

Il paziente affetto da COVID-19 in trattamento con Empagliflozin



Pazienti con patologie cardiometaboliche e infezione COVID-19

Molte associazioni scientifiche internazionali, tra cui ***l'American Diabetes Association (ADA) e l'International Diabetes Federation (IDF)***, hanno rilasciato comunicazioni ed indicazioni sulla gestione di pazienti diabetici con infezione da COVID-19.

Di seguito sono riportate alcune pubblicazioni chiave relative ai rischi associati e all'impatto di COVID-19 nei pazienti con diabete, attualmente disponibili:



Review: Murthy S, CD Gomersall, Fowler RA
Care for critically ill patients with COVID-19.

Il COVID-19 è associato a patologie gravi che richiedono terapia intensiva nel $\approx 5\%$ delle infezioni accertate; i pazienti che richiedono cure maggiori tendono ad **essere più anziani** (mediana ≈ 60 anni) **e il 40% ha avuto condizioni di comorbidità, tra cui diabete e malattia CV.**



Meta-analisi: Li B, Yang J, Zhao F, *et al*,
Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China

I pazienti con comorbidità metaboliche e cardiovascolari sono più sensibili a COVID-19.

I pazienti con precedenti malattie metaboliche e cardiovascolari possono manifestare un rischio maggiore di complicanze e le comorbidità possono anche influenzare notevolmente la prognosi di COVID-19.

Gestione dei pazienti diabetici con infezione COVID-19



La maggior parte dei pazienti ha una malattia lieve e può essere gestita a casa. L'idratazione deve essere mantenuta e può essere somministrato un trattamento sintomatico con paracetamolo, inalazione di vapore ecc...



Gli agenti anti-iperglicemici che possono causare deplezione di volume o ipoglicemia devono essere evitati. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio dei farmaci antidiabetici orali. I pazienti devono seguire le linee guida per i giorni di malattia e potrebbe essere necessario un monitoraggio più frequente della glicemia e dell'aggiustamento dei farmaci.



I pazienti ospedalizzati con patologie gravi necessitano di un frequente monitoraggio della glicemia. Gli agenti orali, in particolare metformina e gli inibitori del co-trasportatore sodio glucosio di tipo 2, devono essere interrotti.



L'insulina è l'agente preferito per il controllo dell'iperglicemia nei pazienti malati ospedalizzati.

Modalità di somministrazione di empagliflozin



MODO DI SOMMINISTRAZIONE

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



Il paziente necessita di terapia antivirale, ci sono interazioni con empagliflozin? (1/3)

Le attuali terapie in uso per i pazienti con COVID-19 comprendono farmaci antiretrovirali (lopinavir/ritonavir e remdesivir), cloroquina, idrossi-cloroquina ed anti-IL-6, per i quali **non sono riportate specifiche interazioni con SGLT2i, compreso empagliflozin.**

Anti-diabetics

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Acarbose	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Canagliflozin	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dapagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dulaglutide	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Empagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Exanatide	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glibenclamide (Glyburide)	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gliclazide	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glimepiride	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glipizide	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Insulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Linagliptin	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Liraglutide	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metformin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nateglinide	↑	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pioglitazone	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Repaglinide	↑	↑	↔	↑ 52%	↔	↔	↔	↔	↔
Rosiglitazone	↔	↓	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Saxagliptin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sitagliptin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tolbutamide	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vildagliptin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Key to abbreviations

ATV	Atazanavir	CLQ	Chloroquine
LPV/r	Lopinavir/ritonavir	HCLQ	Hydroxychloroquine
RDV	Remdesivir	NITAZ	Nitazoxanide
FAVI	Favipiravir	RBV	Ribavirin
		TCZ	Tocilizumab

Colour Legend

Red	These drugs should not be coadministered
Orange	Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
Yellow	Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment unlikely to be required.
Green	No clinically significant interaction expected

Text Legend

↑	Potential increased exposure of the comedication
↓	Potential decreased exposure of the comedication
↑↑	Potential increased exposure of COVID drug
↓↓	Potential decreased exposure of COVID drug
↔	No significant effect

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

Il paziente necessita di terapia antivirale, ci sono interazioni con empagliflozin? (2/3)



