

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film
Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jardiance 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

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

Jardiance 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 25 mg di empagliflozin.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene lattosio 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

Diabete mellito di tipo 2

Jardiance è indicato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 10 anni per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato:

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

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

Insufficienza cardiaca

Jardiance è indicato negli adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica.

Malattia renale cronica

Jardiance è indicato negli adulti per il trattamento della malattia renale cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Diabete mellito di tipo 2

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

Insufficienza cardiaca

La dose raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno.

Malattia renale cronica

La dose raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno.

Tutte le indicazioni

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).

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 giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

A causa della limitata esperienza, non è raccomandato iniziare il trattamento con empagliflozin nei pazienti con eGFR < 20 mL/min/1,73 m².

Nei pazienti con eGFR < 60 mL/min/1,73 m², la dose giornaliera di empagliflozin è di 10 mg.

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, l'efficacia ipoglicemizzante di empagliflozin è ridotta nei pazienti con eGFR < 45 mL/min/1,73 m² e probabilmente assente nei pazienti con eGFR < 30 mL/min/1,73 m². Pertanto, se l'eGFR scende al di sotto di 45 mL/min/1,73 m², un ulteriore trattamento ipoglicemizzante deve essere preso in considerazione, se necessario (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 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 di volume (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di empagliflozin una volta al giorno. Nei pazienti che tollerano empagliflozin 10 mg una volta al giorno e che necessitano di un controllo glicemico aggiuntivo, la dose può essere aumentata a 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Non ci sono dati disponibili nei bambini con eGFR <60 mL/min/1,73 m² e nei bambini di età inferiore a 10 anni.

La sicurezza e l'efficacia di empagliflozin per il trattamento dell'insufficienza cardiaca o per il trattamento della malattia renale cronica nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state 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.

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

Empagliflozin non deve essere utilizzato nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (vedere "Chetoacidosi" al paragrafo 4.4).

Chetoacidosi

Sono stati segnalati casi di chetoacidosi, inclusi casi potenzialmente letali e casi fatali, in pazienti con diabete mellito trattati con inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2, *sodium-glucose co-transporter 2*) compreso empagliflozin. In alcuni dei casi segnalati, la presentazione della malattia è stata atipica, associata solo a un moderato aumento dei valori glicemici, inferiori a 14 mmol/L (250 mg/dL). Non è noto se è più probabile che la chetoacidosi si manifesti con dosi più elevate di empagliflozin. Sebbene l'insorgenza di chetoacidosi sia meno probabile nei pazienti senza diabete mellito, sono stati segnalati casi anche in questi pazienti.

Il rischio di chetoacidosi deve essere considerato in presenza di sintomi non specifici come nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, confusione, 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.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio dei chetoni. La misurazione dei livelli di chetoni nel sangue è privilegiata rispetto a quella nelle urine. Il trattamento con empagliflozin può essere riavviato quando i valori dei chetoni sono normali e 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 possono predisporlo alla chetoacidosi.

I pazienti che possono essere esposti a un rischio più elevato di chetoacidosi 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 storia di pancreatite), pazienti con condizioni che comportano una ridotta assunzione di cibo o una severa disidratazione, pazienti per i quali le dosi di insulina sono 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 in corso di trattamento con inibitori del SGLT2, a meno che non sia stato identificato e risolto un altro chiaro fattore scatenante.

Jardiance non deve essere utilizzato nei pazienti con diabete di tipo 1. I dati provenienti da un programma di studi clinici su pazienti con diabete di tipo 1 hanno evidenziato un incremento dei casi di chetoacidosi con frequenza comune nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg e 25 mg in aggiunta all'insulina rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato placebo.

Compromissione renale

A causa della limitata esperienza, non è raccomandato iniziare il trattamento con empagliflozin nei pazienti con eGFR <20 mL/min/1,73 m².

Nei pazienti con eGFR <60 mL/min/1,73 m², la dose giornaliera di empagliflozin è di 10 mg (vedere paragrafo 4.2).

L'efficacia ipoglicemizzante di empagliflozin dipende dalla funzionalità renale ed è ridotta nei pazienti con eGFR <45 mL/min/1,73 m² e probabilmente assente nei pazienti con eGFR <30 mL/min/1,73 m² (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

Monitoraggio della funzionalità renale

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, 4.8, 5.1 e 5.2)
- Prima dell'inizio della somministrazione concomitante di un qualsiasi medicinale che possa avere effetti negativi sulla funzionalità renale.

Rischio di deplezione di volume

In base al meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT2, la diuresi osmotica che accompagna la glicosuria 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 volemico (ad esempio tramite esame obiettivo, rilevamento 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.

Anziani

L'effetto di empagliflozin sull'escrezione urinaria del glucosio è associato a diuresi osmotica che può influenzare lo stato di idratazione del paziente. I pazienti di età pari o superiore a 75 anni possono presentare un rischio aumentato di deplezione di volume. Le reazioni avverse correlate alla deplezione

di volume si sono verificate maggiormente nei pazienti anziani trattati con empagliflozin rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario prestare particolare attenzione all'assunzione di volumi in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possono portare a deplezione di volume (ad es. diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ACE, *angiotensin converting enzyme*).

Infezioni complicate delle vie urinarie

Per i pazienti trattati con empagliflozin sono stati segnalati casi di infezioni complicate delle vie urinarie, comprese pielonefrite e urosepsi (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con infezioni complicate delle vie urinarie è necessario prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento con empagliflozin.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Sono stati segnalati casi di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di sesso femminile e maschile con diabete mellito trattati con inibitori del SGLT2. Si tratta di un evento raro ma grave e potenzialmente letale che richiede interventi chirurgici e terapie antibiotiche urgenti.

I pazienti devono essere invitati a contattare il medico se manifestano una combinazione di sintomi di dolore, dolorabilità, eritema o tumefazione nella zona genitale o perineale, in associazione a febbre o malessere. Va ricordato che la fascite necrotizzante può essere preceduta da un'infezione urogenitale o un ascesso perineale. Qualora si sospetti la gangrena di Fournier, è opportuno interrompere Jardiance e avviare un trattamento immediato (comprendente antibiotici e rimozione chirurgica dei tessuti).

Amputazioni a carico degli arti inferiori

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

Lesione epatica

In alcuni studi clinici con empagliflozin sono stati segnalati casi di lesione epatica. Non è stata determinata una relazione di causa-effetto tra empagliflozin e la lesione epatica.

Ematocrito elevato

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

Malattia renale cronica

I pazienti con albuminuria possono trarre maggiore beneficio dal trattamento con empagliflozin.

Malattia infiltrativa o cardiomiopatia di Takotsubo

I pazienti con malattia infiltrativa o cardiomiopatia di Takotsubo non sono stati studiati in modo specifico. Pertanto, l'efficacia in questi pazienti non è stata stabilita.

Analisi delle urine

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

Interferenza con il test 1,5-anidroglicitolo (1,5-AG)

Nei pazienti che assumono inibitori del SGLT2, si sconsiglia di effettuare il monitoraggio della glicemia utilizzando il test del 1,5-AG, poiché le misurazioni di 1,5-AG per valutare il controllo glicemico non sono affidabili. Si raccomanda di utilizzare metodi alternativi per monitorare la glicemia.

Lattosio

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

Sodio

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Diuretici

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

Insulina e secretagoghi dell'insulina

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

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su empagliflozin

I dati *in vitro* suggeriscono che la via primaria del metabolismo di empagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfo (UDP) glucuroniltransferasi (UGT) 1A3, 1A8, 1A9 e 2B7. Empagliflozin è un substrato dei trasportatori di captazione umani: trasportatore di anioni organici (OAT) 3, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, ma non di OAT1 e trasportatore di cationi organici (OCT) 2. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

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

L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin (ad es., da parte di rifampicina o fenitoina) non è stato studiato. Il trattamento concomitante con induttori noti degli enzimi UGT non è raccomandato a causa del rischio potenziale di riduzione dell'efficacia. Se un induttore degli enzimi UGT deve essere co-somministrato, per valutare la risposta a Jardiance, è appropriato un monitoraggio del controllo glicemico.

