 2 (25). Negli anni l'esistenza di una cardiomiopatia diabetica, distinta dalla cardiomiopatia ischemica sostenuta da processi aterosclerotici, è stata riconosciuta e accettata anche se individuare le sue specifiche caratteristiche nel contesto della malattia rimane difficile perché il diabete può provocare danni cardiaci con diversi meccanismi che vanno dalla macro-angiopatia su base aterosclerotica alla disfunzione autonoma cardiaca, alla microangiopatia mescolandosi in quadri clinici complessi che rendono la prognosi cardiovascolare del paziente diabetico così sfavorevole (26). È stato ipotizzato che l'insulino resistenza cardiaca determinando alterazioni del metabolismo energetico dell'organo possa essere la causa dell'alterata funzionalità cardiaca nel diabete ma nello stesso tempo anche la conseguenza di un rimodellamento metabolico che nel diabete può precedere, causare e sostenere anche il rimodellamento geometrico e funzionale del miocardio (27). Nello specifico dello scompenso cardiaco il diabete costituisce un fattore di rischio maggiore (28).

Implicazioni per la prevenzione primaria dello scompenso nel paziente diabetico. I pazienti con diabete sono infatti a rischio 2-3 volte più elevato dei non diabetici di sviluppare scompenso cardiaco congestizio e questa differenza è più marcata nelle donne (29), e nel sottogruppo degli individui più giovani (28) anche se il soggetto anziano presenta anch'esso rischio più elevato (30). Alla base del rischio più elevato e come sopra discusso non c'è solo l'aumentato rischio di malattia aterosclerotica ma anche un peggiore scompenso glicemico (il rischio aumenta del 30% per incrementi di 1 punto % di HbA1c) (28) e l'obesità (il rischio aumenta del 10-15% per incrementi di 2.5 punti di BMI) (31). In particolare l'incremento di peso che si può determinare in associazione alle terapie anti-diabetiche può spiegare almeno in parte questo rischio aumentato (32).

Implicazioni per la prevenzione terziaria dello scompenso nel paziente diabetico cardiopatico. Nel paziente diabetico che è già afflitto dallo scompenso cardiaco, la mortalità a 3 anni è del 40%, molto più alta che in un paziente con scompenso cardiaco non diabetico (33). Il diabete costituisce anche un importante predittore di ospedalizzazione indotta dalla riacutezza dello scompenso cardiaco (34). La prognosi peggiore si accompagna non solo al diabete manifesto ma alla semplice alterata glicemia a digiuno (35) e lo studio CHARM ha suggerito come il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso nel paziente diabetico con frazione d'eiezione preservata è superiore a quello del paziente con frazione d'eiezione già compromessa ma non diabetico (36).

Uno studio recente suggerisce che migliorare il compenso glicemico in pazienti in compenso insoddisfacente (HbA1c > 10%) possa determinare un miglioramento della funzione del ventricolo sinistro in tempi brevi e che questo miglioramento è proporzionale alla riduzione della HbA1c (37). A dispetto di questo dato sperimentale incoraggiante i grandi clinical trials del primo decennio del nuovo secolo non hanno documentato un miglioramento della prognosi legata allo scompenso con una terapia anti iperglicemica più intensiva rispetto allo standard come dimostrato da analisi meta-analitiche (38). Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco pienamente manifesto l'associazione tra la mortalità e il compenso glicemico espresso come valore di HbA1c è a forma di U, con il

rischio più basso di morte in coloro che hanno un valore di HbA1c > 7% ma < al 7.5-8% (39), rendendo la scelta dell'obiettivo terapeutico e della strategia per perseguirlo particolarmente difficile.

La terapia anti diabetica e lo scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco congestizio costituisce oggi una sfida clinica quotidiana per l'appropriata gestione terapeutica di molti pazienti che afferiscono ai centri diabetologici sia per prevenirne la sua insorgenza sia per non aggravarne i suoi effetti con scelte terapeutiche che potrebbero esitare in eventi sfavorevoli in coloro che hanno già manifestato lo scompenso congestizio. Alcuni farmaci anti diabetici possono nascondere delle insidie in relazione al loro uso nei pazienti diabetici mentre altri potrebbero avere invece dei vantaggi proprio nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio clinicamente manifesto o con scompenso sub-clinico.

Insulina. Pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica hanno, negli studi osservazionali, una incidenza di scompenso cardiaco e outcomes peggiori dei pazienti in terapia con anti iperglicemici per bocca (40). Questa associazione però è trascinata dal fatto che i pazienti trattati con insulina sono più anziani, hanno durata di malattia più lunga, sono spesso più complicati proprio da una malattia cardiovascolare, da una insufficienza renale o da altre co-morbidità che si associano a prognosi peggiore. In questa tipologia di pazienti complessi e complicati non abbiamo a disposizione dati generati da clinical trial randomizzati. Nello studio BARI-2D i circa 2500 pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiaca venivano allocati a procedura di rivascolarizzazione e terapia medica intensiva o terapia medica intensiva da sola seguendo una strategia insulino-sensibilizzante (metformina e glitazone) o insulino-dispositiva (insulina o sulfanilurea). I pazienti allocati a terapia con insulina o sulfanilurea non hanno dimostrato un eccesso di ricoveri per scompenso cardiaco rispetto alla strategia di trattamento insulino sensibilizzante con metformina o pioglitazone (41). Nello studio UKPDS i pazienti con recente riscontro di diabete che sono stati allocati a insulina non hanno documentato differenza in scompenso cardiaco rispetto ai pazienti posti in sulfanilurea (42). Lo studio ORIGIN da ultimo ha randomizzato poco più di 12000 pazienti con alterata glicemia a digiuno o diabete di recente riscontro (ma alla fine la popolazione aveva una durata di malattia media di circa 5 anni) alla terapia con insulina basale (Glargine) vs. placebo (43). A dispetto della recente diagnosi il profilo di rischio cardiovascolare di questi pazienti era elevato ma differenze tra i gruppi per l'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco non sono state osservate (HR 0.9; 95% CI 0.77-1.05).

Metformina. La metformina è considerata il farmaco di prima scelta per la terapia del diabete ed agisce grazie ad una specifica riduzione della velocità di gluconeogenesi epatica. Per molti anni il suo utilizzo nei pazienti con scompenso cardiaco è stato temuto a causa del fatto che questa condizione possa associarsi ad ipossiemia e in metformina si potrebbe associare a rischio di acidosi lattica. Esistono ormai numerosi studi osservazionali prospettici o retrospettivi che documentino in modo consistente un vantaggio dalla terapia con metformina rispetto alle sulfaniluree in termini di sopravvivenza. Infatti la metformina da sola o in combinazione si associa ad un rischio di morte ridotto rispetto alla sulfanilurea (44,45,46). In particolare, uno studio retrospettivo ha documentato un rischio ridotto di morte in pazienti diabetici nei quali la terapia è stata indicata come insulino sensibilizzante (metformina e

pioglitazone) rispetto ai pazienti trattati con altre strategie non insulino sensibilizzanti (47). Infine, una revisione sistematica ha dimostrato che di minima, la metformina è un farmaco che nel paziente con scompenso cardiaco è sicura tanto quanto le altre strategie anti iperglicemiche senza associarsi ad un eccesso di acidosi lattica (48).

Sulfanilurea. Le sulfaniluree agiscono aumentando la secrezione endogena di insulina e malgrado si associno a rischio elevato di incremento del peso e di ipoglicemia non sono in grado di determinare ritenzione di sodio e di liquidi. Sfortunatamente non sono disponibili trial clinici randomizzati focalizzati sugli effetti delle sulfaniluree. Nello studio UKPDS, probabilmente l'unico a nostra disposizione ma eseguito in pazienti con un diabete di recente riscontro e quindi con breve durata di malattia, il gruppo trattato con la combinazione insulina e sulfanilurea (allora si trattava di clorpropamide, glibenclamide e glipizide) comparato al gruppo trattato in modo convenzionale con sola dieta in pazienti con recente riscontro di diabete non ha dimostrato un eccesso di scompenso cardiaco (3.0% vs. 3.3%, HR 0.91, 95% CI 0.54–1.52) (42). Gli studi osservazionali sono invece numerosi ma in relazione allo scompenso cardiaco i dati sono contraddittori. Nello studio sopracitato in una popolazione di pazienti diabetici canadesi (45) l'utilizzo di sulfaniluree si associava a rischio di scompenso superiore rispetto a Metformina anche se tale rischio si attenuava nettamente aggiustando per la storia pregressa di cardiopatia ischemica e uso di bloccanti del RAAS. Al contrario lo studio della Cleveland Clinic ha dimostrato un effetto deleterio delle sulfaniluree, simile a quello osservato con i Tiazolidinedioni, anche dopo aver aggiustato l'analisi per diverse variabili potenzialmente confondenti (49). Anche uno studio Inglese con analisi di un data base dei medici di base ha documentato un eccesso di scompenso del 18–30% con le sulfaniluree di seconda generazione rispetto alla Metformina aggiustando l'analisi per numerose variabili (50). L'insicurezza dei dati, insieme al rischio di ipoglicemia e all'aumento di peso ben documentato per le Sulfaniluree, stanno portando ad una riduzione della popolarità di questa classe di farmaci a favore dei nuovi farmaci innovativi con profili di sicurezza e con azione di prevenzione cardiovascolare superiore.

Tiazolidinedioni. Rosiglitazone e Pioglitazone sono stati introdotti nella terapia anti-iperlipidemiche del diabete con la promessa di garantire effetti anti-aterosclerotici per i noti effetti insulino sensibilizzanti e positivi su funzione endoteliale, dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa ed effetto anti-infiammatorio. La promessa è stata in parte mantenuta con lo studio Proactive che ha documentato la riduzione dell'end-point secondario (che equivale agli end-point primari prodotti con gli ultimi studi di safety cardiovascolare dei farmaci anti diabetici) costituito da mortalità cardiovascolare ed infarto e ictus non fatali (HR 0.84, 95% CI 0.72–0.90), a dispetto del fatto di non aver raggiunto l'endpoint primario che includeva anche le procedure di rivascolarizzazione (in particolare periferiche) (51). L'uso di questa classe di farmaci si associa a edemi periferici e ritenzione di fluidi e questo rischio aumenta sensibilmente quando i glitazoni si associano alla terapia insulinica. Questo effetto indesiderato ha luogo per ragioni non ancora chiarite ma che possono essere dovute ad effetto sul tubulo renale ma anche a livello distale (vasodilatazione periferica) con alterazione nella permeabilità dei vasi. In soggetti sani normali o in soggetti in classe NYHA I-II l'uso del glitazone non si associa ad alterazioni di funzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro (52,53). Il rischio di ricovero per scompenso cardiaco è stato invece osservato nei grandi clinical trials. Il rosiglitazone nello studio DREAM, che aveva reclutato soggetti non diabetici con alterata glicemia

a digiuno, il rischio è risultato significativamente aumentato (54) così come nello studio RECORD che comparava terapie di associazione, i pazienti randomizzati a Rosiglitazone avevano un eccesso doppio di ricovero per scompenso cardiaco (55). Il Pioglitazone è stato studiato nello studio PROACTIVE eseguito in pazienti con diabete di tipo 2 in prevenzione cardiovascolare secondaria o con profilo di rischio molto elevato. In questo studio il ricovero ospedaliero per scompenso è aumentato del 50% nel gruppo trattato con Pioglitazone rispetto al controllo in assenza di effetto sulla mortalità (51). Lo stesso farmaco nel recente studio IRIS eseguito in pazienti con pregresso ictus cerebri il cui scopo è stato quello di valutare il rischio di secondo evento cerebrovascolare (peraltro significativamente ridotto) non ha documentato un rischio aumentato di ricovero per scompenso anche se l'insufficienza cardiaca al basale era stato usato come criterio di esclusione (56). Analisi meta-analitiche che hanno combinato gli effetti sia di Rosiglitazone che di Pioglitazone permettono di concludere che in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA I-II questi farmaci dovrebbero essere usati con cautela e controindicati nei pazienti in classe NYHA III-IV.