Tuttavia è necessario considerare le seguenti indicazioni:

- È stato dimostrato **che la cloroquina/idrossi-cloroquina provoca grave ipoglicemia, inclusa perdita di coscienza, che può mettere in pericolo di vita i pazienti trattati con e senza medicinali antidiabetici.**
I pazienti in terapia con cloroquina devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia e dei relativi segni e sintomi clinici. I pazienti che, durante il trattamento con cloroquina, presentano sintomi clinici riconducibili ad ipoglicemia devono sottoporsi a controlli dei livelli di glucosio ematico e ad una rivalutazione della terapia, se ritenuto necessario.
- Tra gli effetti indesiderati comuni segnalati durante trattamento con **lopinavir/ritonavir** è stata indicata una diminuzione nella capacità dell'organismo di metabolizzare lo zucchero, incluso il diabete mellito, e perdita di peso.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disturbi del metabolismo del glucosio inclusi diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito
	Non comune	Aumento di peso, aumento dell'appetito

Il paziente necessita di terapia antivirale, ci sono interazioni con empagliflozin? (3/3)

 **L'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici potrebbe essere ridotto in concomitanza del trattamento con inibitori delle proteasi:**

In alcuni casi il trattamento con **inibitori della proteasi** ha evidenziato **l'insorgenza e/o peggioramento di diabete mellito e iperglicemia dovuta ad insulino-resistenza.**

Un possibile meccanismo si associa alla compromissione della funzionalità delle cellule beta. La comparsa di questi eventi si osserva in media 63 giorni dopo l'inizio della terapia con inibitori della proteasi, ma in alcuni casi si è verificata già dal 4° giorno dall'inizio della terapia.

La chetoacidosi diabetica si è manifestata in alcuni pazienti, compresi quelli che non erano diabetici prima del trattamento con inibitori della proteasi.

I pazienti in terapia antidiabetica devono essere attentamente monitorati per le variazioni del controllo glicemico, in particolare l'iperglicemia, se in corso di trattamento con gli inibitori delle proteasi.

Il paziente necessita di proseguire la terapia con antidiabetico orale, ci sono interazioni con altri medicinali? (1/4)



Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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.

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.



Il paziente necessita di proseguire la terapia con antidiabetico orale, ci sono interazioni con altri medicinali? (2/4)



Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

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



Il paziente necessita di proseguire la terapia con antidiabetico orale, ci sono interazioni con altri medicinali? (3/4)



Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di empagliflozin su altri medicinali

- 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.**



Il paziente necessita di proseguire la terapia con antidiabetico orale, ci sono interazioni con altri medicinali? (4/4)



Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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'-difosfoglicuroniltransferasi UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7.
- Empagliflozin è un **substrato dei trasportatori di captazione umani OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, ma non di OAT1 e OCT2**. Empagliflozin è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein, BCRP*).
- L'effetto dell'induzione di UGT su empagliflozin non è stato studiato. La somministrazione concomitante con induttori noti degli enzimi UGT deve essere evitata per il rischio potenziale di riduzione dell'efficacia.
- 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.**



Utilizzo di empagliflozin in popolazioni speciali (1/2)



Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Empagliflozin non deve essere iniziato nei pazienti con eGFR < 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl < 60 ml/min.

Nei pazienti che tollerano empagliflozin e che hanno eGFR costantemente inferiore a 60 ml/min/1,73 m² o con CrCl inferiore a 60 ml/min, la dose di empagliflozin deve essere aggiustata o mantenuta a 10 mg una volta al giorno.

La terapia con empagliflozin deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² o in caso di CrCl costantemente inferiore a 45 ml/min.

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



Utilizzo di empagliflozin in popolazioni speciali (2/2)



Popolazioni speciali

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.

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 volêmica.**

Nei pazienti di età pari o superiore a 85 anni non è raccomandato l'inizio della terapia con empagliflozin a causa dell'esperienza terapeutica limitata.



Riassunto delle caratteristiche di prodotto



RCP consultabile sul sito
[www.movinghealth.it/
movingdiabetes/prodotti1](http://www.movinghealth.it/movingdiabetes/prodotti1)