Uno studio di interazione con gemfibrozil, un inibitore *in vitro* dei trasportatori OAT3 e OATP1B1/1B3, ha mostrato che la C_{max} di empagliflozin aumentava del 15% e l'AUC aumentava del 59% in seguito alla somministrazione concomitante. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'inibizione dei trasportatori OATP1B1/1B3 tramite somministrazione concomitante con rifampicina ha causato un aumento della C_{max} di empagliflozin pari al 75% e un aumento della AUC di empagliflozin pari al 35%. Queste variazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti.

L'esposizione ad empagliflozin è risultata simile con e senza somministrazione concomitante di verapamil, un inibitore della P-gp, evidenziando che l'inibizione della P-gp non ha effetti clinicamente rilevanti su empagliflozin.

Studi di interazione suggeriscono che la farmacocinetica di empagliflozin non è influenzata dalla somministrazione concomitante con metformina, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatina, torasemide e idroclorotiazide.

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

Empagliflozin può aumentare l'escrezione renale del litio, con conseguente diminuzione dei livelli ematici del litio. La concentrazione sierica di litio deve essere monitorata con maggiore frequenza dopo l'inizio della terapia con empagliflozin e modifiche della dose. Invitare il paziente a rivolgersi al medico che ha prescritto il litio per il monitoraggio della concentrazione sierica di litio.

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 principi attivi 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.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Diabete mellito di tipo 2

La sicurezza di empagliflozin è stata valutata su un totale di 15 582 pazienti con diabete di tipo 2 inclusi negli studi clinici, dei quali 10 004 pazienti hanno ricevuto empagliflozin in monoterapia o in associazione con metformina, con una sulfanilurea, con pioglitazone, con inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP-4) o con insulina.

In 6 studi controllati con placebo della durata compresa tra 18 e 24 settimane, sono stati inclusi 3 534 pazienti, dei quali 1 183 sono stati trattati con placebo e 2 351 con empagliflozin. L'incidenza complessiva degli eventi avversi osservati nei pazienti trattati con empagliflozin è risultata simile a quella dei pazienti ai quali era stato somministrato placebo. La reazione avversa segnalata più frequentemente è stata l'ipoglicemia nell'utilizzo in associazione con sulfanilurea o insulina (vedere la descrizione di specifiche reazioni avverse).

Insufficienza cardiaca

Negli studi EMPEROR sono stati inclusi pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta (N= 3 726) o frazione di eiezione preservata (N= 5 985) trattati con empagliflozin 10 mg o con placebo. Circa la metà dei pazienti era affetto da diabete mellito di tipo 2. La reazione avversa più frequente negli studi aggregati EMPEROR-Reduced ed EMPEROR-Preserved è stata la deplezione di volume (empagliflozin 10 mg: 11,4%, placebo: 9,7%).

Malattia renale cronica

Nello studio EMPA-KIDNEY sono stati inclusi pazienti con malattia renale cronica (N= 6 609) trattati con empagliflozin 10 mg o con placebo. Circa il 44% dei pazienti era affetto da diabete mellito di tipo 2. Gli eventi avversi più frequenti nello studio EMPA-KIDNEY sono stati gotta (empagliflozin: 7,0%, placebo: 8,0%) e danno renale acuto (empagliflozin: 2,8%, placebo: 3,5%), che sono stati riportati con maggiore frequenza nei pazienti trattati con placebo.

Il profilo di sicurezza complessivo di empagliflozin è risultato generalmente consistente nelle diverse indicazioni studiate.

Tabella delle reazioni avverse

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

Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), o molto raro ($< 1/10 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Tabella delle reazioni avverse (MedDRA) derivate da studi controllati con placebo e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali ^a Infezioni delle vie urinarie (comprese pielonefrite e urosepsi) ^a		Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)*	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipoglicemia (quando utilizzato con sulfanilurea o insulina) ^a	Sete	Chetoacidosi*		
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Stipsi			
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Prurito (generalizzato) Eruzione cutanea	Orticaria Angioedema		
<i>Patologie vascolari</i>	Deplezione di volume ^a				
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Minzione aumentata ^a	Disuria		Nefrite tubulo-interstiziale
<i>Esami diagnostici</i>		Lipidi sierici aumentati ^a	Creatinina ematica aumentata/ velocità di filtrazione glomerulare diminuita ^a Ematocrito aumentato ^a		

^a vedere le sottosezioni di seguito per informazioni aggiuntive

* vedere paragrafo 4.4

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Ipoglicemia

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

dell'insulina; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% nel corso dello studio della durata di 52 settimane).

Negli studi EMPEROR sull'insufficienza cardiaca è stata osservata una frequenza di ipoglicemia simile quando empagliflozin è stato usato in aggiunta a sulfanilurea o insulina (empagliflozin 10 mg: 6,5%, placebo: 6,7%).

Ipoglicemia maggiore (eventi che necessitano di assistenza)

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

Negli studi EMPEROR sull'insufficienza cardiaca, è stata osservata ipoglicemia maggiore, con frequenze simili, nei pazienti con diabete mellito quando trattati con empagliflozin e con placebo in aggiunta a sulfanilurea o insulina (empagliflozin 10 mg: 2,2%, placebo: 1,9%).

Moniliasi della vagina, vulvovaginite, balanite e altre infezioni genitali

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

Negli studi EMPEROR sull'insufficienza cardiaca, la frequenza di queste infezioni è stata più pronunciata nei pazienti con diabete mellito (empagliflozin 10 mg: 2,3%, placebo: 0,8%) rispetto a quelli senza diabete mellito (empagliflozin 10 mg: 1,7%, placebo: 0,7%), quando trattati con empagliflozin rispetto a quelli a cui è stato somministrato placebo.

Minzione aumentata

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

Negli studi EMPEROR sull'insufficienza cardiaca, è stata osservata una minzione aumentata, con frequenze simili, nei pazienti trattati con empagliflozin e con placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9%, placebo: 0,5%).

Infezioni delle vie urinarie

La frequenza complessiva delle infezioni delle vie urinarie segnalate come evento avverso è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin 25 mg e con placebo (7,0% e 7,2%) ed è risultata più alta nei pazienti trattati con empagliflozin 10 mg (8,8%). In modo simile al placebo, le infezioni delle vie urinarie osservate con empagliflozin sono state segnalate più frequentemente nei pazienti con una storia di infezioni delle vie urinarie croniche o ricorrenti. L'intensità (lieve, moderata, severa) delle

infezioni delle vie urinarie è risultata simile nei pazienti trattati con empagliflozin e nei pazienti ai quali è stato somministrato placebo. Le infezioni delle vie urinarie sono state segnalate con maggiore frequenza nelle donne trattate con empagliflozin rispetto alle donne alle quali è stato somministrato placebo; negli uomini non sono state trovate differenze.

Deplezione di volume

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

Creatinina ematica aumentata/velocità di filtrazione glomerulare diminuita

La frequenza complessiva di pazienti con creatinina ematica aumentata e una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare risulta simile per empagliflozin e placebo (creatinina ematica 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. Allo stesso modo, nello studio EMPA-REG OUTCOME, i pazienti trattati con empagliflozin hanno manifestato una riduzione iniziale dell'eGFR (media: 3 mL/min/1,73 m²). In seguito, l'eGFR è rimasta invariata durante il trattamento. L'eGFR media è tornata al valore basale dopo l'interruzione del trattamento, suggerendo che in queste variazioni della funzionalità renale possano essere coinvolti cambiamenti emodinamici acuti. Questo fenomeno è stato osservato anche negli studi EMPEROR sull'insufficienza cardiaca e nello studio EMPA-KIDNEY.

Lipidi sierici aumentati

Gli aumenti medi percentuali rispetto al basale per empagliflozin 10 mg e 25 mg rispetto al placebo sono stati, rispettivamente: colesterolo totale 4,9% e 5,7% rispetto a 3,5%; colesterolo HDL 3,3% e 3,6% rispetto a 0,4%; colesterolo LDL 9,5% e 10,0% rispetto a 7,5%; trigliceridi 9,2% e 9,9% rispetto a 10,5%.