Agonisti del recettore del GLP1. Il GLP-1 è un ormone prodotto dall'intestino a seguito dell'ingestione degli alimenti e il suo recettore è disseminato in molti organi e tessuti tra cui le β -cellule (sopprime anche la secrezione di glucagone dalle β -cellule), ma anche cardiomiociti, endotelio vascolare, cellule muscolari lisce delle pareti arteriose, rene e SNC tra gli altri. Dalla classe dei farmaci degli agonisti del recettore del GLP1 quindi è lecito attendersi oltre ad effetti endocrini e metabolici anche effetti cardiovascolari. In effetti i GLP1-RA hanno molti effetti potenzialmente favorevoli per l'insufficienza cardiaca, come peraltro suggerito da studi in modelli animali e in vivo nell'uomo in studi di dimensioni contenute. Nello studio FIGHT, disegnato specificatamente per valutare un effetto sullo scompenso cardiaco, la somministrazione s.c. di Liraglutide in pazienti che erano stati recentemente ricoverati per episodio di ri-acutizzazione dello scompenso non ha sortito effetti clinici significativi (57) né in termini di mortalità che di ospedalizzazione per scompenso supportando la conclusione che Liraglutide non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti con insufficienza cardiaca allo scopo di migliorarne la performance cardiaca. Abbiamo inoltre a nostra disposizione i risultati di almeno tre gradi clinical trial randomizzati di safety cardiovascolare con farmaci di questa classe. Nello studio ELIXA, Lixisenatide somministrata una volta al giorno per via s.c. in pazienti con un recente ricovero per sindrome coronarica acuta non ha avuto un effetto sugli eventi cardiovascolari maggiori. In questo studio il 22% dei pazienti aveva scompenso cardiaco cronico al basale, e un effetto della terapia in generale e in questa sottopopolazione in termini di ricovero per scompenso non è stato osservato quando i pazienti in trattamento sono stati paragonati a quelli in placebo (58). Nello studio LEADER, gli effetti di Liraglutide sono stati paragonati a quelli del placebo in quasi 10000 pazienti in prevenzione secondaria (circa il 70%) o ad alto rischio cardiovascolare e il 18% aveva insufficienza cardiaca al basale. È stata riscontrata una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto e ictus non fatali) del 13% (HR 0.87, 95% CI 0.78–0.97) e nel composito l'evento trainante la significatività è risultato essere la mortalità cardiovascolare (ridotta del 22%). La tipologia di eventi e la durata durante il periodo di osservazione prima di vedere manifestarsi l'effetto sono compatibili con un effetto positivo sull'aterosclerosi. In relazione ai ricoveri per scompenso, questi sono risultati essere numericamente, ma non significativamente, meno frequenti nei pazienti in Liraglutide rispetto a quelli in placebo (HR 0.87, 95% CI 0.73–1.05, $P=0.14$) (59). Da ultimo lo studio SUSTAIN-6 ha visto

protagonista la Semaglutide, un GLP1-RA long acting a somministrazione s.c. settimanale, in uno studio che ha coinvolto quasi 3300 pazienti di cui l'83% in prevenzione secondaria e il 24% aveva insufficienza cardiaca al basale. In questo caso è stata riscontrata una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto e ictus non fatali) più marcata e pari al 26% (HR 0.74; 95% CI, 0.58-0.95; $P < 0.001$) e nel composito l'evento trainante è stato l'ictus non fatale e un trend per infarto non fatale con mancanza di chiaro effetto sulla mortalità cardiovascolare. I ricoveri per scompenso cardiaco non sono stati differenti tra i pazienti allocati a Semaglutide e quelli a placebo (60).

Questa classe di farmaci che ha documentato una sicurezza cardiovascolare consistente in tutti gli studi e dei vantaggi relativi al rischio basale verosimilmente sulla malattia aterosclerotica anche se con outcomes diversi e ancora pienamente da comprendere, costituisce uno strumento terapeutico sicuro nel paziente con insufficienza cardiaca, in assenza di vantaggi sull'omeostasi emodinamica dei pazienti.

DPP4-inibitori. Il GLP1 circolante viene degradato in circolo da una peptidasi nota come peptidasi DPP-4. La sua inibizione determina una aumentata disponibilità di GLP-1, migliorando l'effetto incretinico sulla secrezione insulinica post-prandiale. L'effetto della peptidasi DPP4 è però allargato anche a molti altri substrati, tra cui BNP, eritropoietina, glucagone, peptide vasoattivi. Anche in questo caso quindi un effetto cardiovascolare di questa classe di farmaci potrebbe essere atteso. Lo studio SAVOR-TIMI 53 ha reclutato quasi 17000 pazienti con diabete tipo 2 e storia pregressa di malattia cardiovascolare oppure rischio elevato e li ha allocati a ricevere, in aggiunta alla terapia preesistente, Saxagliptin o placebo. L'end-point composito di sicurezza cardiovascolare non è risultato essere stato raggiunto nei due gruppi. In modo inatteso, il gruppo che ha ricevuto Saxagliptin ha documentato un aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (61). Nello studio EXAMINE sono stati reclutati circa 5500 pazienti con diabete tipo 2 e un episodio recente di sindrome coronarica acuta che sono stati allocati a ricevere alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Lo studio ha documentato che alogliptin non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione specifica di pazienti diabetici ad alto rischio in assenza di beneficio (62). Nello studio TECOS sono stati reclutati circa 15000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare che sono stati trattati con Sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Non si è osservato un aumento del rischio cardiovascolare e neppure della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (63). Sono state pubblicate diverse meta-analisi che hanno esplorato la possibile associazione fra DPP4 e scompenso cardiaco. Nella prima delle due metanalisi si è concluso che la terapia con DPP4-inibitore può associarsi ad un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni (8 casi/1000 pazienti trattati per 5 anni) (64). Nella seconda si è concluso per un'assenza di associazione (65). Quest'ultima raccoglieva i dati da uno studio multicentrico con 1,5 milioni di pazienti con 29.741 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (incidenza: 9,2 eventi per 1000 persone-anno). Da ultimo, uno studio Italiano osservazionale, retrospettivo, dei nostri colleghi dell'Università di Padova basato su DataBase dell'AIFA ha documentato una significativa riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici in terapia con DPP4-inibitore rispetto ai pazienti che erano in terapia con sulfanilurea (66).

SGLT2-inibitori. I co-trasportatori del Sodio-glucosio (SGLTs) facilitano il trasporto del glucosio e del sodio attraverso le membrane a livello intestinale e a livello del tubulo renale. L'isoenzima SGLT2 è confinato

a livello del tubulo renale, mentre SGLT1 è distribuito a livello di diversi organi e tessuti. L'inibizione farmacologica dei trasportatori SGLT2 determina una glicosuria di circa 60–80 g/die di glucosio con miglioramento del compenso glicemico di 0.6-1% della Hb glicosilata (e quindi circa 250-300 Kcal die con riduzione ponderale di circa 2-3 kg, riduzione dei trigliceridi e dell'acido urico) ma bloccando il riassorbimento del sodio provoca anche un flusso dello ione verso la macula densa più massiccio con un feed back glomerulare di costrizione dell'arteriola afferente, riduzione della pressione intraglomerulare e riduzione dell'iperfiltrazione che può essere frequente nei pazienti affetti da diabete. La perdita di sodio è piccola rispetto a quella ottenuta con diuretici tiazidici ma al contrario di questi ultimi l'effetto dell'SGLT2-inibitore in termini di riduzione del volume plasmatico rimane costante con una conseguente riduzione della pressione arteriosa di circa 4 mmHg. Gli studi clinici che sono stati completati o sono in corso per stabilirne la safety cardiovascolare sono lo studio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin), CANVAS (Canagliflozin, atteso per il 2017), DECLARE-TIMI 58 (atteso per il 2019).

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha reclutato oltre 7000 pazienti diabetici con malattia cardiovascolare nota e che sono stati randomizzati ad assumere Empagliflozin 10 mg o 25 mg o placebo in mono-somministrazione orale giornaliera. La prevalenza di scompenso cardiaco al basale nella popolazione era circa del 10%, ma il 47% dei pazienti aveva avuto un pregresso infarto e il 45% circa era in terapia insulinica. L'insufficienza renale cronica (eGFR tra 30-60 mL/min) era presente nel 26% dei pazienti reclutati. La popolazione completamente costituita da pazienti in prevenzione cardiovascolare terziaria era in terapia ottimale con statina, ASA, ACE inibitori, ARBS con buon controllo generale. Alla fine del periodo di osservazione lo studio ha documentato un end-point primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) ridotto del 14% nei pazienti trattati con Empagliflozin (HR 0.86, 95.02% CI 0.74–0.99, $P = 0.04$) con un effetto trascinate della riduzione di mortalità cardiovascolare pari al 38% (HR 0.62, 95.02% CI 0.49–0.77, $P < 0.001$) (67). Empagliflozin ha documentato in un report successivo un effetto di nefroprotezione altrettanto significativo rallentando la progressione di riduzione del filtrato glomerulare tipica dell'invecchiamento e stabilizzandola nel tempo nonché riducendo eventi renali nella popolazione in trattamento (68). I motivi per i quali la terapia con Empagliflozin ha determinato una così marcata ed inattesa riduzione della mortalità cardiovascolare sono stati discussi nel dettaglio da diversi autori e da noi in un altro lavoro (69), ma al contrario di quanto osservato per l'effetto dei GLP1-RA, non può essere ascritta ad un effetto anti aterosclerotico della terapia perché l'effetto benefico è comparso nel tempo molto precocemente, già dopo poche settimane. È più probabile che l'effetto sia stato trascinato prevalentemente dall'impatto emodinamico e quindi sullo scompenso cardiaco come suggerito da minuziose analisi dei dati del trial (70). La riduzione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco si è ridotto di un terzo, e questo effetto benefico è stato osservato praticamente in tutte le sottocategorie antropometriche (età, sesso, BMI) dei pazienti, compenso glicemico buono o mediocre, compenso pressorio, funzione renale, e indipendentemente dalla terapia farmacologica al basale. Nei pazienti che durante il trial sono stati ricoverati per scompenso cardiaco la mortalità è stata elevata, ma in coloro che assumevano Empagliflozin è comunque stata marcatamente ridotta rispetto al placebo (13.5% vs. 24.2%).