Ematocrito aumentato

Le variazioni medie dell'ematocrito rispetto al basale sono state rispettivamente del 3,4% e del 3,6% per empagliflozin 10 mg e 25 mg, rispetto allo 0,1% per placebo. Nello studio EMPA-REG Outcome, i valori dell'ematocrito sono tornati verso i valori basali dopo un periodo di follow-up di 30 giorni successivo all'interruzione del trattamento.

Popolazione pediatrica

Nello studio DINAMO sono stati trattati 157 bambini di età pari o superiore a 10 anni con diabete di tipo 2; 52 pazienti hanno ricevuto empagliflozin, 52 linagliptin e 53 placebo (vedere paragrafo 5.1). Durante la fase controllata con placebo, la reazione avversa al farmaco più frequente è stata l'ipoglicemia, con tassi complessivi più elevati per i pazienti nel gruppo aggregato di trattamento con empagliflozin rispetto al placebo (empagliflozin 10 mg e 25 mg, dati aggregati: 23,1%, placebo: 9,4%). Nessuno di questi eventi è stato severo o ha richiesto assistenza.

Complessivamente, il profilo di sicurezza nei bambini è risultato simile al profilo di sicurezza osservato negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

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 nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In studi clinici controllati dosi singole fino a 800 mg di empagliflozin somministrate a volontari sani e dosi giornaliere multiple fino a 100 mg di empagliflozin 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, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), codice ATC: A10BK03

Meccanismo d'azione

Empagliflozin è un inibitore reversibile, molto potente (IC_{50} di 1,3 nmol), competitivo e selettivo del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2). Empagliflozin non inibisce altri trasportatori del glucosio importanti per il trasporto del glucosio nei tessuti periferici ed è 5 000 volte più selettivo per SGLT2 che per SGLT1, il trasportatore principale responsabile dell'assorbimento di glucosio nell'intestino. SGLT2 è abbondantemente espresso a livello renale, mentre l'espressione in altri tessuti è assente o molto ridotta. È responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia, viene filtrata e riassorbita una quantità maggiore di glucosio.

Empagliflozin migliora il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 riducendo il riassorbimento renale di glucosio. La quantità di glucosio rimossa dal rene tramite il meccanismo glicosurico è dipendente dalla concentrazione di glucosio nel sangue e dalla GFR. L'inibizione del SGLT2 nei pazienti con diabete di tipo 2 e iperglicemia causa un aumento di escrezione di glucosio nell'urina. Inoltre, l'inizio della terapia con empagliflozin aumenta l'escrezione del sodio che porta a diuresi osmotica e alla riduzione del volume intravascolare.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, l'escrezione urinaria del glucosio aumenta immediatamente dopo la prima dose di empagliflozin e persiste per l'intero intervallo di 24 ore prima della dose successiva. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio è rimasta costante al termine del periodo di trattamento di 4 settimane, con una media di 78 g/die circa. L'aumentata escrezione urinaria di glucosio ha causato una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucosio nei pazienti con diabete di tipo 2.

Empagliflozin migliora i livelli plasmatici di glucosio a digiuno e post-prandiali. Il meccanismo d'azione di empagliflozin è indipendente dalla funzione delle cellule beta e dall'azione dell'insulina e

questo contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia. Sono stati notati miglioramenti dei marker 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 diuresi che può contribuire ad una riduzione moderata e sostenuta della pressione arteriosa.

Empagliflozin riduce anche il riassorbimento del sodio e aumenta il trasporto del sodio al tubulo distale. Questo effetto può influenzare diverse funzioni fisiologiche tra cui, ma non solo: l'aumento del feedback tubuloglomerulare e la riduzione della pressione intraglomerulare, riducendo sia il precarico che il postcarico del cuore, riducendo l'attività del simpatico e riducendo lo stress della parete ventricolare sinistra, come evidenziato da valori di NT-proBNP più bassi, con possibili effetti benefici sul rimodellamento cardiaco, sulle pressioni di riempimento e sulla funzione diastolica, nonché sulla conservazione della struttura e della funzionalità dei reni. Altri effetti, quali l'aumento dell'ematocrito, la riduzione del peso corporeo e della pressione arteriosa, possono contribuire ulteriormente agli effetti benefici a livello cardiaco e renale.

Efficacia e sicurezza clinica

Diabete mellito di tipo 2

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

L'efficacia glicemica e gli esiti cardiovascolari sono stati valutati su un totale di 14 663 pazienti con diabete di tipo 2 trattati in 12 studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo e con controllo attivo; di questi, 9 295 pazienti hanno ricevuto empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 pazienti; empagliflozin 25 mg: 5 130 pazienti). Cinque studi hanno avuto una durata di 24 settimane; le estensioni di tali studi ed altri studi hanno determinato un'esposizione dei pazienti ad empagliflozin per un periodo fino a 102 settimane.

Il trattamento con empagliflozin in monoterapia e in associazione con metformina, pioglitazone, sulfanilurea, inibitori della DPP-4 e insulina ha determinato miglioramenti clinicamente rilevanti nell'emoglobina glicata (HbA1c), nella glicemia a digiuno, nel peso corporeo e nella pressione sistolica e diastolica. La somministrazione di empagliflozin 25 mg ha consentito ad una maggiore percentuale di pazienti di raggiungere l'obiettivo dell'HbA1c inferiore al 7%; inoltre, una percentuale minore di pazienti ha dovuto ricorrere a terapia ipoglicemizzante di emergenza rispetto a empagliflozin 10 mg e al placebo. Un livello basale di HbA1c più elevato è risultato associato a una maggiore riduzione della HbA1c. Inoltre, empagliflozin in aggiunta alla terapia standard ha ridotto la mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.

Monoterapia

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

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

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

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

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

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ IC 95%

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

* p-value <0,0001

Terapia di associazione

Empagliflozin in aggiunta a metformina, sulfanilurea, pioglitazone

Empagliflozin in aggiunta a metformina, a metformina e sulfanilurea, o a pioglitazone con o senza metformina, ha determinato riduzioni statisticamente significative (p<0,0001) dell'HbA1c e del peso corporeo rispetto al placebo (Tabella 3). Inoltre, ha determinato una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno e della pressione sistolica e diastolica rispetto al placebo.

Nelle estensioni di questi studi, condotte in doppio cieco e controllate con placebo, le riduzioni di HbA1c, del peso corporeo e della pressione arteriosa si sono mantenute fino alla settimana 76.

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

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

Variazioni rispetto al valore basale ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
In aggiunta alla terapia con pioglitazone +/- metformina			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valore basale (media)	8,16	8,07	8,06
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c ≥7% che hanno raggiunto HbA1c <7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Peso corporeo (kg)			
Valore basale (media)	78,1	77,97	78,93
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 97,5%)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)³			
Valore basale (media)	125,7	126,5	126
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,7	-3,1	-4,0
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

³ LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

* p-value <0,0001

In associazione con metformina in pazienti naïve al medicinale

Uno studio con disegno fattoriale della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in pazienti naïve al medicinale. Il trattamento con empagliflozin in associazione con metformina (5 mg e 500 mg; 5 mg e 1 000 mg; 12,5 mg e 500 mg e 12,5 mg e 1 000 mg somministrati due volte al giorno) ha ottenuto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 4), e ha portato a riduzioni superiori nella glicemia a digiuno (rispetto ai singoli componenti) e nel peso corporeo (rispetto alla metformina).

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

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformina ^c	
	+ met 1 000 mg ^c	+ met 2 000 mg ^c	No met	+ met 1 000 mg ^c	+ met 2 000 mg ^c	No met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
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 per il valore basale

^a Analisi effettuate sui soggetti che hanno completato lo studio (*Full Analysis Set*) utilizzando un approccio basato sui 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

Empagliflozin in pazienti non controllati adeguatamente con metformina e linagliptin

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

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

In aggiunta a metformina e linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valore basale (media)	7,96	7,97	7,97
Variatione rispetto al valore basale ¹	0,14	-0,65	-0,56
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pazienti (%) con valore basale di HbA1c ≥ 7% che hanno raggiunto HbA1c <7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Peso corporeo (kg)³			
Valore basale (media)	82,3	88,4	84,4
Variatione rispetto al valore basale ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)⁴			
Valore basale (media)	130,1	130,4	131,0
Variatione rispetto al valore basale ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Differenza rispetto al placebo (IC 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

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

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

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

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

* p-value < 0,0001

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

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

In uno studio di confronto dell'efficacia e della sicurezza di empagliflozin 25 mg rispetto a glimepiride (fino a 4 mg al giorno) condotto su pazienti con controllo glicemico inadeguato che assumevano solo metformina, il trattamento giornaliero con empagliflozin ha determinato una maggiore riduzione dell'HbA1c (Tabella 6) e una riduzione clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno rispetto a glimepiride. Empagliflozin ha determinato una riduzione

statisticamente significativa del peso corporeo, della pressione sistolica e diastolica e degli eventi ipoglicemici rispetto a glimepiride (2,5% per empagliflozin, 24,2% per glimepiride, $p < 0,0001$).

Tabella 6. Risultati di efficacia a 104 settimane di uno studio di confronto di empagliflozin con glimepiride come terapia aggiuntiva alla metformina^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepiride^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 glimepiride ¹ (IC 97,5%)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ 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 glimepiride ¹ (IC 97,5%)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)²		
Valore basale (media)	133,4	133,5
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-3,1	2,5
Differenza rispetto a glimepiride ¹ (IC 97,5%)	-5,6** (-7,0; -4,2)	

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

^b Fino a 4 mg di glimepiride

¹ Media aggiustata per il valore basale

² LOCF, valori successivi alla terapia antipertensiva di emergenza censurati (*censored*)

* p-value $< 0,0001$ per la non inferiorità e p-value = 0,0153 per la superiorità

** p-value $< 0,0001$

Aggiunta alla terapia con insulina

Empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin in aggiunta a dosi multiple giornaliere di insulina, con o senza metformina concomitante, sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 52 settimane. Durante le 18 settimane iniziali e le 12 settimane finali dello studio, la dose di insulina è stata mantenuta stabile, mentre tra le settimane 19 e 40 il dosaggio è stato regolato per raggiungere un livello di glucosio pre-prandiale < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] e un livello di glucosio post-prandiale < 140 mg/dl [7,8 mmol/l].

Alla settimana 18, empagliflozin ha indotto miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c rispetto al placebo (Tabella 7).

Alla settimana 52, il trattamento con empagliflozin ha determinato una diminuzione dell'HbA1c, un risparmio di insulina rispetto al placebo, una riduzione del glucosio plasmatico a digiuno, e una diminuzione del peso corporeo statisticamente significativi.

Tabella 7. Risultati di efficacia a 18 settimane e a 52 settimane di uno studio controllato verso placebo 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))

* p-value <0,0001

** p-value = 0,0003

*** p-value = 0,0005

p-value = 0,0040

Empagliflozin in aggiunta a insulina basale

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

Alla settimana 18, empagliflozin ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi nell'HbA1c (Tabella 8).

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

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

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

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

¹ media aggiustata per il valore basale

* p-value <0,0001

** p-value <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 9) e un miglioramento clinicamente significativo del glucosio plasmatico a digiuno rispetto al placebo alla settimana 24. I miglioramenti di HbA1c, peso corporeo e pressione arteriosa si sono mantenuti fino a 52 settimane.

Tabella 9. Risultati di efficacia a 24 settimane in uno studio controllato verso placebo con empagliflozin in pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale^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 ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Valore basale (media)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pazienti (%) con livello basale di HbA1c $\geq 7\%$ che hanno raggiunto HbA1c $< 7\%$²					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Peso corporeo (kg)²					
Valore basale (media)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Variazioni rispetto al valore basale ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)²					
Valore basale (media)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Variazioni rispetto al valore basale ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Differenza rispetto al placebo ¹ (IC 95%)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

¹ Media aggiustata per il valore basale

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

* $p < 0,0001$

Esito cardiovascolare

Lo studio in doppio cieco, controllato con placebo EMPA-REG OUTCOME ha confrontato dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg con placebo in aggiunta alla terapia standard in pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata. Sono stati trattati 7 020 pazienti in totale (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) seguiti per un periodo mediano di 3,1 anni. L'età media era 63 anni, l'HbA1c media era 8,1% e il 71,5% dei pazienti era di sesso maschile. Al basale, il 74% dei pazienti era in terapia con metformina, il 48% con insulina e il 43% con una sulfanilurea. Circa metà dei pazienti (52,2%) presentava una eGFR di 60-90 mL/min/1,73 m², il 17,8% di 45-60 mL/min/1,73 m² e il 7,7% di 30-45 mL/min/1,73 m².

Alla settimana 12 è stato osservato un miglioramento della media aggiustata (ES, errore standard) dell'HbA1c rispetto al basale pari allo 0,11% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,65% (0,02) e allo 0,71% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg. Dopo le prime 12 settimane, il controllo della glicemia è stato ottimizzato in maniera indipendente dal trattamento oggetto di studio. Pertanto

l'effetto è risultato attenuato alla settimana 94, con un miglioramento della media aggiustata (ES) dell'HbA1c pari allo 0,08% (0,02) nel gruppo placebo, allo 0,50% (0,02) e allo 0,55% (0,02) nei gruppi empagliflozin 10 e 25 mg.

Empagliflozin si è dimostrato superiore nel prevenire l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale rispetto al placebo. L'effetto del trattamento è stato determinato da una significativa riduzione della morte cardiovascolare in assenza di variazioni significative dell'infarto miocardico non fatale o dell'ictus non fatale. La riduzione della morte cardiovascolare è risultata sovrapponibile per empagliflozin 10 mg e 25 mg (Figura 1) ed è stata confermata da un miglioramento della sopravvivenza totale (Tabella 10). L'effetto di empagliflozin sull'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale è risultato largamente indipendente dal controllo glicemico o dalla funzione renale (eGFR) e generalmente coerente nelle diverse categorie di eGFR fino a un valore di eGFR di 30 ml/min/1,73 m² nello studio EMPA-REG OUTCOME.

L'efficacia nella prevenzione della mortalità cardiovascolare non è stata stabilita in modo definitivo nei pazienti che utilizzano empagliflozin in concomitanza con inibitori della DPP-4 o nei pazienti di etnia nera, in quanto questi gruppi di pazienti sono stati rappresentati in maniera limitata nello studio EMPA-REG OUTCOME.

Tabella 10. Effetto del trattamento per l'endpoint primario composto, le sue componenti e la mortalità^a

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

CV = cardiovascolare, IM= infarto miocardico

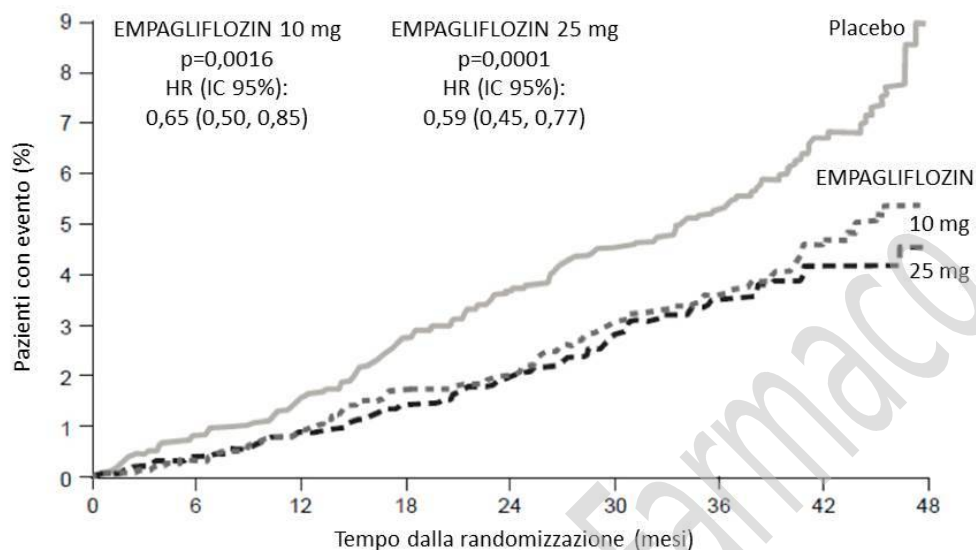
^a Set di pazienti trattati (TS, *treated set*), ossia i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio

^b Dosi raggruppate di empagliflozin 10 mg e 25 mg

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

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

Dosi individuali di empagliflozin rispetto al placebo



N. a rischio	0	6	12	18	24	30	36	42	48
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

Insufficienza cardiaca con conseguente ricovero ospedaliero

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65, IC 95% 0,50, 0,85).