È difficile spiegare le ragioni di un effetto così marcato dell'SGLT2-inibitore sullo scompenso cardiaco. Come suggerito da precedenti analisi di dati (71, 72), quello che si osserva è la riduzione del volume plasmatico e l'incremento dell'ematokrito che probabilmente rappresentano i para-

metri che meglio riescono a predire la miglior sopravvivenza dei pazienti allocati a ricevere Empagliflozin, Non possiamo neppure trascurare l'ipotesi che l'effetto di Empagliflozin possa essere stato metabolico. Dal punto di vista metodologico questa rassegna è cominciata proprio discutendo la possibilità di modulare il metabolismo energetico cardiaco. È ben noto infatti che Empagliflozin determina livelli circolanti di glucagone elevati che possono contribuire a spiegare una marcata variabilità di risposta a questa terapia che è stata osservata tra pazienti. L'effetto del glucagone a livello epatico è marcato ed è noto essere presente non solo sul metabolismo del glucosio, ma anche su quello degli acidi grassi ed in particolare del loro utilizzo ossidativo. Il glucagone favorisce infatti il trasporto intramitochondriale degli acidi grassi rendendoli disponibili per il metabolismo ossidativo e favorendo quindi l'aumento della concentrazione circolante di corpi chetonici ed in particolare di β -idrossi-butirrato (73). L'aumentata disponibilità di questo substrato può produrre un ri-arrangiamento favorevole del metabolismo energetico anche a livello del miocardio; secondo una recente ipotesi di Ferrannini et al (74) in condizioni di modesta ma persistente iperchetonemia il β -idrossi-butirrato viene liberamente (senza costo energetico) incorporato dal miocardio e ossidato in maniera preferenziale. Questa selezione di un substrato energetico (corpo chetonico) rispetto ad un altro (acido grasso) da parte del cuore è efficiente tanto quanto lo switch da acido grasso a glucosio sopra riportato nel generare lo stesso lavoro meccanico con un consumo di ossigeno ridotto, e favorendo quindi un bilancio energetico più favorevole in un cuore che è affamato di energia.

L'effetto sullo scompenso cardiaco osservato nello studio EMPAREG OUTCOME è stato così marcato che sono in corso ora diversi studi clinici che cercheranno di stabilire sia nei pazienti con frazione di eiezione preservata sia in coloro che hanno frazione di eiezione compromessa l'efficacia di questo approccio terapeutico. La promessa generata da tale studio è tale che questi studi in corso cercano di valutare anche se l'ef-

fetto possa essere documentabile non solo in pazienti affetti da diabete mellito, ma anche in coloro che non ne sono affetti (75).

Conclusioni

Lo scompenso cardiaco è una condizione di ridotta efficienza metabolica del miocardio. Il substrato disponibile e utilizzabile per generare energia e lavoro meccanico può fare la differenza. La terapia anti-iper-glicemica, modulando potenzialmente la disponibilità di questi substrati, può determinare condizioni possibilmente favorevoli ma anche sfavorevoli alla costituzione di un ambiente metabolico adatto alla miglior efficienza possibile di un ventricolo sinistro affamato di energia come accade nell'insufficienza cardiaca. Il diabetologo deve quindi stabilire in modo cauto la terapia più appropriata per il paziente con scompenso cardiaco e il suo obiettivo principale dovrà essere quello di mantenere sempre la disponibilità del substrato; dovrà evitare l'ipoglicemia che in un paziente con queste caratteristiche costituisce un evento che può innescare outcomes sfavorevoli attraverso meccanismi emodinamici e metabolici. Purtroppo le evidenze di efficacia dei farmaci in questi pazienti non sono molte soprattutto per quei farmaci che siamo sempre stati abituati ad utilizzare da molti anni e per i quali i clinical trial randomizzati eseguiti sono pochi. Per questi farmaci rimangono aperte molte domande e molte

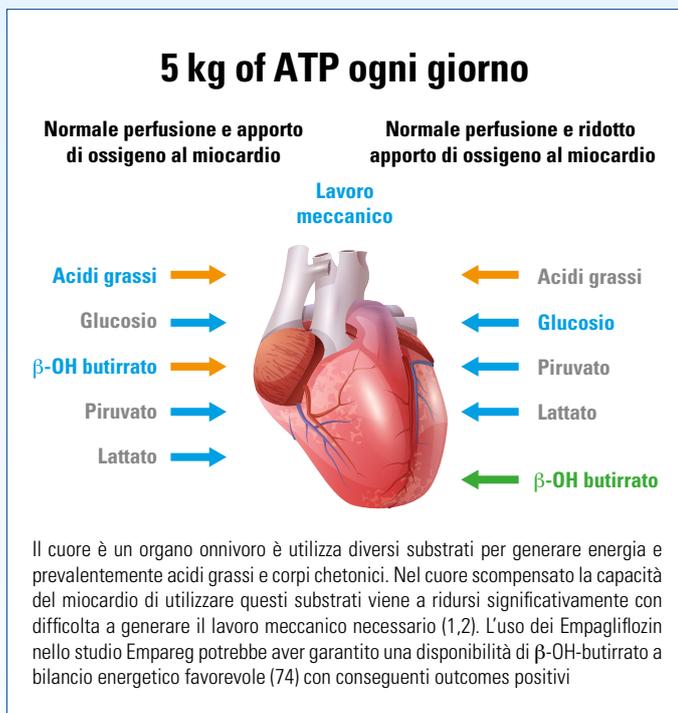


Figura 1

Terapia	Outcome sullo scompenso	
	Prevenzione CVD primaria	Prevenzione CVD terziaria
Insulina	Neutro	Non noto
Metformina	Neutro	Non noto
Sulfaniluree	Neutro	Non noto
Pioglitazone	Neutro	Cautela in pazienti NYHA I-II Controindicato III-IV
GLP1-RA	Neutro	Neutro
DPP4-inibitori	Neutro	Cautela
SGLT2-inibitori	Non noto	Positivo

Effetti della terapia anti iperglicemica sul rischio di ricovero per scompenso cardiaco

Tabella 1

sono le perplessità relative al loro uso in questi pazienti. La consuetudine al loro utilizzo può essere robusta, con un profilo di sicurezza apparentemente appropriato, ma il loro utilizzo in queste condizioni non è ben documentato come riassunto nella tabella 1.

Abbiamo ora a disposizione, soprattutto per i pazienti che sono in prevenzione CVD terziaria, evidenze con farmaci innovativi che ne garantiscono di minimo la neutralità o un effetto positivo e che conseguentemente ci possono essere di aiuto per molti dei nostri pazienti. Anche se ovviamente rimangono da stabilire e da definire esattamente quali possano essere i cut-offs di performance cardiaca che ci guidino nella scelta di un presidio terapeutico piuttosto che un altro nel tempo e nelle diverse fasi della storia naturale della malattia del nostro paziente, dopo molti anni di incertezza finalmente per il diabetologo alcune domande hanno cominciato a trovare delle risposte e dei sicuri supporti di EBM all'utilizzo di alcuni farmaci piuttosto che altri per il paziente diabetico con scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 105: 1727-33, 2002.
- 2) Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel. *N Engl J Med* 356:1140–1151, 2007
- 3) Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, Natali A, Parodi O, Camici PG. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 264:E308–E315, 1993
- 4) Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1345-351, 2000
- 5) Izzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferrannini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 45: 1404-1409, 2002
- 6) Izzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 51: 3020-3024, 2002
- 7) Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisriva-Ware Z, Dence C, Klein S, Marsala J, Meyer T, Gropler RJ. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 109: 2191-2196, 2004
- 8) Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, Blamire AM, Buckingham RE, Styles P, Radda GK, Neubauer S, Clarke K. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 107: 3040-3046, 2003.
- 9) Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Enderst EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, de Roos A, Radder JK. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 42: 328-335, 2003.
- 10) Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Canu T, Ragogna F, Maffi P, Scifo P, Secchi A, Del Maschio A, Luzi L. Left ventricular function and energy homeostasis in patients with type 1 diabetes with and without microvascular complications. *Int J Cardiol* 154: 111–115, 2012
- 11) Perseghin G, Ntali G, De Cobelli F, Lattuada G, Esposito A, Costantino F, Ragogna F, Canu T, Belloni E, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. *Diabetes Care* 30: 1520-1527, 2007.
- 12) Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Holloway C, Pegg T, Robson MD, Tyler D, Byrne J, Clarke K, Neubauer S. Effects of catecholamine stress on diastolic function and myocardial energetics in obesity. *Circulation* 127: 1511-1519, 2012.
- 13) van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, Lamb HJ, Lubberink M, Romijn JA, Bax JJ, de Roos A, Kamp O, Paulus WJ, Heine RJ, Lammertsma AA, Smit JW, Diamant M. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 119: 2069-2077, 2009
- 14) Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, Stone CK. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 103: 2441-2446, 2001.
- 15) Fragasso G, De Cobelli F, Spoladore R, Esposito A, Salerno A, Calori G, Montanaro C, Maranta F, Lattuada G, Margonato A, Del Maschio A, Perseghin G. Resting cardiac energy metabolism is inversely associated with heart rate in normal young adult males. *Am Heart J* 162: 136-141, 2011
- 16) Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloshi A, Lattuada G, Scifo P, Calori G, Del Maschio A, Margonato A. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 27: 942-948, 2006.
- 17) Fragasso G, Montano C, Perseghin G, Palloshi A, Calori G, Lattuada G, Oggionni S, Bassanelli G, Locatelli M, Lopuschuk G, Margonato A. The anti-ischemic effect of trimetazidine in patients with postprandial myocardial ischemia is unrelated to meal composition. *Am Heart J* 151: 1238.e1-1238.e8, 2006.
- 18) Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, Taylor R, Gunaruwan P, Williams L, Ashrafian H, Horowitz J, Fraser AG, Clarke K, Frenneaux M. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure. A randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 112:3280-3288, 2005
- 19) Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nägren K, Hesse B, Airaksinen KE, Nuutila P, Izzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Free fatty acid depletion acutely decreases cardiac work and efficiency in cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 114: 2130-2137, 2006
- 20) Salerno A, Fragasso G, Esposito A, Canu T, Lattuada G, Manzoni G, Del Maschio A, Margonato A, De Cobelli F, Perseghin G. Effects of short term manipulation of serum FFA concentrations on left ventricular energy metabolism and function in patients with heart failure; no association with circulating bio-markers of inflammation. *Acta Diabetol* 52: 753-761, 2015
- 21) ACCORD Study Group., Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364: 818-828, 2011.
- 22) Lehto HR, Pärkkä J, Borra R, Tuunanen H, Lepomaki V, Parkkola R, Knuuti J, Nuutila P, Izzo P. Effects of acute and one-week fatty acid lowering on cardiac function and insulin sensitivity in relation with myocardial and muscle fat and adiponectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3277-3284, 2012
- 23) Hannukainen JC, Lautamäki R, Mari A, Pärkkä JP, Buccì M, Guzzardi MA, Kajander S, Tuokkola T, Knuuti J, Izzo P. Elevated Glucose Oxidation, Reduced Insulin Secretion, and a Fatty Heart May Be Protective Adaptions in Ischemic CAD. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 2701-210, 2016
- 24) Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, Cuko A, Calori G, Scollo A, Arioli F, Bassanelli G, Spoladore R, Luzi L, Margonato A, Perseghin G. Effect of partial inhibition of fatty-acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart* 97: 1495-1500, 2011
- 25) Scherthner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 31: S3-S13, 1996.
- 26) Picano E. Diabetic cardiomyopathy: the importance of being earliest. *J Am Coll Cardiol* 42: 454-457, 2003.
- 27) Taegtmeyer H, Razeghi P. Heart disease in diabetes – Resist the beginnings. *J Am Coll Cardiol* 43: 315, 2004.
- 28) Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 27: 1879-1884, 2004
- 29) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29–34, 1974
- 30) Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27: 699–703, 2004.
- 31) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347: 305-313, 2002
- 32) Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 385: 2107-2117, 2015
- 33) Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 10:330–336, 2013.
- 34) Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 100: 923–929, 2014.
- 35) Gotsman I, Shauer A, Lotan C, Keren A. Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 16: 1190–1198, 2014.
- 36) MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ, CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29:1377–1385, 2008.
- 37) Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging* 9: e003643, 2016
- 38) Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 2288–2298, 2009.
- 39) Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 54: 422-428, 2009
- 40) Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27: 65–75, 2009.
- 41) Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE, BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for