Nefropatia

Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'HR per il tempo al primo evento di nefropatia è stato di 0,61 (IC 95% 0,53, 0,70) per empagliflozin (12,7%) rispetto al placebo (18,8%).

Inoltre, con empagliflozin si sono presentati più casi (HR 1,82, IC 95% 1,40, 2,37) di normo- o micro-albuminuria prolungata (49,7%) nei pazienti con macro-albuminuria al basale rispetto al placebo (28,8%).

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 [-1,14 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 è stato mantenuto fino alla settimana 52 (-0,16 kg con placebo, -1,96 kg con empagliflozin 10 mg e -2,25 kg con empagliflozin 25 mg).

Pressione arteriosa

L'efficacia e la sicurezza di empagliflozin è stata valutata in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 12 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 e ipertensione in trattamento con diversi tipi di 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 dal monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Tabella 11). Il trattamento con empagliflozin ha consentito una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e della pressione arteriosa diastolica (PAD) da seduto.

Tabella 11. 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 12¹			
Valore basale (media)	7,90	7,87	7,92
Variazioni rispetto al valore basale ²	0,03	-0,59	-0,62
Differenza rispetto al placebo ² (IC 95%)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
PAS nelle 24 ore alla settimana 12³			
Valore basale (media)	131,72	131,34	131,18
Variazioni rispetto al valore basale ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Differenza rispetto al placebo ⁴ (IC 95%)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
PAD nelle 24 ore alla settimana 12³			
Valore basale (media)	75,16	75,13	74,64
Variazioni rispetto al valore basale ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Differenza rispetto al placebo ⁵ (IC 95%)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

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

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

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

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

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

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

* p-value <0,0001

** p-value <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.

Insufficienza cardiaca

Empagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (EMPEROR-Reduced) è stato condotto su 3 730 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (*New York Heart Association* [NYHA] II-IV) e frazione di eiezione ridotta (LVEF \leq 40%) per valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin 10 mg una volta al giorno in aggiunta alla terapia standard per l'insufficienza cardiaca. L'endpoint primario era il tempo al primo evento aggiudicato di morte cardiovascolare (CV) o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF, *hospitalisation for heart failure*). Nell'analisi confirmatoria sono state incluse la comparsa di HHF aggiudicata (prima e ricorrente) e la pendenza della curva di variazione (slope) rispetto al basale dell'eGFR (CKD-EPI)_{cr}. La terapia dell'insufficienza cardiaca al basale includeva ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina/inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina (88,3%), betabloccanti (94,7%), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (71,3%) e diuretici (95,0%).

In totale, 1 863 pazienti sono stati randomizzati a empagliflozin 10 mg (placebo: 1 867) e seguiti per un periodo mediano di 15,7 mesi. La popolazione dello studio era costituita per il 76,1% da uomini e per il 23,9% da donne con un'età media di 66,8 anni (intervallo: 25-94 anni); il 26,8% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Il 70,5% della popolazione in studio era costituito da bianchi, il 18,0% da asiatici e il 6,9% da neri/afroamericani. Alla randomizzazione, il 75,1% dei pazienti era in classe NYHA II, il 24,4% in classe III e lo 0,5% in classe IV. La LVEF media era di 27,5%. Al basale l'eGFR media era di 62,0 ml/min/1,73 m² e la mediana del rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) era di 22 mg/g. Circa la metà dei pazienti (51,7%) aveva una eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m², il 24,1% compreso tra 45 e <60 ml/min/1,73 m², il 18,6% compreso tra 30 e <45 ml/min/1,73 m² e il 5,3% compreso tra 20 e <30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin è risultato superiore rispetto al placebo nel ridurre il rischio dell'endpoint primario composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Inoltre, empagliflozin ha ridotto in misura significativa il rischio di comparsa di HHF (prima e ricorrente) e ha ridotto significativamente la velocità di diminuzione dell'eGFR (Tabella 12, Figura 2).

Tabella 12. Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito, le sue componenti e i due endpoint secondari principali inclusi nelle analisi confirmatorie prespecificate

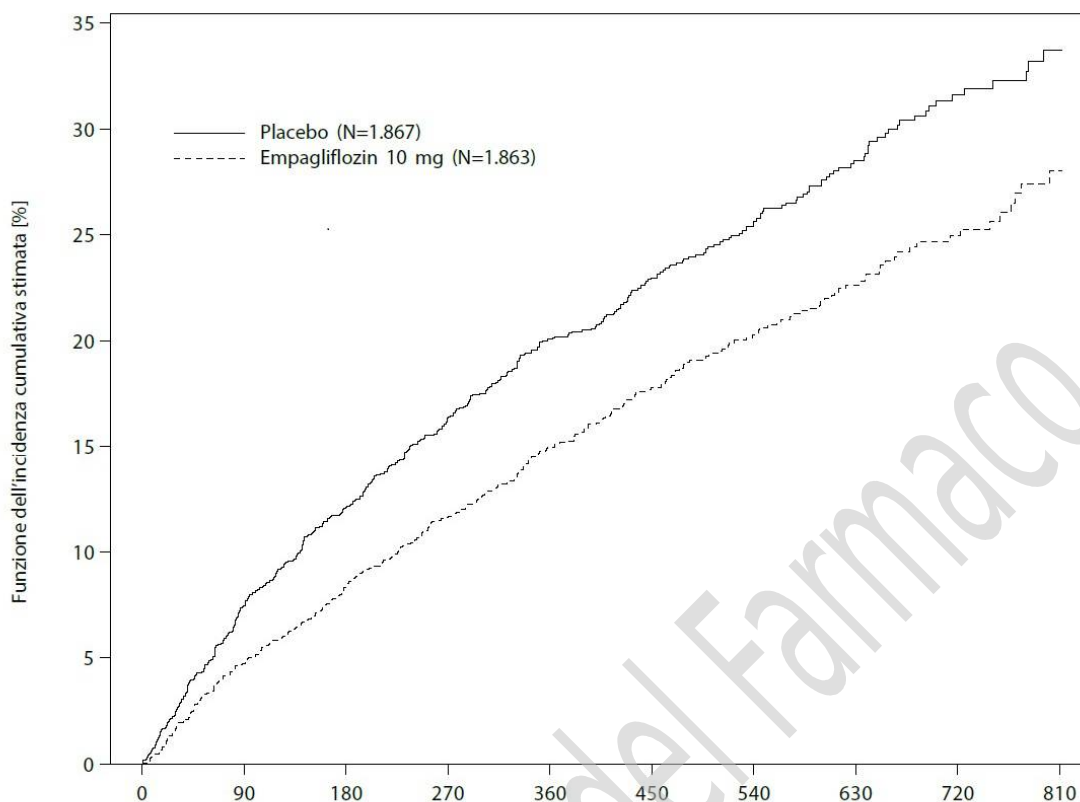
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
Tempo al primo evento di morte CV o HHF, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)*		0,75 (0,65, 0,86)
p-value per la superiorità		<0,0001
Morte CV, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,92 (0,75, 1,12)
HHF (primo evento), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,69 (0,59, 0,81)
HHF (prima e ricorrente), N di eventi	553	388
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)*		0,70 (0,58, 0,85)
p-value		0,0003
Pendenza dell'eGFR (CKD-EPI)^{cr**}, velocità di diminuzione (ml/min/1,73m²/anno)	-2,28	-0,55
Differenza di trattamento rispetto al placebo (IC 95%)		1,73 (1,10, 2,37)
p-value		< 0,0001

CV = cardiovascolare, HHF = ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata, CKD EPI = equazione sviluppata dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

* Gli eventi di morte CV e di HHF sono stati aggiudicati da un comitato indipendente per gli eventi clinici e sono stati analizzati sulla base del set di pazienti randomizzati.

** La pendenza dell'eGFR è stata analizzata sulla base del set di pazienti trattati. L'intercetta è -0,95 ml/min/1,73 m² per il placebo e -3,02 ml/min/1,73 m² per empagliflozin. L'intercetta rappresenta l'effetto acuto sull'eGFR, mentre la pendenza rappresenta l'effetto a lungo termine.

Figura 2 Tempo al primo evento aggiudicato di morte CV o HHF



Pazienti a rischio	Giorno dello studio									
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Empagliflozin 10 mg	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

I risultati dell'endpoint primario composito sono stati generalmente consistenti, con un hazard ratio (HR) inferiore a 1 in tutti i sottogruppi prespecificati, inclusi i pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza diabete mellito di tipo 2 e con o senza compromissione renale (fino a un valore di eGFR di 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozin in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione preservata

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (EMPEROR-Preserved) è stato condotto su 5 988 pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA II-IV) e frazione di eiezione preservata (LVEF >40%) per valutare l'efficacia e la sicurezza di empagliflozin 10 mg una volta al giorno in aggiunta alla terapia standard. L'endpoint primario era il tempo al primo evento aggiudicato di morte cardiovascolare (CV) o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HHF, *hospitalisation for heart failure*). Nell'analisi confirmatoria sono state incluse la comparsa di HHF aggiudicata (prima e ricorrente) e la pendenza della curva di variazione (slope) rispetto al basale dell'eGFR (CKD-EPI)_{cr}. La terapia al basale includeva ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina/inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina (80,7%), betabloccanti (86,3%), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (37,5%) e diuretici (86,2%).

In totale, 2 997 pazienti sono stati randomizzati a empagliflozin 10 mg (placebo: 2 991) e seguiti per un periodo mediano di 26,2 mesi. La popolazione dello studio era costituita per il 55,3% da uomini e per il 44,7% da donne con un'età media di 71,9 anni (intervallo: 22-100 anni); il 43,0% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Il 75,9% della popolazione in studio era costituito da bianchi, il 13,8% da asiatici e il 4,3% da neri/afroamericani. Alla randomizzazione, l'81,5% dei pazienti era in classe NYHA II, il 18,1% in classe III e lo 0,3% in classe IV. La popolazione dello studio EMPEROR-Preserved ha incluso pazienti con LVEF <50% (33,1%), LVEF compresa tra 50 e <60% (34,4%) e LVEF ≥60% (32,5%). Al basale l'eGFR media era di 60,6 ml/min/1,73 m² e la mediana del rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR, *urinary albumin to creatinine ratio*) era di 21 mg/g. Circa la metà dei pazienti (50,1%) aveva una eGFR ≥60 ml/min/1,73 m², il 26,1% compreso tra 45 e <60 ml/min/1,73 m², il 18,6% compreso tra 30 e <45 ml/min/1,73 m² e il 4,9% compreso tra 20 e <30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin è risultato superiore rispetto al placebo nel ridurre il rischio dell'endpoint primario composto di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Inoltre, empagliflozin ha ridotto in misura significativa il rischio di comparsa di HHF (prima e ricorrente) e ha ridotto significativamente la velocità di diminuzione dell'eGFR (Tabella 13, Figura 3).

Tabella 13. Effetto del trattamento per l'endpoint primario composto, le sue componenti e i due endpoint secondari principali inclusi nelle analisi confirmatorie prespecificate

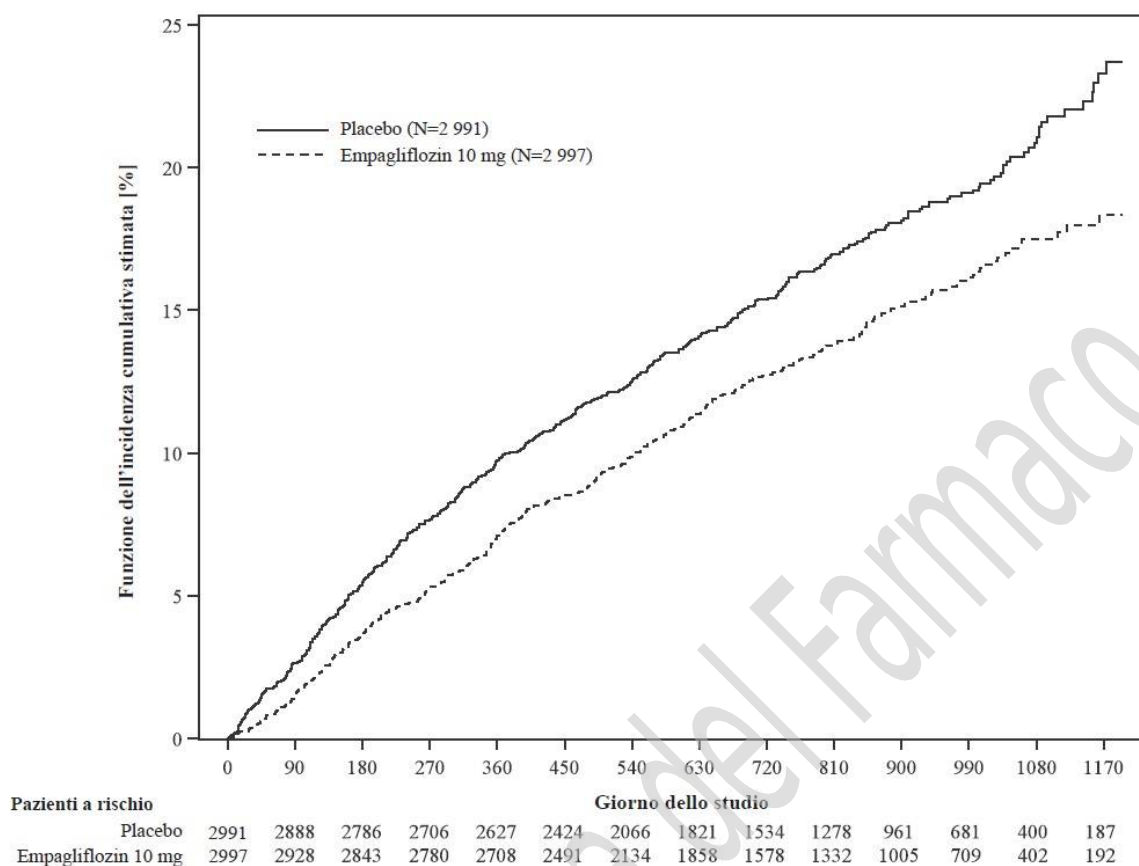
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2 991	2 997
Tempo al primo evento di morte CV o HHF, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)*		0,79 (0,69, 0,90)
p-value per la superiorità		0,0003
Morte CV, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,91 (0,76, 1,09)
HHF (primo evento), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)		0,71 (0,60, 0,83)
HHF (prima e ricorrente), N di eventi	541	407
Hazard ratio rispetto al placebo (IC 95%)*		0,73 (0,61, 0,88)
p-value		0,0009
Pendenza dell'eGFR (CKD-EPI)^{cr**}, velocità di diminuzione (ml/min/1,73m²/anno)	-2,62	-1,25
Differenza di trattamento rispetto al placebo (IC 95%)		1,36 (1,06, 1,66)
p-value		< 0,0001

CV = cardiovascolare, HHF = ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata, CKD EPI = equazione sviluppata dalla Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

* Gli eventi di morte CV e di HHF sono stati aggiudicati da un comitato indipendente per gli eventi clinici e sono stati analizzati sulla base del set di pazienti randomizzati.

** La pendenza dell'eGFR è stata analizzata sulla base del set di pazienti trattati. L'intercetta è -0,18 ml/min/1,73 m² per il placebo e -3,02 ml/min/1,73 m² per empagliflozin. L'intercetta rappresenta l'effetto acuto sull'eGFR, mentre la pendenza rappresenta l'effetto a lungo termine.