- type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503–2515, 2009.
- 42) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UK-PDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837–853, 1998.
 - 43) Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S, ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319–328, 2012.
 - 44) Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28: 2345–2351, 2005.
 - 45) McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 10: 703–708, 2008.
 - 46) Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 32: 1900–1908, 2011.
 - 47) Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 111:583–590, 2005.
 - 48) Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6:395–402, 2013.
 - 49) Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigan S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 46:145–154, 2009.
 - 50) Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 339: b4731, 2009.
 - 51) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Trial Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279–1289, 2005.
 - 52) St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, Patel J, Freed M. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:2058–2064, 2002.
 - 53) Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, Zambanini A, Wilding JP. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49:1696–1704, 2007.
 - 54) Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR, DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096–1105, 2006.
 - 55) Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ, RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373: 2125–2135, 2009.
 - 56) Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O’Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR, IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 374:1321–1331, 2016.
 - 57) Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail* 7: 673–679, 2014.
 - 58) Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247–2257, 2015.
 - 59) Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 311–322, 2016.
 - 60) Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosengstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T, SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834–1844, 2016.
 - 61) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Freuderich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 369: 1317–1326, 2013.
 - 62) White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327–1335, 2013.
 - 63) Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 37: 232–242, 2015.
 - 64) Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, Zhang L, Shen J, Bala MM, Sohani ZN, Wong E, Busse JW, Ebrahim S, Malaga G, Rios LP, Wang Y, Chen Q, Guyatt GH, Sun X. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 352: i610, 2016.
 - 65) Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 374: 1145–1154, 2016.
 - 66) Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 36: 2454–2462, 2015.
 - 67) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128, 2015.
 - 68) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:323–334, 2016.
 - 69) Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc Diabetol* 15: 85, 2016.
 - 70) Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 37: 1526–1534, 2016.
 - 71) Desai AS. Hemoglobin concentration in acute decompensated heart failure: a marker of volume status? *J Am Coll Cardiol* 61: 1982–1984, 2013.
 - 72) Duarte K, Monnez JM, Albuissou E, Pitt B, Zannad F, Rossignol P. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure. *JACC Heart Fail* 3:886–893, 2015.
 - 73) Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65: 1190–1195, 2016.
 - 74) Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a ‘thrifty substrate’ hypothesis. *Diabetes Care* 39:1108–1114, 2016.
 - 75) <https://www.boehringer-ingenheim.com/press-release/jardiance-empagliflozin-be-studied-treatment-people-chronic-heart-failure>

Caratteristiche predittive di efficacia di linagliptin: sempre più terapia individualizzata

Efficacy and safety of linagliptin according to patient baseline characteristics: A pooled analysis of three phase 3 trials

S. Del Prato, S. Patel, S. Crowe, M. von Eynatten
Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016 Oct; 26(10): 886-92.

Angelo Cignarelli

Le più recenti linee guida per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT2) sottolineano la necessità di individualizzare la terapia farmacologica in relazione alle differenti caratteristiche di ciascun farmaco (i.e. efficacia, effetti collaterali, impatto sul peso corporeo e costo). In questo contesto, la possibilità di prevedere la risposta ad un trattamento potrebbe avere notevole rilevanza clinica.

Dati recenti dimostrano l'efficacia degli inibitori di dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4i) anche in sottogruppi di pazienti clinicamente più fragili, come soggetti anziani e/o affetti da insufficienza renale.

Gli effetti dell'impiego di linagliptin in monoterapia o in add-on sono stati valutati in tre studi clinici di fase 3, controllati con placebo, della durata di 24 settimane, con un arruolamento di più di 2000 pazienti con DMT2. Tuttavia, questi 3 studi non avevano individualmente la potenza statistica sufficiente per determinare se alcune caratteristiche del paziente potessero influire sui risultati clinici associati alla terapia con linagliptin; la omogeneità di questi studi, che presentavano identica durata e stesso *end-point* primario, ha però consentito agli Autori di raggruppare i dati e ottenere informazioni su potenziali elementi predittivi di risposta terapeutica.

Al fine di effettuare l'analisi in differenti sottogruppi, i pazienti (linagliptin n=1651; placebo n=607) sono stati stratificati in accordo ad alcune caratteristiche: età (≤ 50 , tra 51 e 64, tra 65 e 74 a, ≥ 75 anni), genere (maschio, femmina), durata di DMT2 (≤ 1 , da 2 a 5 anni, > 5 anni), *body mass index* (BMI; < 25 , tra 25 e 29, ≥ 30 kg/m²), insulino-resistenza (HOMA-IR $\leq 4,0$, tra 4,1 e 5,5, da 5,6 a 8,5, e $\geq 8,5$), presenza/assenza di sindrome metabolica.

È stata quindi valutata la percentuale dei pazienti che ha raggiunto il target di HbA1c $< 7\%$ dopo 24 settimane di trattamento partendo da un valore di HbA1c $> 7\%$. La popolazione studiata è risultata per il 40% affetta da obesità e per più del 60% da sindrome metabolica; inoltre circa la metà ha mostrato una durata di DMT2 > 5 anni ed il 10% ha presentato un HOMA-IR $> 8,5$.

Il trattamento con linagliptin ha determinato una significativa riduzione

del livello di HbA1c in tutti i sottogruppi analizzati (da -0,42% a -0,79%, tutti con $p < 0,001$); inoltre, la proporzione di pazienti che ha raggiunto il target di HbA1c $< 7\%$ è risultata significativamente maggiore nel gruppo linagliptin rispetto al placebo (30,2% vs 11,5%) con un odds ratio di 3,82 (IC 95% 2,82 – 5,17; $p < 0,001$).

Tuttavia, l'analisi per sottogruppi ha evidenziato alcune interessanti differenze di risposta al trattamento in alcune categorie di pazienti. Infatti, la riduzione del livello di HbA1c dopo 24 settimane di *follow-up* è risultata più pronunciata nei pazienti senza sindrome metabolica (-0,74% +/- 0,08% vs -0,58% +/- 0,1%); inoltre, sebbene il dato sia risultato tendenziale ($p = 0,102$), è emersa una maggiore riduzione del livello di HbA1c nei pazienti con BMI < 25 kg/m² rispetto agli altri gruppi di BMI.

Una possibile spiegazione per tali risultati potrebbe riguardare la stretta relazione tra l'insulino-resistenza periferica ed epatica con altri parametri clinici. Infatti, l'impiego di DPP-4i determina un aumento della secrezione insulinica da parte delle beta-cellule pancreatiche in maniera glucosio-dipendente e tale meccanismo di azione potrebbe condurre ad una più pronunciata risposta in condizioni di insulino-sensibilità preservata a livello periferico. I risultati di questo studio, infatti, potrebbero suggerire che un paziente più magro potenzialmente più insulino-deficiente che insulino-resistente, situazione comune tra i pazienti asiatici affetti da diabete, potrebbe mostrare una migliore risposta ad un secretagogo insulinico rispetto a quanto osservato in un paziente con BMI più elevato e maggiore insulino-resistenza. Da sottolineare come la distribuzione del gruppo etnico asiatico sia risultata sbilanciata nei sottogruppi di BMI e di sindrome metabolica; infatti, il gruppo senza sindrome metabolica (53%) ed il gruppo con BMI < 25 kg/m² (80%) erano composti da una maggiore percentuale di soggetti di etnia asiatica. L'etnia asiatica, peraltro, è risultata un fattore predittivo indipendente di efficacia del linagliptin.

Pertanto, considerati i limiti di uno studio post-hoc di breve durata, oc-

L'efficacia di linagliptin è risultata maggiore in soggetti più magri senza sindrome metabolica.

corrono ulteriori studi per analizzare in maggior dettaglio la relazione tra riduzione dei livelli di HbA1c e altri fattori correlati al BMI (i.e. differente sensibilità insulinica in differenti gruppi etnici).

Dall'analisi di regressione logistica è emerso come la glicemia a digiuno sia un fattore predittivo indipendente dell'efficacia del linagliptin. Questo dato è in accordo con i risultati di una recente meta-regressione di 98 trials clinici randomizzati e controllati che hanno confrontato l'effetto dei DPP-4i vs placebo o altri farmaci con un *follow-up* di 12 settimane; in questa meta-analisi, sia il livello di HbA1c che la glicemia basale sono risultati predittivi della riduzione dei livelli di HbA1c. In una ulteriore meta-analisi è emerso che l'effetto dei DPP-4i sul livello di HbA1c è maggiore in pazienti con un livello inferiore di glicemia e HbA1c al basale. L'incidenza di eventi avversi seri è risultata sovrapponibile tra linagliptin (da 2,2 a 4,3%) e placebo (da 2,2 a 6,7%) sia nella valutazione della popolazione complessiva sia a seguito della stratificazione nei vari sottogruppi. Anche la valutazione delle ipoglicemie non ha mostrato differenze significative tra il gruppo linagliptin (11%) vs placebo (7,9%), sebbene un'aumentata frequenza di ipoglicemie sia emersa dalla valutazione del

Glicemia a digiuno ed etnia asiatica sono predittori indipendenti di efficacia del linagliptin.

sottogruppo in terapia con sulfonilurea. Pertanto, l'impiego di linagliptin è risultato ben tollerato senza essere associato a parametri clinici predittivi di maggior rischio di sviluppare effetti collaterali, compresa l'ipoglicemia; tale dato è sovrapponibile a quello ottenuto da due recenti trials che hanno valutato l'effetto a lungo termine della terapia con linagliptin, dimostrando efficacia e sicurezza lungo tutto l'intervallo di studio. In conclusione, questa *pooled-analysis* sottolinea i significativi miglioramenti clinici dovuti all'impiego di linagliptin particolarmente evidenti nei pazienti più magri, senza sindrome metabolica e di etnia asiatica suggerendo come soggetti più magri, notoriamente più insulino-deficienti che insulino-resistenti, possano beneficiare maggiormente di un secreto-gogico insulinico rispetto a quanto accadrebbe in un soggetto obeso con sindrome metabolica.

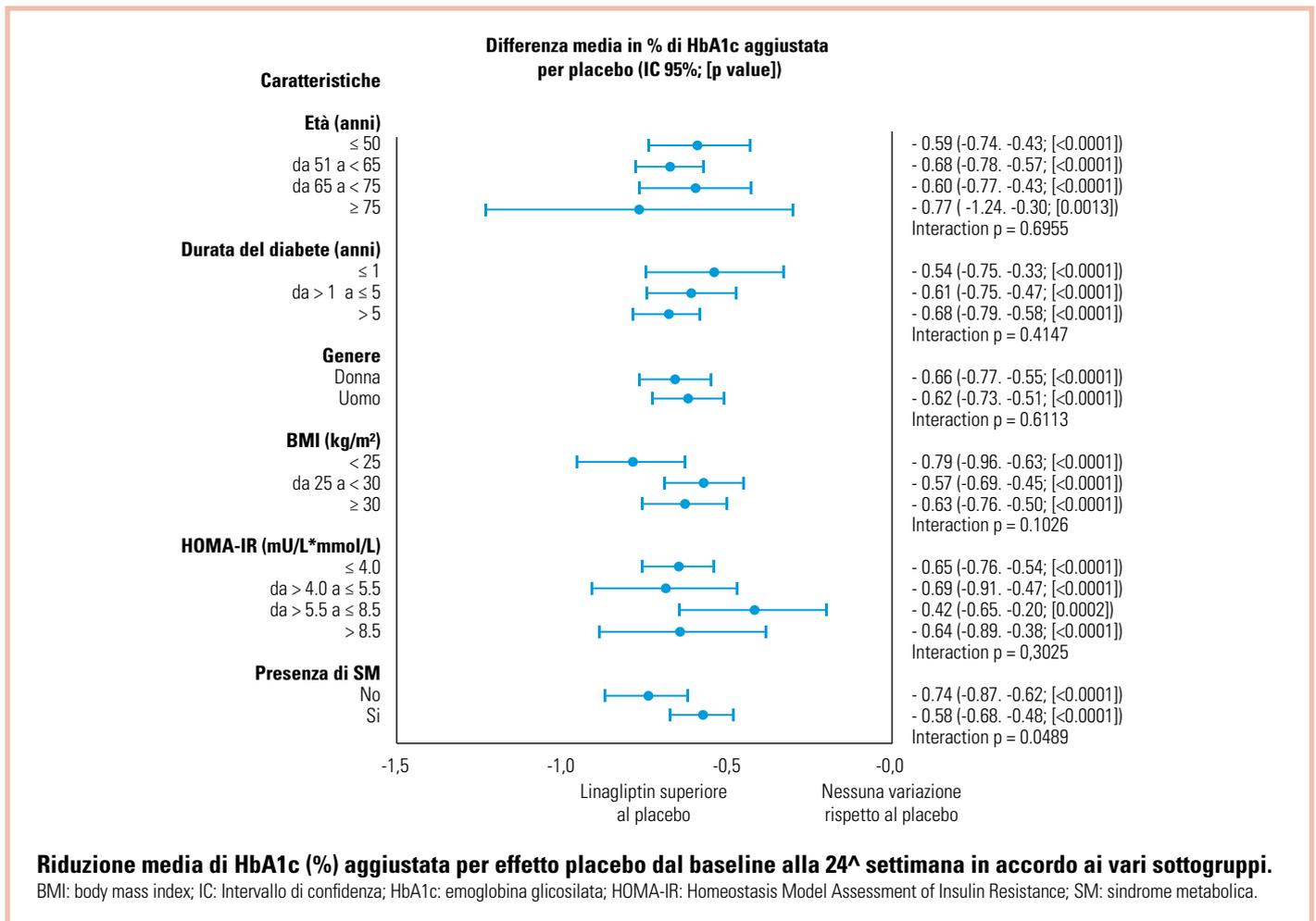


Figura 1

Screening per l'Infarto Miocardico Silente nel paziente con Diabete tipo 2

A Novel and Practical Screening Tool for the Detection of Silent Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes

PP Swoboda, AK McDiarmid, B Erhayiem, P Haaf, A Kidambi, GJ Fent, LE Dobson, TA Musa, P Garg, GR Law, MT Kearney, JH Barth, R Ajjan, JP Greenwood, S Plein.
J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 3316-3323.

Patrizia Di Fulvio

Ictus e infarto del miocardio (IM) rappresentano la causa più frequente di morte associata al diabete tipo 2 (DM2); grazie al miglioramento nel controllo glicemico e alle modificazioni di altri fattori di rischio (fumo, dislipidemia, ipertensione) negli ultimi anni la quota di IM nei pazienti con DM2 è diminuita, tuttavia l'IM silente (IMs) continua ad essere frequente e associato ad un rischio aumentato di mortalità e di eventi cardiovascolari (CV) maggiori; l'esatta prevalenza di IMs non è nota e tale patologia colpisce pazienti che evidentemente non trovano beneficio dal trattamento intensivo dei fattori di rischio. Allo stato attuale, il metodo più validato per stabilire la localizzazione e la distribuzione del tessuto cicatriziale dell'IMs è la tecnica del "late enhancement" con gadolinio (LGE) misurato mediante risonanza magnetica cardiovascolare (CMR), una tecnica di certo non utilizzabile per uno screening di popolazione. Diversi test sono in grado di valutare la presenza -e di determinare l'estensione- dell'IM misurato con l'LGE (l'onda Q all'ECG, la frazione di eiezione, i parametri di sforzo, la troponina C e l'NT-proBNP), ma non se ne conosce la sensibilità e specificità per l'IMs.

Gli Autori di questo studio hanno voluto valutare l'accuratezza diagnostica di diversi indici di comune utilizzo per l'IMs nel paziente DM2 asintomatico allo scopo di ricavare uno score di rischio derivato dalla combinazione di queste misure, utile a predire con accuratezza la presenza di IMs. A questo scopo sono stati reclutati 100 pazienti diabetici asintomatici in 30 centri del Regno Unito; sono stati esclusi pazienti con malattia CV nota, malattia renale, ipertensione arteriosa non controllata, in terapia con insulina o con ACE-inibitori o bloccanti del recettore per l'angiotensina. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a CMR per la valutazione dell'LGE, nonché ad ecocardiogramma, ECG a 12 derivazioni, holter pressorio, dosaggio ematico di HbA1c, troponina C, NT-proBNP, PCR.

La popolazione analizzata (82 uomini e 18 donne, per lo più di razza caucasica) presentava una età media di 60,7±10,9 anni, una durata di diabete di 5,0±4,4 anni, valori medi di HbA1c di 63,1±19,6 mmol/

mol (corrispondenti a 7,9±3,9%) ed una pressione arteriosa media nelle 24h di 131,4±15,0/72,7±9,1 mmHg. Per 17/100 soggetti l'LGE ha fornito un *pattern* indicativo di IMs: questi pazienti differivano dal gruppo senza IMs (83/100) solo per l'età più avanzata (65,4±9,2 vs 59,8±11,0 anni rispettivamente, p=0,05). I due gruppi sono stati quindi messi a confronto anche per altri parametri derivanti dalle valutazioni eseguite: l'onda Q patologica all'ECG era presente in 4/17 pazienti con IMs e 6/83 senza IMs (sensibilità 24%, specificità 93%); il gruppo con IMs rispetto a quello senza IMs presentava inoltre un E/A ratio all'ecocardiogramma inferiore (0,75±0,30 vs 0,89±0,30 rispettivamente, p=0,03), un indice di massa ventricolare sinistra alla CMR superiore (51,4±6,5 vs 47,2±8,7 rispettivamente, p=0,01), un GLS (*Global Longitudinal Strain*) più basso (-15,2±3,7 vs -17,7±3,1 rispettivamente, p=0,004) e valori di NT-proBNP più elevati (105,8±132,2 vs 51,9±100,8 ng/L rispettivamente, p=0,003). I parametri significativi sono stati convertiti da variabili continue a categoriche in base ad un cut-off (vedi Tabella 1) e infine combinati in un modello predittivo per IMs che prendeva in considerazione l'età >62 anni, GLS ≥ -18,4%, E/A ratio ≤0,79 e NT-proBNP > 29 ng/L (l'onda Q all'ECG non è stata inclusa in quanto non aumentava in maniera significativa la predittività); tale modello ha dimostrato una accuratezza diagnostica superiore alle diverse variabili prese singolarmente (AUC di 0,823, p< 0,0001). Gli Autori hanno quindi calcolato lo score per ogni paziente; la stratificazione dei pazienti in base alle categorie di score è mostrata nella Figura 1. Uno score di 3 è quello che ha presentato la migliore combinazione di sensibilità e specificità (rispettivamente 82,4% e 72,3%).

In questo studio, inaspettatamente, l'età rappresenta l'unico fattore di rischio convenzionale associato a IMs, mentre sono stati identificati diversi marcatori di rischio derivanti da esami di laboratorio e strumentali di comune utilizzo nella pratica clinica. Da nota-

La prevalenza di IMs nei pazienti con DM2 è superiore a quella attesa.

	AUC	p	Cut-off ottimale	Sensibilità al cut-off (%)	Specificità al cut-off (%)
Onda Q	0.582 (0.421-0.742)	0.29	Categorico	24	93
Età	0.668 (0.522-0.803)	0.02	>62	76	63
E/A ratio	0.669 (0.526-0.813)	0.02	≤0.79	71	59
GLS	0.685 (0.542-0.829)	0.01	≥-18.4%	88	41
NT-proBNP	0.730 (0.604-0.855)	<0.001	>29 ng/L	88	57

AUC delle onde Q e delle 4 variabili continue incluse nello score per l'IMs.

Tabella 1

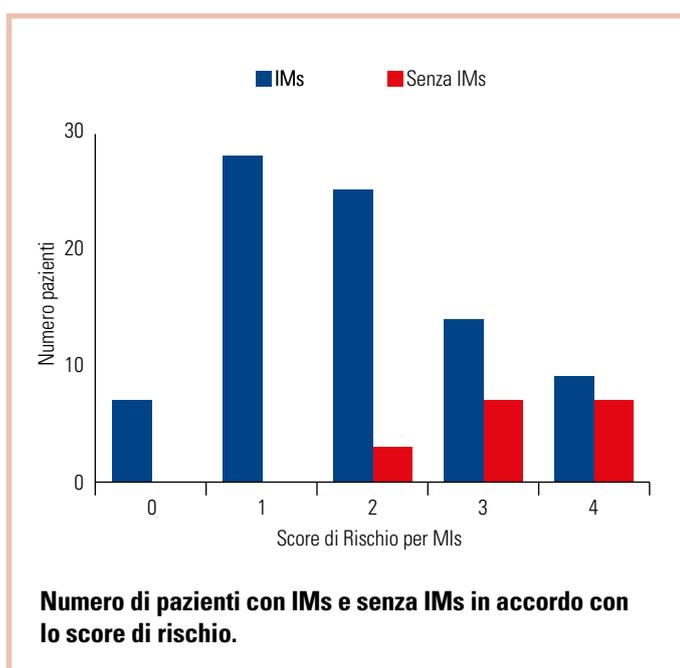


Figura 1

re che tutti i parametri inclusi nello score sono stati associati con outcome avverso in pazienti con DM2 senza storia di IM e che inaspettatamente non sono risultati significativi parametri come colesterolo, pressione arteriosa delle 24h, fumo e controllo glicemico, classicamente associati con il rischio aumentato di IM acuto (IMA); verosimilmente questo è dovuto alla popolazione in studio, piuttosto limitata e già trattata con farmaci in prevenzione primaria, ma comunque non è chiaro se i processi patologici che portano all'IMs

sono gli stessi dell'IMA. I parametri presi in considerazione nello score sono stati trasformati da variabili continue a variabili categoriche utilizzando un *cut-off*, ricevendo quindi lo stesso valore, senza considerare il diverso apporto di ciascuno di essi al rischio finale: questo tipo di approccio, pur semplificando molto il calcolo, non tiene adeguato conto della complessità della fisiopatologia dell'IMs. La modalità utilizzata per l'acquisizione del GLS dalla CMR potrebbe sembrare una limitazione (in quanto la tecnica non è applicabile come screening), tuttavia questo parametro può essere misurato con uguale precisione anche mediante l'ecocardiografia standard. In conclusione, questo studio fornisce per la prima volta una valutazione dei fattori di rischio associati con IMs e fornisce uno strumento utile e di facile applicazione per la sua individuazione. Saranno certamente necessari ulteriori studi che permettano sia di validare lo score in popolazioni indipendenti e differenti, magari con una percentuale più elevata di donne, sia di identificare fattori di rischio alternativi specifici per l'IMs. Comprendere meglio i fattori di rischio legati all'IMs potrà essere utile per migliorare anche la prevenzione, basata su interventi a carico di stile di vita e approccio farmacologico, e l'*outcome* a lungo termine.

L'IMs è associato a parametri clinici diversi dai comuni fattori di rischio per IMA.

Età, E/A ratio, GLS e NT-proBNP possono essere combinati in un semplice score di rischio in grado di predire in maniera efficace la presenza di IMs.

La costimolazione dei recettori del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e dal *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP): una nuova strategia terapeutica per il trattamento di diabete di tipo 2 e obesità?

Diabetes and obesity treatment based on dual incretin receptor activation: "twincretins"

MA. Skow, NC. Bergmann, FK. Knop
Diabetes Care 2016; 39: 1115-1122, DOI: 10.2337/dc16-0542

Ilaria Dicembrini

Gli ormoni incretinici, rappresentati dal *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e dal *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), vengono secreti dal tratto gastrointestinale in seguito all'ingestione di alimenti e contribuiscono in modo sinergico alla stimolazione glucosio-dipendente della secrezione insulinica. Il GLP-1 agisce anche rallentando lo svuotamento gastrico e riducendo la sensazione di fame presumibilmente mediante l'attivazione del proprio recettore specifico (GLP-1R) localizzato sia a livello del sistema nervoso centrale che a livello periferico. Il GIP sembra avere invece effetti sul metabolismo lipidico (aumento dell'attività della lipoproteinlipasi ed accumulo di acidi grassi in modelli in vitro), con risultati contrastanti per quanto riguarda la sensazione di fame, l'introito alimentare ed il peso corporeo (vedi Figura 1).

Nel paziente affetto da diabete tipo 2 le risposte, sia del GLP-1 sia del GIP, alla curva da carico con glucosio assunto per via orale (OGTT) appaiono sovrapponibili con quanto osservato nei soggetti non diabetici. Nel diabete tipo 2 l'effetto insulinotropico del GIP appare tuttavia alterato, verosimilmente come conseguenza della ridotta espressione dei recettori del GIP in seguito ad esposizione ad iperglicemia, mentre l'effetto glucagonotropico sembra essere conservato. Questa alterazione sembra quindi poter contribuire all'aumento dei livelli circolanti di glucagone e conseguentemente all'iperglicemia osservata nelle condizioni diabetiche.

Il GLP-1 a differenza del GIP ha un effetto insulinotropico maggiormente conservato, anche se pur sempre ridotto in termini di potenza, nei pazienti con diabete tipo 2. Per tale motivo la som-

ministrazione di GLP-1 a dosi tali da raggiungere concentrazioni sovra fisiologiche dell'ormone determina un aumento significativo della secrezione glucosio-dipendente dell'insulina. Il GIP invece pur infuso nel paziente con diabete tipo 2 ad elevate dosi non mostra tali effetti, potendo anzi peggiorare l'andamento della glicemia postprandiale.

Uno dei possibili razionali alla base di un impiego combinato di GIP e GLP-1 nel trattamento del diabete tipo 2 potrebbe essere rappresentato dalla possibilità di ottenere, mediante l'azione insulinotropica e glucagonostatica, un miglioramento del compenso glicemico in grado di ristabilire gli effetti insulinotropici anche del GIP. In tal modo potrebbe essere quindi innescato un circolo virtuoso di miglioramento del metabolismo glicidico con azione sinergica svolta dalle due incretine. L'effetto glucagonotropico del GIP sembra essere infatti anch'esso glucosio-dipendente ed in grado di attivarsi soltanto in condizioni di ipoglicemia. In tal senso il GIP potrebbe quindi rappresentare un agente terapeutico in grado di protegge-

Al momento i dati disponibili circa una possibile applicazione terapeutica dei co-agonisti del recettore del GIP e del GLP-1 appaiono limitati.

Da considerare anche i rischi legati a possibili eventi immunologici collaterali per possibile interazione anche con altri recettori o per reazioni extraglicemiche non note.

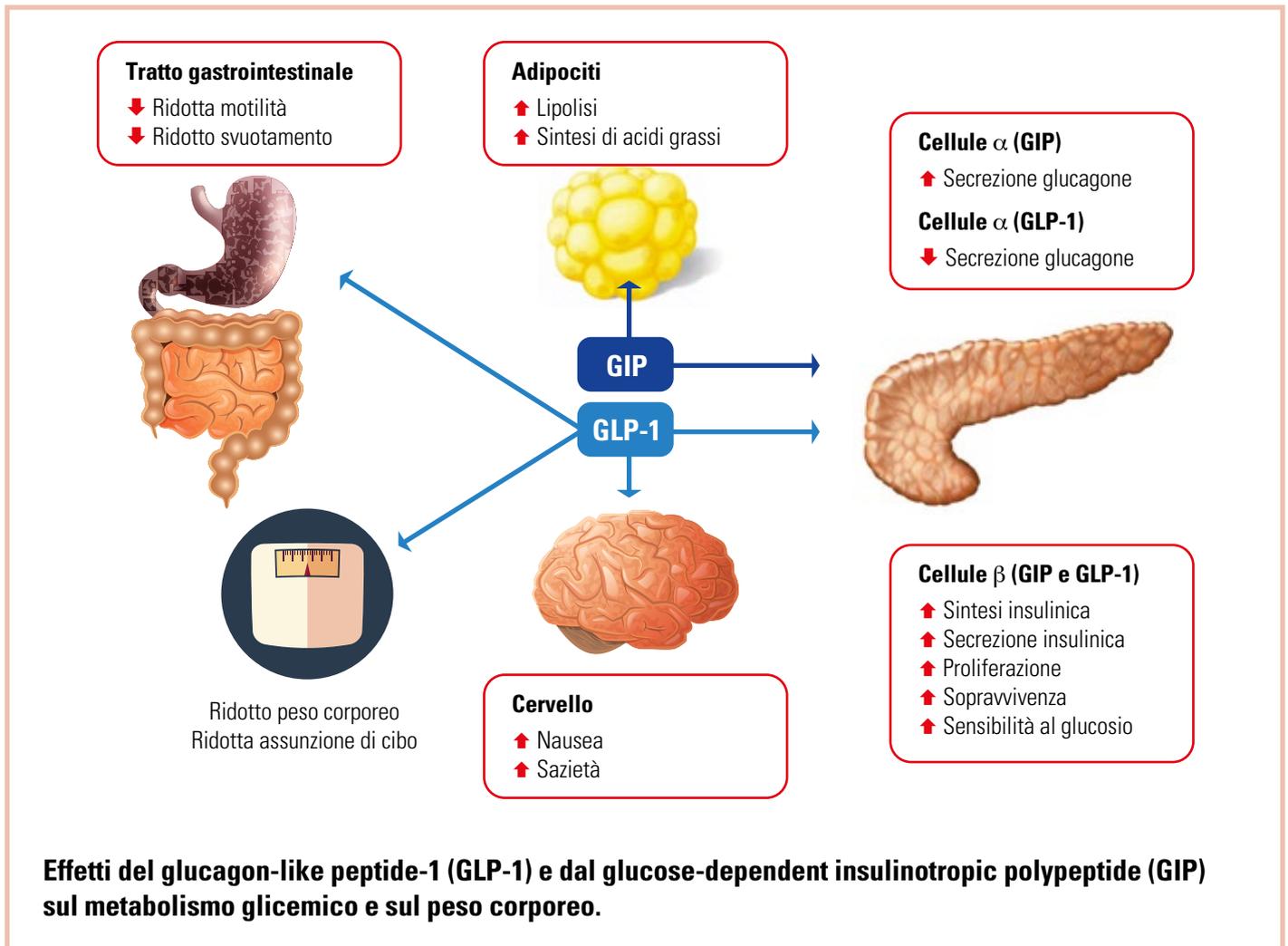


Figura 1

re il soggetto dall'ipoglicemia in caso di trattamento antidiabetico combinato con altre molecole. Gli studi eseguiti su individui non diabetici hanno mostrato che l'infusione endovenosa simultanea di GIP e GLP-1 determina un aumento della secrezione insulinica superiore a quanto osservato con l'infusione di ciascun ormone separatamente con un contemporaneo effetto glucagonostatico, anch'esso non osservabile in caso di somministrazioni separate. Questi dati sono stati soltanto in parte confermati nei pazienti con diabete tipo 2. L'aumento nella risposta in termini di secrezione insulinica avviene in caso di somministrazione simultanea di GIP e GLP-1, ma senza differenze significative rispetto a quanto riportato in seguito ad infusione di solo GLP-1.

Recentemente sono stati sviluppati dei co-agonisti del recettore del GIP e del GLP-1 modificati mediante inserimento di polietilenglicole (PEG) per aumentarne l'emivita plasmatica. Il vantaggio di tali co-agonisti recettoriali potrebbe essere rappresentato dalla possibilità di ottenere una stimolazione recettoriale multipla con minor occupazione recettoriale e conseguentemente minor esposizione al farmaco. I dati finora pubblicati mostrano un effetto dose-dipendente di miglioramento sui valori di HbA1c versus placebo in pazienti con diabete tipo 2. Al momento non sono disponibili dati sul peso corporeo o sul profilo lipidico. Le evidenze disponibili mostrano tuttavia un mancato rallentamento dello svuotamento gastrico rispetto a quanto osservato con exendin-4.

Calo ponderale, attività fisica e malattia cardiovascolare nella persona in sovrappeso o obesa con diabete tipo 2: analisi post-hoc dello studio Look AHEAD

Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial

The Look AHEAD Research Group
Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(11): 913-921

Ilaria Malandrucchio

Studi osservazionali hanno più volte associato l'obesità, e l'inattività -o la ridotta attività- fisica ad un aumento del rischio cardiovascolare. Studi randomizzati controllati hanno dimostrato che l'intervento sullo stile di vita finalizzato alla riduzione del peso corporeo e all'aumento dell'attività fisica determina numerosi benefici da un punto di vista metabolico, compresi il miglioramento dell'insulino-sensibilità e del profilo lipidico, la riduzione della pressione arteriosa, la riduzione dei *markers* di infiammazione, la riduzione dell'incidenza del diabete tipo 2, e il miglioramento del controllo glicemico nei soggetti con diabete. Tuttavia non è del tutto chiaro se questi benefici portino poi ad una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari, che rimangono la principale causa di morbilità e mortalità negli adulti con diabete; studi osservazionali mirati a valutare l'effetto della perdita di peso corporeo sulla riduzione del rischio cardiovascolare hanno infatti dato risultati non univoci.

Il Look AHEAD è il più grande studio randomizzato finora realizzato che ha arruolato 5145 adulti in sovrappeso o obesi con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 45 e i 76 anni. Lo studio era mirato ad una modifica intensiva dello stile di vita, finalizzata al calo ponderale. Lo studio ha dimostrato che la modifica intensiva dello stile di vita porta numerosi benefici, ma non determina effetti significativi sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. In questa analisi post-hoc del look AHEAD, è stata esaminata l'associazione tra entità della perdita di peso e variazione del livello di attività fisica al follow-up ad un anno rispetto al baseline, con l'incidenza di eventi cardiovascolari

scolari insorti nei 10 anni successivi (follow-up mediano 10,2 anni). In primo luogo, è stata studiata l'incidenza degli eventi cardiovascolari nell'intera coorte del look AHEAD costituita dal braccio d'intervento intensivo sullo stile di vita e da quello di controllo, nel quale i pazienti ricevevano supporto ed educazione standard. In secondo luogo, è stata confrontata l'insorgenza di malattie cardiovascolari nei partecipanti al gruppo di intervento (modifica intensiva dello stile di vita in funzione delle modifiche del loro peso) rispetto al gruppo di controllo.

Dall'analisi della coorte generale del Look AHEAD è emerso che la perdita del 10% del peso corporeo o l'incremento dell'attività fisica nel primo anno si associavano ad una riduzione di circa il 20% del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari nei dieci anni successivi, mentre una piccola o moderata perdita di peso non era associata ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Le analisi che hanno confrontato i partecipanti assegnati al gruppo di intervento intensivo di modifica dello stile di vita che hanno raggiunto un calo ponderale del 10% del peso corporeo rispetto al gruppo di controllo hanno mostrato una riduzione dell'incidenza della malattia

In questa analisi post-hoc del look AHEAD, la perdita del 10% del peso corporeo o l'incremento dell'attività fisica nel primo anno si associa ad una riduzione di circa il 20% del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari nei dieci anni successivi nell'intera coorte.

tia cardiovascolare simile a quella osservata nella coorte generale. Le analisi della coorte combinata suggeriscono che un importante calo ponderale o un importante aumento dell'attività fisica sono associati ad una diminuzione del rischio di malattie cardiovascolari. Questi risultati non devono essere confusi con la analisi primaria *intention-to-treat*, che ha dimostrato che l'intervento sulla perdita di peso non aveva effetti significativi né sull'outcome primario né su quelli secondari. Nel loro insieme, queste analisi suggeriscono che nel Look AHEAD non è stata raggiunta una perdita di peso sufficientemente grande o un incremento dell'attività fisica sufficientemente rilevante da determinare un impatto significativo sul rischio di malattia cardiovascolare. Questi risultati sottolineano la variabilità delle risposte ad interventi sullo stile di vita e conseguentemente sui loro esiti. Il grado di perdita di peso ($\geq 10\%$) associato a effetti benefici nell'analisi complessiva di coorte è stato raggiunto da quasi il 40% dei partecipanti nel gruppo assegnato a cambiamento intensivo dello stile di vita. Degli individui nel gruppo d'intervento che hanno raggiunto l'obiettivo di perdita di peso del 10% ad 1 anno il 42% ha mantenuto una perdita di peso di almeno il 10% e il 70% ha mantenuto una perdita di peso di almeno il 5% a 4 anni. I risultati di studi precedenti hanno anche dimostrato che la variazione del peso è correlata al supporto comportamentale, e che il massimo dell'efficacia si ottiene quando i partecipanti sono sostenuti da un team multidisciplinare che include personale specializzato in nutrizione ed esercizio fisico in grado di indirizzare e rafforzare il cambiamento dello stile di vita del paziente.

I risultati di questa analisi post-hoc del look AHEAD devono essere interpretati con cautela, per via di potenziali bias di selezione che, come è noto, possono verificarsi nelle analisi secondarie. Ad esempio, i partecipanti assegnati al trattamento di intervento intensivo che hanno ottenuto un maggior calo ponderale potrebbero aver avuto un migliore stato di salute al baseline o comportamenti più salutari che hanno facilitato la perdita di peso, o potrebbero avere ricevuto una migliore educazione sanitaria. Anche se questi

risultati associano la perdita di peso con una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari, essi non devono indurre a concludere che la perdita di peso del 10% sia un obiettivo necessario per tutte le tipologie di intervento sullo stile di vita. Perdite di peso del 10% o superiori, possono infatti essere associate a rischi addizionali o outcome avversi, quali l'insorgenza di calcoli biliari o perdita di massa ossea. Inoltre, la popolazione inclusa nello studio Look AHEAD aveva un indice di massa corporea (IMC) al baseline molto elevato (IMC medio = 36 Kg/m^2) e anche se le analisi sono state corrette per tale parametro, concettualmente i risultati potrebbero differire in una popolazione di persone con diabete tipo 2 più magre. Alla luce di queste considerazioni, i risultati di questa analisi post-hoc non devono indurre a riconsiderare le conclusioni principali del Look AHEAD, essi dovrebbero piuttosto stimolare un esame più attento delle caratteristiche degli individui che rispondono particolarmente bene ad un intervento sullo stile di vita, al fine di identificare elementi utili nella pratica clinica che possano consentire di individuare le persone che possono trarre il maggior beneficio da questo tipo di interventi. In conclusione, questa analisi post-hoc del look AHEAD suggerisce che un maggior calo ponderale sia associato ad una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari sia nella coorte totale che nel gruppo di intervento intensivo. Questi risultati, combinati con l'evidenza di una ridotta incidenza di diabete, ipertensione, e disabilità, suggeriscono che debbano essere sviluppate strategie volte ad identificare gli individui che possono beneficiare maggiormente di interventi sullo stile di vita.

Questi risultati, combinati con l'evidenza di ridotta incidenza di diabete, ipertensione e disabilità, suggeriscono che devono essere sviluppate strategie volte ad identificare gli individui che possano beneficiare maggiormente di interventi di modifica dello stile di vita.

La disfunzione microvascolare precede l'insorgenza del diabete mellito tipo 2

Prediabetes and Type 2 Diabetes are Associated with Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study.

BM Sørensen, AJ Houben, TT Berendschot, JS Schouten, AA Kroon, CJ van der Kallen, RM Henry, A Koster, SJ Sep, PC Dagnelie, NC Schaper, MT Schram, CD Stehouwer.
Circulation. 2016; 134(18): 1339-1352.

Teresa Vanessa Fiorentino

Il diabete mellito tipo 2 è associato a complicanze micro- e macro-vascolari che spesso sono già presenti al momento della diagnosi. Segni di microangiopatia sono stati riscontrati anche nei soggetti con alterata glicemia a digiuno e/o con alterata tolleranza agli idrati del carbonio, condizioni di tolleranza glucidica definite "prediabete" in quanto associate ad un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2. L'evidenza che i soggetti con alterazioni della tolleranza glucidica hanno un aumentato rischio di retinopatia, nefropatia e neuropatia suggerisce che una compromissione della funzionalità del microcircolo possa essere presente già nelle condizioni di prediabete. In questo lavoro gli Autori hanno valutato se il diabete mellito tipo 2 e il prediabete fossero associati a disfunzione microvascolare e se esistesse una correlazione tra iperglicemia e ridotta funzionalità del microcircolo. Sono stati studiati 2213 soggetti, sottoposti a valutazione dello status glicemico attraverso misurazioni di HbA1c, glicemia a digiuno e dopo carico orale di glucosio, e suddivisi in 3 gruppi di tolleranza glucidica: 1269 soggetti con normale tolleranza glucidica (NGT), 335 con prediabete, 609 pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. La funzione microvascolare è stata valutata attraverso la misurazione della reazione vasodilatatoria delle arteriole retiniche dopo uno stimolo luminoso rapido (luce flicker) e della risposta iperemica a livello cutaneo dopo esposizione ad una fonte di calore, considerando che la risposta vasodilatatoria arteriolare è espressione di una normale funzionalità del microcircolo. È stato osservato che il profilo di rischio cardiometabolico peggiorava con il peggioramento della tolleranza glucidica. L'età, la circonferenza addome, il BMI, la pressione arteriosa, i livelli di trigliceridi, di glicemia a digiuno e dopo 2 ore dal carico orale di glucosio erano più elevati nei soggetti con diabete mellito tipo 2 e prediabete rispetto agli individui con NGT. Il diametro arteriolare basale a livello retinico non differiva tra i tre gruppi di tolleranza

Alterazioni della funzionalità microvascolare tipicamente presenti nel diabete mellito tipo 2 sono riscontrabili anche nei soggetti affetti da prediabete.

glucidica, mentre la reattività retinica misurata come percentuale di dilatazione indotta dalla luce risultava significativamente più bassa nei soggetti con prediabete e ulteriormente ridotta nei pazienti con diabete mellito rispetto agli individui NGT, anche dopo correzione per età, sesso e altri fattori di rischio cardiovascolare (Figura 1 A). Analogamente, il flusso ematico cutaneo in condizioni basali era paragonabile tra i tre gruppi di tolleranza glucidica. Tuttavia in seguito a stimolo termico la risposta iperemica era significativamente ridotta nei soggetti con prediabete rispetto a quelli NGT con un ulteriore peggioramento nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, anche dopo correzione per molteplici fattori confondenti (Figura 1 B).

Analizzando le correlazioni tra i parametri glicemici e le misurazioni della funzionalità microvascolare, gli Autori hanno osservato che i livelli di HbA1c, di glicemia a digiuno e dopo carico orale di glucosio non erano associati al diametro arteriolare basale a livello retinico o al flusso ematico cutaneo. Tuttavia aumentati livelli di HbA1c, di glicemia a digiuno e dopo carico orale di glucosio risultavano significativamente associati ad una riduzione della risposta vasodilatatoria delle arteriole retiniche allo stimolo luminoso e ad una diminuita reazione iperemica cutanea allo stimolo termico.

In conclusione i risultati di questo lavoro dimostrano che alterazioni della funzionalità del microcircolo retinico e cutaneo

L'iperglicemia si associa ad una riduzione della reattività microvascolare a livello retinico e cutaneo.

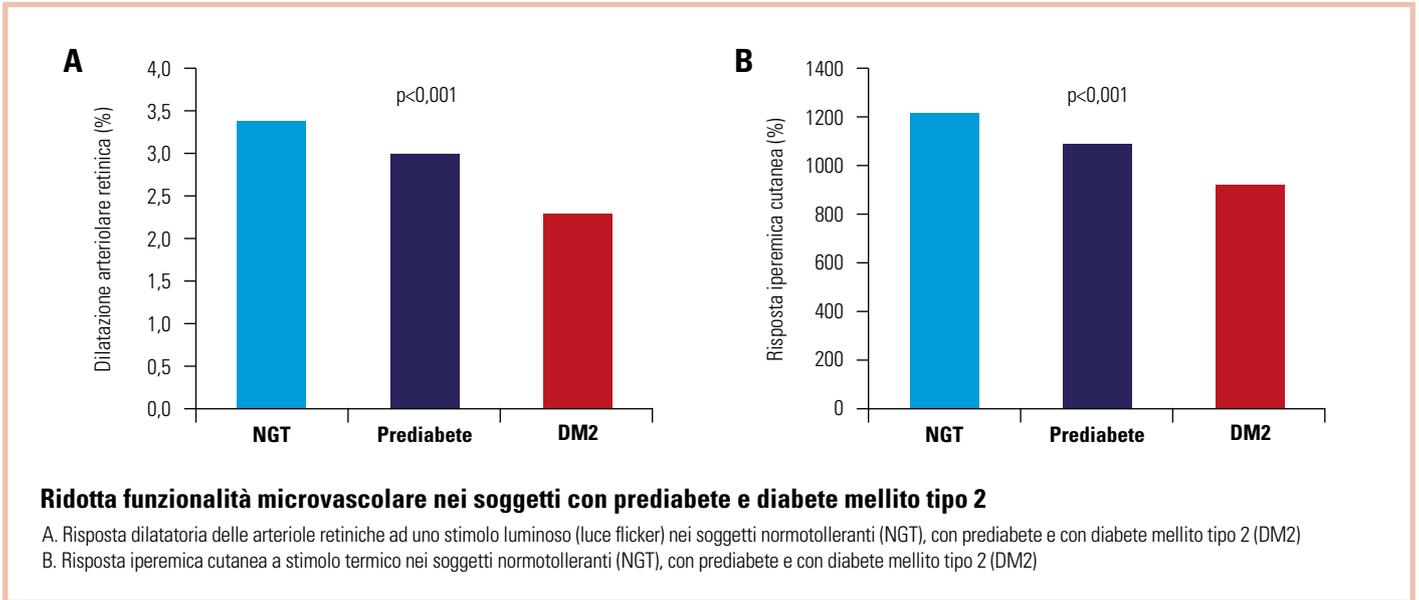


Figura 1

sono già individuabili nelle condizioni di prediabete e si aggravano nel diabete mellito tipo 2 supportando l'ipotesi che la disfunzione microvascolare possa precedere l'insorgenza della patologia diabetica e contribuire alla patogenesi delle malattie cardiovascolari associate al diabete mellito tipo 2 e al prediabete. L'osservazione che i parametri glicemici correlano in maniera inversa con la funzionalità microvascolare suggerisce che il meccanismo sottostante all'associazione tra iperglicemia e disfunzione microvascolare possa essere bidirezionale aprendo uno scenario di interpretazione fisiopatologica in cui la disfunzione endoteliale del microcircolo è sia causa che conseguenza dell'iperglicemia (Figura 2). Infatti se da una parte l'iperglicemia, attraverso molteplici meccanismi intracellulari tra cui l'accumulo di glucosamina, di forme reattive dell'ossigeno e di prodotti di glicazione avanzata, può alterare la funzionalità endoteliale, dall'altra una riduzione della funzione del microcircolo può compromettere la secrezione insulinica e l'utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti bersaglio dell'insulina e, di conseguenza, indurre iperglicemia.

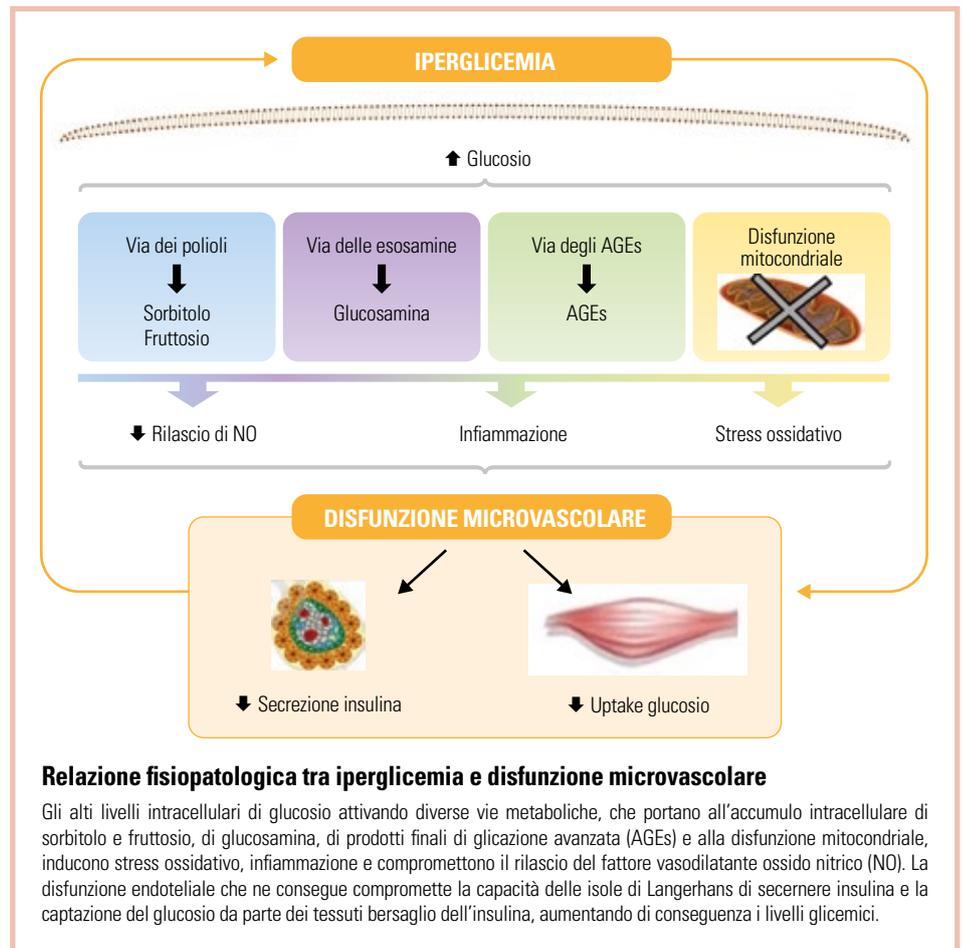


Figura 2

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Come monoterapia

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

Come terapia di associazione

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

- monoterapia di breve durata fino a 4 settimane

- monoterapia con durata ≥ 12 settimane

- in aggiunta a metformina

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

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

Tabella 1

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

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

* Sulla base dell'esperienza post-marketing

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

Dati a 24 mesi su linagliptin in terapia di associazione con metformina rispetto a glicemipiride In uno studio in cui vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glicemipiride (dose media di 3 mg) a metformina in monoterapia, in pazienti con controllo glicemico insufficiente, la riduzione media di HbA1c era del -0,16% con linagliptin (valore basale medio di HbA1c 7,69%) e del -0,36% con glicemipiride (valore basale medio di HbA1c 7,69%), con una differenza media di trattamento dello 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo trattato con linagliptin (7,5%) era significativamente inferiore a quella del gruppo trattato con glicemipiride (36,1%). I pazienti trattati con linagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa del peso corporeo dal valore basale rispetto a un aumento di peso significativo nei pazienti a cui è stato somministrato glicemipiride (-1,39 rispetto a +1,29 kg). **Linagliptin in terapia di associazione nei pazienti con compromissione renale grave, dati controllati verso placebo a 12 settimane (terapia di base stabile) ed estensione a 40 settimane controllata verso placebo (terapia di base variabile)** L'efficacia e la sicurezza di linagliptin sono state valutate anche in pazienti con diabete di tipo 2 con compromissione renale grave in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane, durante le quali le terapie ipoglicemicizzanti di base sono state mantenute stabili. Alla maggior parte dei pazienti (80,5%) è stata somministrata insulina come terapia di base, da sola o in associazione con altri antidiabetici orali quali sulfanilurea, glinide e pioglitazone. È seguito un ulteriore periodo di follow-up di 40 settimane di trattamento durante il quale era consentito apportare aggiustamenti alla dose delle terapie antidiabetiche di base.

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa Mannitolo, Amido pregelatinizzato (di mais), Amido di mais, Copovidone, Magnesio stearato

Film di rivestimento Ipmellosa, Titanio diossido (E171), Talco, Macrogol (6000)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 aprile 2016

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

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

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

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

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nessuno degli episodi di ipoglicemia è stato classificato come grave.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati disponibili riguardanti il sovradosaggio di Jentaduetto.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Dose totale giornaliera di linagliptin uguale a 5 mg

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

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

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0023, e verso i gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1.000 anni-paziente), p=0,0034,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente, p=0,017,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,011), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,021),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente, (p=0,01). **Popolazione pediatrica** L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jentaduetto in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per diabete di Tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

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

Film di rivestimento

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

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

Film di rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

28 aprile 2016

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

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

compresse rivestite con film - 56 compresse

Prezzo € 61,90

Classe di rimborsabilità: A

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipiente con effetti noti:

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Monoterapia

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

Terapia di associazione aggiuntiva

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Monoterapia e terapia di associazione aggiuntiva

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

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

Chetoacidosi diabetica

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

elevate di empagliflozin.

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

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

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

Compromissione renale

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

Monitoraggio della funzionalità renale

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

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

Danno epatico

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

Anziani

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

Rischio di deplezione volumica

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

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Insufficienza cardiaca

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

Analisi delle urine

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

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

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

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

L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin non è stato studiato. La somministrazione concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitata per il rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti. L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin. Studi di interazione condotti su volontari sani suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

Tabella 1: Reazioni avverse riportate negli studi controllati con placebo

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

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

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

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

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

Ipoglicemia lieve

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

Ipoglicemia grave (ipoglicemia che necessita di assistenza)

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

Moniliasi vaginale, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Minzione aumentata

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

Infezioni delle vie urinarie

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

Deplezione volumica

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

Creatininemia aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

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

Terapia

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censore

*valore di p <0,0001

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

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

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

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

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

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

² Media aggiustata per il valore basale

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

⁴ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censored

* valore di p <0,0001

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

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

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

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

Met = metformina; empa = empagliflozin

¹ media aggiustata in base al valore basale

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

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

^c Somministrata in due dosi giornaliere egualmente suddivise

*p ≤ 0,0062 per HbA1c

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

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

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

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

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

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

^b Fino a 4 mg di glicemide

¹ Media aggiustata per il valore basale

² LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censored

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

** valore di p <0,0001

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina, con o senza metformina concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale <100 mg/dl [5,5 mmol/l] e un livello di glucosio post-prandiale <140 mg/dl [7,8 mmol/l]. Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 6). Alla settimana 52 il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo, una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, oltre a una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* valore di p <0,0001

** valore di p = 0,0003

*** valore di p = 0,0005

valore di p = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

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

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

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,025

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* p < 0,0001

Sicurezza cardiovascolare

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

Glicemia a digiuno

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

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

Glucosio post-prandiale a 2 ore

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

Pazienti con livello basale di HbA1c elevato >10%

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

Peso corporeo

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

Pressione arteriosa

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

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

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

^a Full analysis set (FAS)

¹ LOCF, valori successivi alla terapia antidiabetica di emergenza censored

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

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

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

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

* valore di p < 0,0001

** valore di p < 0,001

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Absorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Indice di massa corporea

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

Sesso

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

Razza

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento con film

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Germania

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

Jardiance 10 mg compresse rivestite

con film

EU/1/14/930/010

EU/1/14/930/011

EU/1/14/930/012

EU/1/14/930/013

EU/1/14/930/014

EU/1/14/930/015

EU/1/14/930/016

EU/1/14/930/017

EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg compresse rivestite

con film

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 maggio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 luglio 2016

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

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

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

Classe di rimborsabilità A
Prezzo € 59,22

Il DPP-4i per un viaggio più semplice.



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

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

 **Trajenta**[®]
(linagliptin)

Start simple.

Stay simple.

UN
TRATTAMENTO
ADATTO A

ME

Jardiance è un nuovo SGLT2 inibitore orale una volta al giorno

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

PREZZO 28 compresse rivestite con film

Jardiance 10mg 59,22€

Jardiance 25mg 59,22€

Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge

Jardiance[®]
(empagliflozin)

Medicinale in Classe A.

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

RCP accluso

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