Figura 3 Tempo al primo evento aggiudicato di morte CV o HHF



I risultati dell'endpoint primario composito sono stati consistenti in ciascuno dei sottogruppi prespecificati, classificati ad es. in base a LVEF, stato relativo al diabete o funzionalità renale (fino a un valore di eGFR di 20 ml/min/1,73 m²).

Malattia renale cronica

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (EMPA-KIDNEY) è stato condotto su 6 609 pazienti con malattia renale cronica (eGFR ≥ 20 - < 45 mL/min/1,73 m² o eGFR ≥ 45 - < 90 mL/min/1,73 m² con rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR) ≥ 200 mg/g) per valutare gli esiti cardiorenali di empagliflozin 10 mg una volta al giorno in aggiunta alla terapia standard. L'endpoint primario era il tempo al primo evento di progressione della malattia renale (diminuzione sostenuta dell'eGFR $\geq 40\%$ dalla randomizzazione, eGFR sostenuta < 10 mL/min/1,73 m², patologia renale terminale o morte renale) o morte CV. Nell'analisi confirmatoria sono stati inclusi il primo evento di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o di morte CV, l'ospedalizzazione per tutte le cause (prima e ricorrente) e la mortalità per tutte le cause. La terapia al basale includeva l'uso appropriato di un inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS) (85,2% ACE-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina).

In totale, 3 304 pazienti sono stati randomizzati a empagliflozin 10 mg (placebo: 3 305) e seguiti per un periodo mediano di 24,3 mesi. La popolazione dello studio era costituita per il 66,8% da uomini e per il 33,2% da donne, con un'età media di 63,3 anni (intervallo: 18-94 anni); il 23,0% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. Il 58,4% della popolazione in studio era costituito da bianchi, il 36,2% da asiatici e il 4,0% da neri/afroamericani.

Al basale l'eGFR media era di 37,3 mL/min/1,73 m²; il 21,2% dei pazienti presentava una eGFR ≥ 45 mL/min/1,73 m², il 44,3% compresa tra 30 e < 45 mL/min/1,73 m², e il 34,5% < 30 mL/min/1,73 m², inclusi 254 pazienti con una eGFR < 20 mL/min/1,73 m². La mediana dei valori di UACR era di 329 mg/g; il 20,1% dei pazienti presentava un UACR < 30 mg/g, il 28,2% presentava

un UACR compreso tra 30 e ≤ 300 mg/g, e il 51,7% presentava un UACR >300 mg/g; il 41,1% dei pazienti presentava un UACR <200 mg/g. Le cause primarie della malattia renale cronica erano nefropatia diabetica/malattia renale diabetica (31%), malattia glomerulare (25%), malattia ipertensiva/renovascolare (22%) e altre/sconosciute (22%).

Empagliflozin è risultato superiore rispetto al placebo nel ridurre il rischio dell'endpoint primario composito di progressione della malattia renale o morte CV (vedere Tabella 14). Inoltre, empagliflozin ha ridotto in misura significativa il rischio di ospedalizzazione per tutte le cause (prima e ricorrente).

Tabella 14. Effetto del trattamento per l'endpoint primario composito e gli endpoint secondari principali inclusi nelle analisi confirmatorie prespecificate e le rispettive componenti

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3 305	3 304
Tempo al primo evento di progressione della malattia renale (diminuzione sostenuta dell'eGFR $\geq 40\%$ dalla randomizzazione, eGFR sostenuta <10 mL/min/1,73 m², patologia renale terminale* (ESKD) o morte renale) o morte CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 99,83%)		0,72 (0,59, 0,89)
p-value per la superiorità		$<0,0001$
Diminuzione sostenuta dell'eGFR $\geq 40\%$ dalla randomizzazione, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 95%)		0,70 (0,61, 0,81)
p-value		$<0,0001$
ESKD*o valori di eGFR sostenuti <10 mL/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 95%)		0,69 (0,56, 0,84)
p-value		0,0003
Morte renale, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 95%)		
p-value		
Morte CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 95%)		0,84 (0,60, 1,19)
Valore della p		0,3366
ESKD o morte CV, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 95%)		0,73 (0,59, 0,89)
p-value		0,0023
Ospedalizzazione per tutte le cause (prima e ricorrente), N di eventi	1 895	1 611
Hazard ratio rispetto a placebo (IC 99,03%)		0,86 (0,75, 0,98)
p-value		0,0025

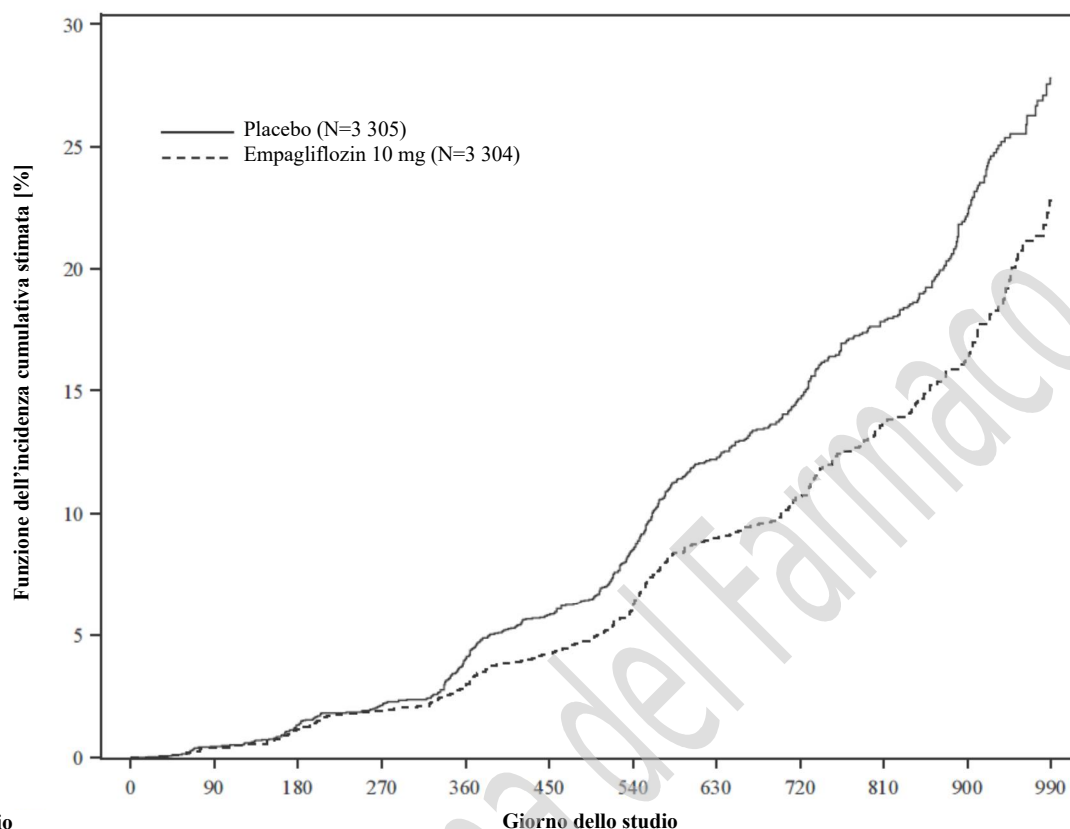
CV = cardiovascolare, HHF = ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata

* La patologia renale terminale (ESKD, *end-stage kidney disease*) è definita come avvio della dialisi di mantenimento o effettuazione di trapianto di rene.

** Il numero di eventi di morte renale è stato troppo esiguo per calcolare un hazard ratio affidabile.

Predefinite come uno dei due criteri di interruzione nell'analisi preliminare pre-pianificata.

Figura 4 Tempo al primo evento di progressione della malattia renale o al primo evento aggiudicato di morte CV, funzione dell'incidenza cumulativa stimata

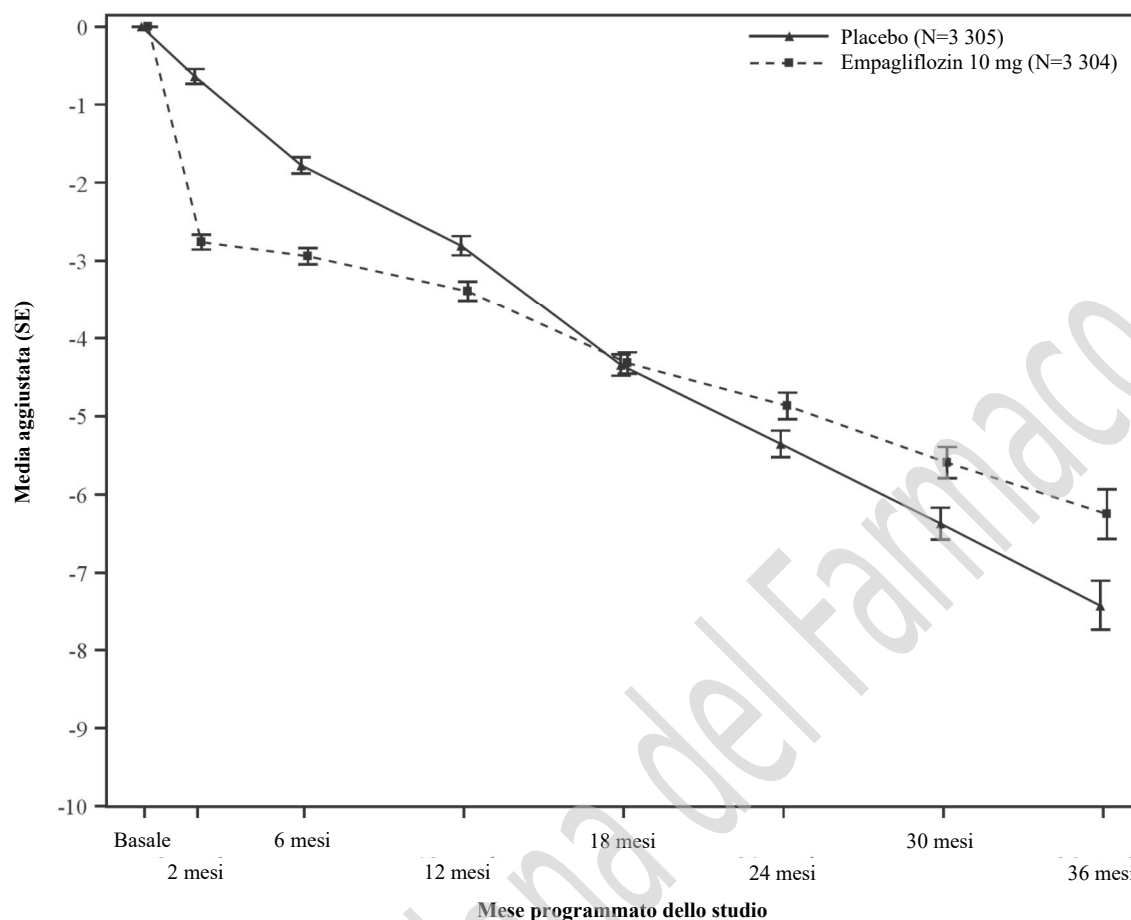


Pazienti a rischio	Giorno dello studio											
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990
Placebo	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Empagliflozin 10 mg	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

I risultati dell'endpoint primario composito sono stati generalmente consistenti in ciascuno dei sottogruppi prespecificati, inclusi categorie di eGFR, causa sottostante della malattia renale, stato del diabete o terapia di base con inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS). I benefici del trattamento sono stati più evidenti nei pazienti con livelli più elevati di albuminuria.

Durante il trattamento, la diminuzione dell'eGFR nel tempo è stata più lenta nel gruppo trattato con empagliflozin rispetto al gruppo trattato con placebo (Figura 5). Il trattamento con empagliflozin ha rallentato il tasso annuo di diminuzione dell'eGFR rispetto al placebo di 1,37 mL/min/1,73 m²/anno (IC 95% 1,16, 1,59), sulla base di un'analisi pre-specificata di tutte le misurazioni dell'eGFR effettuate dalla visita dei 2 mesi alla visita di follow-up finale. I pazienti trattati con empagliflozin hanno presentato un calo iniziale dell'eGFR che è tornata verso il valore basale dopo l'interruzione del trattamento, come dimostrato in diversi studi con empagliflozin, a supporto del fatto che le variazioni emodinamiche rivestono un ruolo negli effetti acuti di empagliflozin sull'eGFR.

Figura 5 Variazione dell'eGFR nel tempo*



*Risultati MMRM dell'eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²) nel tempo - set di pazienti randomizzati.

Popolazione pediatrica

Diabete mellito di tipo 2

L'efficacia e la sicurezza clinica di empagliflozin (10 mg, con possibile aumento della dose a 25 mg) e linagliptin (5 mg) una volta al giorno sono state studiate in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2 nel corso di uno studio controllato con placebo (DINAMO) della durata di 26 settimane, con un periodo di estensione di sicurezza fino a 52 settimane. Le terapie di base, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, includevano metformina (51%), un'associazione di metformina e insulina (40,1%), insulina (3,2%) oppure nessuna (5,7%).

La variazione media aggiustata dell'HbA1c alla settimana 26 tra empagliflozin (N = 52) e placebo (N = 53), pari a -0,84%, è risultata clinicamente e statisticamente significativa (IC 95% -1,50, -0,19; p = 0,0116). Inoltre, il trattamento con empagliflozin rispetto al placebo ha determinato una variazione media aggiustata clinicamente significativa del glucosio plasmatico a digiuno, pari a -35,2 mg/dL (IC 95% -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/L (-3,25, -0,65)].

Insufficienza cardiaca e malattia renale cronica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Jardiance in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'insufficienza cardiaca e per il trattamento della malattia renale cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La farmacocinetica di empagliflozin è stata ampiamente caratterizzata in volontari sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale, empagliflozin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5 ore (t_{max} mediano) dopo l'assunzione della dose. In seguito le concentrazioni plasmatiche si sono ridotte in maniera bifasica con una fase di distribuzione rapida e una fase terminale relativamente lenta. L'AUC plasmatica media allo stato stazionario e la C_{max} erano di 1 870 nmol.h/l e 259 nmol/l con empagliflozin 10 mg e di 4 740 nmol.h/l 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 [^{14}C]-empagliflozin a volontari sani, la diffusione nei globuli rossi era di circa il 37% e il legame con le proteine plasmatiche era dell'86%.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

In base all'analisi farmacocinetica di 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 [^{14}C]-empagliflozin a volontari sani, circa il 96% della radioattività correlata al medicinale è stata eliminata nelle feci (41%) o nelle urine (54%). La maggior parte della radioattività correlata al medicinale rilevata nelle feci è risultata quella rappresentata dal medicinale non modificato, e circa la metà della radioattività correlata al medicinale escreta nelle urine è risultata quella del medicinale non modificato.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

risultati simili nei soggetti con compromissione renale moderata e con insufficienza renale/ESKD 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

Uno studio pediatrico di fase 1 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di empagliflozin (5 mg, 10 mg e 25 mg) in bambini e adolescenti da ≥ 10 a < 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti.

Uno studio pediatrico di fase 3 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica (variazione dell'HbA_{1c} rispetto al basale) di empagliflozin 10 mg, con possibile aumento della dose a 25 mg, in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2. Il rapporto esposizione-risposta osservato è stato nel complesso comparabile negli adulti, nei bambini e negli adolescenti. La somministrazione orale di empagliflozin ha determinato un'esposizione nell'intervallo osservato nei pazienti adulti.

La media geometrica delle concentrazioni minime e la media geometrica delle concentrazioni osservate 1,5 ore post-somministrazione allo stato stazionario erano di 26,6 nmol/L e 308 nmol/L per empagliflozin 10 mg una volta al giorno, e 67,0 nmol/L e 525 nmol/L per empagliflozin 25 mg una volta al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, 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)
Ferro ossido 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
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

Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parigi
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco