

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Emflyx; 10 mg; film tablete

Emflyx; 25 mg; film tablete

INN: empagliflozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Emflyx; 10 mg; film tablete: Jedna film tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 137,50 laktoze, monohidrat, što odgovara 130,63 mg laktoze, bezvodne

Jedna film tableta sadrži 0.12 mg FD&C yellow #5/ tartrazine aluminum lake (E102)

Jedna film tableta sadrži 0.0375 mg FD&C blue #2/ indigo carmine aluminum lake (E132)

Jedna film tableta sadrži 0.0322 mg FD&C yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum lake (E110)

Emflyx; 25 mg; film tablete: Jedna film tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 122,500 laktoze, monohidrat što odgovara 116,38 mg laktoze, bezvodne

Jedna film tableta sadrži 0.12 mg FD&C yellow #5/ tartrazine aluminum lake (E102)

Jedna film tableta sadrži 0.0375 mg FD&C blue #2/ indigo carmine aluminum lake (E132)

Jedna film tableta sadrži 0.0322 mg FD&C yellow #6/ sunset yellow FCF aluminum lake (E110)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Emflyx; 10 mg; film tablete: žuta, okrugla, bikonveksna, glatka film tableta.

Emflyx; 25 mg; film tablete: žuta, duguljasta, bikonveksna, glatka film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dijabetes melitus tip 2

Lek Emflyx je indikovano za lečenje odraslih osoba i dece starije od 10 godina sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2 kao dopuna dijeti i fizičkim aktivnostima:

- kao monoterapija kada primena metformina nije odgovarajuća zbog nepodnošljivosti,
- u kombinaciji sa drugim lekovima za terapiju dijabetes melitusa.

Za rezultate ispitivanja uzimajući u obzir kombinovanu terapiju, efekte na kontrolu glikemije, kardiovaskularne i bubrežne događaje i ispitivane populacije, videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.1.

Srčana insuficijencija

Lek Emflyx je indikovano za lečenje simptomatske hronične srčane insuficijencije kod odraslih osoba.

Hronično oboljenje bubrega

Lek Emflyx je indikovano za lečenje hroničnog oboljenja bubrega kod odraslih osoba.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Dijabetes melitus tip 2

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jednom dnevno kao monoterapija i kao dodatna kombinovana terapija sa drugim lekovima za terapiju dijabetes melitusa.

Kod pacijenata koji podnose dozu od 10 mg empagliflozina jednom dnevno, imaju $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² i kojima je neophodna jača kontrola glikemije, doza se može povećati na 25 mg jednom dnevno.

Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg (videti u tekstu ispod i odeljak 4.4).

Srčana insuficijencija

Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jednom dnevno.

Hronično oboljenje bubrega

Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jednom dnevno.

Sve indikacije

Kada se empagliflozin primenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom, može se razmotriti niža doza sulfoniluree ili insulina, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljke 4.5 i 4.8).

U slučaju propuštene doze, pacijent treba da uzme lek čim se seti; međutim, u toku jednog dana ne sme se uzeti dupla doza leka.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Zbog ograničenog iskustva, ne sme se započinjati lečenje empagliflozinom kod pacijenata sa $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m².

Kod pacijenata sa $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m², dnevna doza empagliflozina je 10 mg.

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, efikasnost empagliflozina u smanjenju koncentracije glukoze je umanjena kod pacijenata sa $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m² i verovatno odsutna kod pacijenata sa $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m². Zbog toga, ako se $eGFR$ snizi ispod 45 ml/min/1,73 m² treba razmotriti primenu dodatne terapije za smanjenje glukoze, ukoliko je potrebno (videti odeljak 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Izloženost empagliflozinu je povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Terapijsko iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno i stoga se lek ne preporučuje za primenu u ovoj populaciji (videti odeljak 5.2).

Starije osobe

Nije preporučeno prilagođavanje doze prema starosnoj dobi. Kod pacijenata starosti 75 godina i više, treba uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jednom dnevno. Kod pacijenata koji podnose empagliflozin u dozi od 10 mg jednom dnevno i kojima je potrebna dodatna kontrola glikemije, doza se može povećati na 25 mg jednom dnevno (videti odeljke 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za decu sa $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² i za decu mlađu od 10 godina.

Bezbednost i efikasnost empagliflozina za lečenje srčane insuficijencije ili za lečenje hronične bolesti bubrega kod dece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Tablete se mogu uzeti sa hranom ili bez nje i progutati cele sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Empagliflozin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 1 (videti „Ketoacidoza” u odeljku 4.4).

Ketoacidoza

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom lečenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su retki slučajevi ketoacidoze, uključujući i slučajeve opasne po život i slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima ovo stanje se ispoljavalo atipično, uz samo umereno povećanje koncentracije glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato da li je verovatnoća pojave ketoacidoze veća pri većim dozama empagliflozina. Iako je manje verovatno da će ketoacidoza nastati kod pacijenata koji nemaju dijabetes melitus, prijavljeni su slučajevi i kod ovih pacijenata.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, bola u abdomenu, prekomerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je odmah utvrditi da li se radi o ketoacidozi, nezavisno od koncentracije glukoze u krvi.

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na ketoacidozu ili je postavljena dijagnoza ketoacidoze, lečenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.

Lečenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog velikih hirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. Kod tih pacijenata se preporučuje praćenje koncentracije ketona. Prednost se daje merenju koncentracije ketona u krvi, u odnosu na merenje koncentracije ketona u urinu. Lečenje empagliflozinom može se ponovo započeti kada se koncentracije ketona vrate na normalnu koncentraciju i kada se stanje pacijenta stabilizuje.

Pre početka lečenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi pacijenta razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu.

Produžena ketoacidoza i produžena glikozurija su zabeležene pri primeni empagliflozina. Ketoacidoza može trajati duže nakon prekida primene empagliflozina nego što se očekuje na osnovu poluvremena eliminacije iz plazme (videti odeljak 5.2). Faktori nezavisni od empagliflozina, kao što je nedostatak insulina, mogu biti uključeni u produžene periode ketoacidoze.

Pacijenti koji mogu biti pod većim rizikom od ketoacidoze uključuju pacijente sa niskom rezervom funkcije beta-ćelija (npr. pacijenti sa dijabetesom tip 2 koji imaju nisku vrednost C-peptida ili pacijenti sa latentnim autoimunim dijabetesom kod odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili pacijenti sa pankreatitisom u anamnezi), pacijenti sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, pacijenti kojima su smanjene doze insulina i pacijenti sa povećanim zahtevima za insulinom zbog akutne bolesti, hirurškog zahvata ili zloupotrebe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primenjivati sa oprezom kod ovih pacijenata.

Ponovno započinjanje lečenja SGLT2 inhibitorima kod pacijenata sa ranijom pojavom ketoacidoze tokom lečenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identifikovan i razrešen drugi jasni precipitirajući faktor.

Empagliflozin se ne sme primenjivati u lečenju pacijenata sa dijabetesom tip 1. Podaci iz kliničkih studija u kojima su učestvovali pacijenti sa dijabetes melitusom tip 1 ukazuju da se ketoacidoza javlja sa čestom učestalošću kod pacijenata koji su primali empagliflozin 10 mg i 25 mg kao dodatak insulinu, u odnosu na placebo.

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog iskustva, ne sme se započinjati lečenje empagliflozinom kod pacijenata sa $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m².

Kod pacijenata sa $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² dnevna doza empagliflozina je 10 mg.

Efikasnost empagliflozina u smanjenju koncentracije glukoze zavisi od funkcije bubrega, umanjena je kod pacijenata sa $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m² i verovatno odsutna kod pacijenata sa $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² (videte odeljke 4.2, 5.1 i 5.2).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se procena funkcije bubrega na sledeći način:

- Pre započinjanja terapije empagliflozinom i periodično tokom terapije, tj. barem jednom godišnje (videti odeljke 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- Pre započinjanja istovremene terapije bilo kojim lekom koji može negativno uticati na funkciju bubrega.

Rizik od deplecije volumena

Na osnovu mehanizma dejstva SGLT-2 inhibitora, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog smanjenja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1.).

Zato je potreban oprez kod pacijenata kod kojih bi smanjenje krvnog pritiska prouzrokovano empagliflozinom moglo predstavljati rizik, kao što su pacijenti sa poznatom kardiovaskularnom bolešću, pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji, pacijenti sa hipotenzijom u anamnezi ili pacijenti starosti 75 ili više godina.

U slučaju stanja koja mogu dovesti do gubitka tečnosti (npr. gastrointestinalna bolest), kod pacijenata koji primenjuju empagliflozin, preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena tečnosti (npr. lekarski pregled, merenja krvnog pritiska, laboratorijske analize, uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je da se razmotri privremeni prekid terapije empagliflozinom dok se gubitak tečnosti ne koriguje.

Starije osobe

Uticaj empagliflozina na izlučivanje glukoze putem urina u vezi je sa osmotskom diurezom, koja može uticati na stanje hidratacije. Pacijenti starosti 75 godina i više mogu imati povećan rizik od deplecije volumena. Veći broj ovih pacijenata, na terapiji empagliflozinom, imali su neželjena dejstva u vezi sa deplecijom volumena u poređenju sa grupom pacijenata koja je uzimala placebo (videti odeljak 4.8). Zato je potrebno naročito paziti na njihov unos tečnosti u slučaju istovremene primene lekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Komplikovane infekcije urinarnog trakta

Kod pacijenata na terapiji empagliflozinom, prijavljeni su slučajevi komplikovanih infekcija urinarnog trakta, uključujući pijelonefritis i urosepsu (videte odeljak 4.8). Kod pacijenata sa komplikovanim infekcijama urinarnog trakta potrebno je da se razmotri privremeni prekid terapije empagliflozinom.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnierova gangrena)

Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma (što je poznato i kao Furnierova gangrena) kod žena i muškaraca, koji uzimaju SGLT2 inhibitore. To je retko, ali ozbiljno i potencijalno po život opasno neželjeno dejstvo koje zahteva hitnu hiruršku intervenciju i lečenje antibioticima.

Pacijentima treba savetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma bola, osetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u genitalnom ili perinealnom području praćenih groznicom ili malaksalošću. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Furnierovu gangrenu, treba prekinuti primenu leka empagliflozin i hitno započeti lečenje (uključujući antibiotike i hirurški debridman).

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim studijama sa drugim SGLT2 inhibitorom, uočeno je povećanje broja slučajeva amputacija donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato da li su ovi događaji u vezi sa dejstvom farmakoterapijske grupe lekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih pacijenata sa dijabetesom, važno je dati savete o rutinskoj, preventivnoj nezi stopala.

Oštećenje funkcije jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tokom primene empagliflozina u kliničkim studijama. Uzročno-posledična veza između empagliflozina i oštećenja funkcije jetre nije ustanovljena.

Povećan hematokrit

Tokom terapije empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (videti odeljak 4.8). Pacijente sa izraženim povećanjem hematokrita treba pratiti i pregledati da bi se ispitalo prisustvo osnovne hematološke bolesti.

Hronično oboljenje bubrega

Pacijenti sa albuminurijom mogu imati više koristi od primene empagliflozina.

Infiltrativno oboljenje ili Takotsubo kardiomiopatija

Nisu posebno proučavani pacijenti sa infiltrativnom bolešću ili takotsubo kardiomiopatijom. Zbog toga nije ustanovljenja efikasnost kod ovih pacijenata.

Laboratorijska ispitivanja urina

Pacijenti koji uzimaju lek empagliflozin, zbog njegovog mehanizma dejstva, će imati pozitivan nalaz glukoze u urinu.

Interferencija sa testom za određivanje 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer merenja 1,5-AG nisu pouzdana za procenu kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore.

Savetuje se primena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Pomoćne supstance

Lek Emflyx sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da koriste ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Diuretici

Empagliflozin može doprineti diuretskom efektu tiazida i diuretika Henleove petlje, pa može povećati rizik od dehidratacije i hipotenzije (videti odeljak 4.4.).

Insulin i insulinski sekretagozi

Insulin i insulinski sekretagozi, kao što je sulfonilurea, mogu povećati rizik od hipoglikemije. Zato mogu biti potrebne niže doze insulina ili insulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se empagliflozin primenjuje u kombinaciji sa ovim lekovima (videti odeljke 4.2. i 4.8.).

Farmakokinetičke interakcije

Efekat drugih lekova na empagliflozin

In vitro podaci sugerišu da je primarni put metabolizma empagliflozina kod ljudi glukuronidacija pomoću uridin- 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozin je supstrat humanih transportera za unos (uptake transporter) OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne i za OAT1 i OCT2. Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji izaziva rezistenciju tumora dojke na terapiju (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Istovremena primena empagliflozina sa probenecidom, inhibitorom enzima UGT i transportera OAT3, imala je za posledicu 26%-tno povećanje maksimalne koncentracije empagliflozina u plazmi (C_{max}) i 53%-tno povećanje AUC-a. Ove promene se ne smatraju klinički relevantnim.

Efekat indukcije UGT-a (npr. Indukcija rifampicinom ili fenitoinom) na empagliflozin nije ispitan. Potrebno je izbegavati istovremeno lečenje poznatim induktorima enzima UGT zbog potencijalnog rizika od smanjene efikasnosti leka. Ako je neophodno istovremeno primeniti induktor UGT enzima, preporučuje se praćenje kontrole glikemije radi procene odgovora na empagliflozin.

Ispitivanje interakcija sa gemfibrozilom, *in vitro* inhibitorom transportera OAT3 i OATP1B1/1B3, pokazala je da je C_{max} empagliflozina povećana za 15%, a AUC za 59% nakon istovremene primene. Ove promene se ne smatraju klinički relevantnim.

Inhibicija transportera OATP1B1/1B3 kod istovremene primene rifampicina imala je za posledicu 75%-tno povećanje vrednosti C_{max} i 35%-tno povećanje vrednosti AUC-a za empagliflozin. Ove promene se ne smatraju klinički relevantnim.

Izloženost empagliflozinu je bila slična sa i bez istovremene primene verapamila, koji je inhibitor P-gp-a, ukazujući na to da inhibicija P-gp-a nema klinički značajan efekat na empagliflozin.

Ispitivanja interakcija sugerišu da istovremena primena sa metforminom, glimepiridom, pioglitazonom, sitagliptinom, linagliptinom, varfarinom, verapamilom, ramiprilom, simvastatinom, torasemidom i hidrohlorotiazidom nije uticala na farmakokinetiku empagliflozina.

Efekat empagliflozina na druge lekove

Empagliflozin može povećati izlučivanje litijuma putem bubrega tako da koncentracije litijuma u krvi mogu biti smanjene.

Koncentraciju litijuma u serumu potrebno je češće pratiti nakon započinjanja lečenja empagliflozinom, kao i nakon promena doze. Bolesnika je potrebno uputiti lekaru koji je propisao litijum kako bi mogao pratiti koncentraciju litijuma u serumu.

Na osnovu *in vitro* ispitivanja empagliflozin ne inhibira, inaktivira ili indukuje izoenzime CYP450. Empagliflozin ne inhibira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, ili UGT2B7. Zbog toga se interakcije između lekova, koje uključuju glavne izoenzime CYP450 i UGT sa empagliflozinom i istovremeno primenjenim supstratima ovih enzima, ne smatraju verovatnim.

Empagliflozin ne inhibira P-gp pri terapijskim dozama. Na osnovu *in vitro* ispitivanja nije verovatno da empagliflozin izaziva interakcije sa aktivnim supstancama koji su P-gp supstrati. Istovremena primena digoksina, supstrata P-gp-a, sa empagliflozinom dovela je do 6%-tnog povećanja vrednosti AUC-a i 14%-tnog povećanja vrednosti C_{max} za digoksin. Ove promene se ne smatraju klinički relevantnim.

Empagliflozin ne vrši *in vitro* inhibiciju humanih transportera za unos kao što su OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, pa se prema tome, interakcije između lekova sa supstratima ovih transportera za unos ne smatraju verovatnim.

Studije interakcija kod zdravih dobrovoljaca sugerišu da empagliflozin nije imao klinički značajan efekat na farmakokinetiku metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretika i oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni empagliflozina kod trudnica. Studije na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi placentu tokom kasne trudnoće u veoma ograničenoj količini, ali ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna efekta na rani embrionalni razvoj. Međutim, studije na životinjama su pokazale neželjena dejstva na postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene leka empagliflozin tokom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni podaci o izlučivanju leka empagliflozin u majčino mleko kod ljudi. Dostupni toksikološki podaci dobijeni ispitivanjem na životinjama pokazali su da se empagliflozin izlučuje u mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Lek empagliflozin ne treba uzimati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu sprovedene studije u vezi sa efektima leka empagliflozin na plodnost kod ljudi. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Emflyx ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente je potrebno savetovati da preduzmu mere opreza kako bi izbegli hipoglikemiju tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, naročito ako se lek empagliflozin uzima u kombinaciji sa sulfonilureom i/ili insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti

Dijabetes melitus tip 2

Ukupno 15582 pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 bila su uključena u kliničke studije ispitivanja bezbednosti primene empagliflozina. 10004 pacijenta uzimala su empagliflozin, bilo u obliku monoterapije ili u kombinaciji sa metforminom, sulfonilureom, pioglitazonom, inhibitorima enzima DPP-4 ili insulinom.

U 6 placebo kontrolisanih studija, u trajanju 18 do 24 nedelje, bila su uključena 3534 pacijenta, od kojih je 1183 uzimalo placebo, a 2351 empagliflozin. Ukupna učestalost neželjenih događaja kod pacijenata na terapiji empagliflozinom bila je slična kao u grupi koja je primenjivala placebo. Kada se empagliflozin

primenjivao sa sulfonilureom ili insulinom, najčešće prijavljena neželjena reakcija bila je hipoglikemija (videti opis odabranih neželjenih reakcija).

Srčana insuficijencija

U studijama EMPEROR bili su uključeni pacijenti sa srčanom insuficijencijom i smanjenom (N = 3726) ili očuvanom (N = 5985) ejekcijskom frakcijom koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo.

Približno polovina bolesnika imala je dijabetes melitus tipa 2. Najčešće neželjeno dejstvo u objedinjenim ispitivanjima EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved bila je deplecija volumena (empagliflozin 10 mg: 11,4%, placebo: 9,7%).

Hronično oboljenje bubrega

U ispitivanje EMPA-KIDNEY bili su uključeni pacijenti s hroničnim oboljenjem bubrega (N = 6609) koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo. Oko 44 % pacijenata imalo je dijabetes melitus tipa 2. Najčešća neželjena dejstva u ispitivanju EMPA-KIDNEY bili su giht (empagliflozin 7,0% naspram placeba 8,0%) i akutno oštećenje bubrega (empagliflozin 2,8% naspram placeba 3,5%), koja su bila češće zabeležena kod pacijenata koji su primali placebo.

Ukupni bezbednosni profil empagliflozina uglavnom je bio isti u svim ispitivanim indikacijama.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije, po klasama sistema organa i preporučenim terminima MedDRA, prijavljene kod pacijenata koji su uzimali empagliflozin u placebo kontrolisanim studijama, prikazane su u tabeli u nastavku teksta (Tabela 1).

Neželjene reakcije su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), ili veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija (prema MedDRA-i), koje su prijavljene tokom placebo kontrolisanih studija i nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Nepoznate učestalosti
<i>Infekcije i infestacije</i>		Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije ^a Infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis i urosepsu) ^a		Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnierova gangrena)*	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Hipoglikemija (tokom terapije sulfonilureom ili insulinom) ^a	Žeđ	Ketoacidoza*		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		Konstipacija			

<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus (generalizovani) Osip	Urtikarija Angioedem		
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Deplecija volumena ^a				
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		Pojačano mokrenje ^a	Dizurija		Tubulo-intersticijski nefritis
<i>Ispitivanja</i>		Povećane koncentracije lipida u serumu ^a	Povećane koncentracije kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije ^a Povećana vrednost hematokrita ^a		

^a za dodatne informacije videti dole navedene odeljke.

*videti odeljak 4.4 „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije zavisila je od osnovne terapije u određenim studijama, i bila je slična u grupama koje su uzimale empagliflozin i placebo kao monoterapiju, kao dodatak metforminu, kao dodatak pioglitazonu sa ili bez metformina, kao dodatak linagliptinu i metforminu, i kao dodatak standardnoj terapiji, i kod prethodno nelečenih pacijenata koji su uzimali kombinaciju empagliflozina i metformina, u poređenju sa pacijentima na terapiji empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost je zabeležena kada je lek primenjivan kao dodatak metforminu i sulfonilurei (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), kao dodatak bazalnom insulinu sa ili bez metformina i sa ili bez sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% tokom početnih 18 nedelja terapije, kada se doza insulina nije mogla prilagodavati; empagliflozin 10 mg i 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% tokom 78-nedeljne studije), kao dodatak uz dnevnu primenu insulina, koji se primenjuje više puta dnevno sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 39,8% empagliflozin 25 mg: 41,3% placebo: 37,2% tokom početne 18-tonedeljne terapije kada se insulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% tokom 52-nedeljne studije).

U studijama srčane insuficijencije EMPEROR, zabeležena je slična učestalost hipoglikemije kada se empagliflozin primenjivao kao dodatna terapija uz sulfonilureu ili insulin (empagliflozin 10 mg: 6,5%, placebo 6,7%).

Teška hipoglikemija (događaji koji zahtevaju pomoć)

Nije primećeno povećanje broja epizoda teške hipoglikemije u grupama koje su uzimale empagliflozin, u odnosu na placebo kao monoterapiju, kao dodatak metforminu, kao dodatak metforminu i sulfonilurei, kao dodatak pioglitazonu sa ili bez metformina, kao dodatak linagliptinu i metforminu, kao dodatak standardnoj terapiji i kod prethodno nelečenih pacijenata koji su uzimali kombinaciju empagliflozina i metformina, u poređenju sa pacijentima na terapiji empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama.

Povećana učestalost je zabeležena kada je lek primenjivan kao dodatak bazalnom insulinu sa ili bez metformina, i sa ili bez sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% tokom početnih 18 nedelja lečenja kada se insulin nije mogao prilagođavati; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% tokom 78-nedeljne studije), kao dodatak uz dnevnu primenu insulina koji se daje više puta dnevno, sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,5% placebo: 0,5% tokom početne 18-nedeljne terapije kada se insulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% tokom 52-nedeljne studije).

U studijama srčane insuficijencije EMPEROR, zabeležena je slična učestalost teške hipoglikemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom kada su primali empagliflozin ili placebo kao dodatnu terapiju uz sulfonilureu ili insulin (empagliflozin 10 mg: 2,2%, placebo 1,9%).

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije bile su češće prijavljivane kod pacijenata na terapiji empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) u odnosu na grupu koja je uzimala placebo (1,0%).

Ove infekcije su češće bile prijavljivane kod žena koje su uzimale empagliflozin u odnosu na grupu koja je uzimala placebo, dok su razlike u učestalosti kod muškaraca bile manje izražene. Infekcije genitalnog trakta bile su blagog ili umerenog intenziteta.

U studijama srčane insuficijencije EMPEROR, učestalost ovih infekcija bila je veća kod pacijenata sa dijabetes melitusom (empagliflozin 10 mg: 2,3%, placebo 0,8%) nego kod pacijenata bez dijabetesa (empagliflozin 10 mg: 1,7%, placebo 0,7%) kada su lečeni empagliflozinom u poređenju sa placebom.

Zabeleženi su slučajevi fimoze/stečene fimoze koji su se javljali istovremeno sa genitalnim infekcijama, a u nekim slučajevima bila je potrebna cirkumcizija.

Pojačano mokrenje

Pojačano mokrenje (uključujući prethodno definisane pojmove: polakiuriju, poliuriju i nokturiju) bile su češće uočene kod pacijenata na terapiji empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) u poređenju sa grupom koja je uzimala placebo (1,4%). Pojačano mokrenje je uglavnom bilo blago do umereno po intenzitetu. Učestalost prijavljene nokturije je bila slična za placebo i empagliflozin (< 1%).

U studijama srčane insuficijencije EMPEROR, učestalost pojačanog mokrenja bila je slična kod pacijenata koji su lečeni empagliflozinom u odnosu na placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9%, placebo 0,5%).

Infekcija urinarnog trakta

Ukupna učestalost infekcija urinarnog trakta koje su prijavljene kao neželjeni događaj bila je slična kod pacijenata na terapiji empagliflozinom 25 mg u odnosu na placebo (7,0% i 7,2%), i veća kod pacijenata koji su uzimali empagliflozin 10 mg (8,8%). Slično kao za placebo, kod pacijenata koji su uzimali empagliflozin, infekcije urinarnog trakta bile su češće prijavljivane kod onih sa anamnezom hroničnih ili rekurentnih infekcija urinarnog trakta. Intenzitet (blag, umeren, jak) infekcije urinarnog trakta bio je sličan kod pacijenata na terapiji empagliflozinom u odnosu na placebo. Infekcija urinarnog trakta bila je češće prijavljivana kod žena koje su uzimale empagliflozin u odnosu na grupu koja je uzimala placebo, dok kod muškaraca nije bilo razlika.

Deplecija volumena

Ukupna učestalost deplecije volumena (uključujući prethodno definisane pojmove: smanjen krvni pritisak (ambulatno izmeren), smanjen sistolni krvni pritisak, dehidraciju, hipotenziju, hipovolemiju, ortostatsku hipotenziju i sinkopu) bila je slična kod pacijenata na terapiji empagliflozinom (empagliflozin 10 mg:

0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) u odnosu na placebo (0,3%). Učestalost slučajeva deplecije volumena bila je povećana kod pacijenata starosti 75 godina i više, koji su uzimali empagliflozin 10 mg (2,3%) ili empagliflozin 25 mg (4,3%), u poređenju sa placebom (2,1%).

Povećane koncentracije kreatinina u krvi/smanjena brzina glomerularne filtracije

Ukupna učestalost pacijenata sa povećanim koncentracijama kreatinina u krvi i smanjenom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba (povećane koncentracije kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; smanjena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Početna povećanja koncentracije kreatinina i početna smanjena procenjenih brzina glomerularne filtracije kod pacijenata lečenih empagliflozinom generalno su bila prolazna tokom kontinuiranog lečenja ili reverzibilna nakon prekida lečenja.

Konzistentno, pacijenti na terapiji empagliflozinom u studiji EMPA-REG OUTCOME, imali su početno smanjenje vrednosti eGFR (srednja vrednost: 3 ml/min/1,73m²). Nakon toga se vrednost eGFR održala tokom kontinuirane terapije. Srednja vrednost eGFR vratila se na početnu nakon prekida terapije, što ukazuje na to da akutne hemodinamske promene mogu imati ulogu u ovim promenama funkcije bubrega. Ovaj fenomen je takođe zabeležen u studijama srčane insuficijencije EMPEROR i studiji EMPA-KIDNEY.

Povećana koncentracija lipida u serumu

Prosečno procentualno povećanje od početne koncentracije za empagliflozin 10 mg odnosno 25 mg u odnosu na placebo bilo je: ukupni holesterol 4,9% i 5,7% naspram 3,5%; HDL-holesterol 3,3% i 3,6% naspram 0,4%; LDL-holesterol 9,5% i 10,0% naspram 7,5%; trigliceridi 9,2% i 9,9% naspram 10,5%.

Povećanje hematokrita

Srednje povećanje hematokrita u odnosu na početne vrednosti bilo je 3,4% odnosno 3,6% za empagliflozin 10 mg i 25 mg u odnosu na povećanje od 0,1% kod primene placeba. U studiji EMA-REG OUTCOME, vrednosti hematokrita vratile su se na početni nivo nakon perioda praćenja od 30 dana nakon prestanka primene leka.

Pedijatrijska populacija

U studiji DINAMO, lečeno je 157 dece uzrasta 10 godina i starije sa dijabetesom tip 2, od kojih je 52 pacijenta primalo empagliflozin, 52 linagliptin, a 53 placebo (videti odeljak 5.1).

Tokom faze kontrolisane placebom, najčešća neželjena reakcija bila je hipoglikemija, sa većim ukupnim učestalostima kod pacijenata u empagliflozin grupi u poređenju sa placebom (empagliflozin 10 mg i 25 mg, objedinjeno: 23,1%, placebo: 9,4%). Nijedan od ovih događaja nije bio ozbiljan niti je zahtevao intervenciju.

Ukupno, bezbednosni profil kod dece bio je sličan bezbednosnom profilu kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tip 2.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131

4.9. Predoziranje

Simptomi

U kontrolisanim kliničkim studijama, pojedinačne doze do 800 mg kod zdravih dobrovoljaca i višestruke dnevne doze do 100 mg empagliflozina kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze putem urina dovodeći do povećanja volumena urina. Zapaženo povećanje volumena urina nije bilo dozno-zavisno i nije klinički značajno. Kod ljudi ne postoje iskustva sa dozama većim od 800 mg.

Terapija

U slučaju predoziranja potrebno je da se započne terapija koja je u skladu sa kliničkim statusom pacijenta. Eliminacija empagliflozina hemodijalizom nije ispitivana.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici). Lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline.

ATC šifra: A10BK03

Mehanizam dejstva

Empagliflozin je reverzibilni, visoko potentni (IC_{50} iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2). Empagliflozin ne inhibira druge transportere glukoze, koji su važni za transport glukoze u periferna tkiva i 5000 puta je selektivniji za SGLT2 u odnosu na SGLT1, koji je glavni transporter odgovoran za resorpciju glukoze u crevima. SGLT2 je visoko eksprimiran u bubregu, dok je ekspresija u drugim tkivima vrlo niska ili izostaje. Kao glavni transporter odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u cirkulaciju. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbuje veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava kontrolu glikemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 tako što smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminiše pomoću tog glukuretskog mehanizma zavisi od koncentracije glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija transportera SGLT2 kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u urin. Dodatno, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrijuma što dovodi do osmotske diureze i smanjenog intravaskularnog volumena.

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 izlučivanje glukoze putem urina povećalo se neposredno nakon prve doze empagliflozina i stabilno je tokom 24-časovnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze putem urina održalo se do kraja 4-nedeljnog perioda terapije iznoseći u proseku približno 78 g/dan.

Povećano izlučivanje glukoze putem urina imalo je za posledicu trenutno smanjenje koncentracije glukoze u plazmi kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Empagliflozin smanjuje koncentraciju glukoze natašte i nakon jela. Mehanizam dejstva empagliflozina ne zavisi od funkcije beta-ćelija i insulinskog puta, a to doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Uočeno je poboljšanje surogat markera funkcije beta-ćelija uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment* β). Dodatno, izlučivanje glukoze putem urina izaziva gubitak kalorija koji je povezan sa gubitkom telesne masti i smanjenjem telesne mase. Glukozurija, koja je primećena kod primene

empagliflozina, bila je praćena diurezom koja može doprineti trajnom i umerenom smanjenju krvnog pritiska.

Empagliflozin smanjuje i reapsorpciju natrijuma i povećava količinu natrijuma koja dospeva u distalne tubule. To može uticati na nekoliko fizioloških funkcija, uključujući, između ostalog: povećanje tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenje intraglomerularnog pritiska, smanjenje prethodnog i naknadnog opterećenja srca, smanjenje simpatičke aktivnosti i smanjenje stresa zida leve komore što su pokazale niže vrednosti NT-proBNP-a koje mogu imati koristan uticaj na srčano remodelovanje, pritisak punjenja i dijasolnu funkciju, kao i na očuvanje strukture i funkcije bubrega. Drugi efekti kao povećanje hematokrita, smanjenje telesne mase i krvnog pritiska dodatno doprineti korisnom uticaju na srce i bubrege.

Klinička efikasnost i bezbednost

Dijabetes melitus tip 2

Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta integralni su deo terapije dijabetes melitusa tip 2.

Glikemijska efikasnost i kardiovaskularni ishodi bili su ocenjeni kod ukupno 14663 pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 koji su uzimali terapiju u 12 dvostruko slepih, placebo i aktivno kontrolisanih kliničkih studija od kojih je 9295 uzimalo empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 pacijenata; empagliflozin 25 mg: 5130 pacijenta). Terapija u pet studija trajala je 24 nedelje; sa produžetkom ovih i drugih studija pacijenti su bili izloženi empagliflozinu do 102 nedelje.

Terapija empagliflozinom u obliku monoterapije i u kombinaciji sa metforminom, pioglitazonom, sulfonilureom, inhibitorima enzima DPP-4 i insulinom dovelo je do klinički značajnog poboljšanja HbA1c i glukoze u plazmi natašte (FPG), smanjenja telesne mase, kao i sistolnog i dijasolnog krvnog pritiska.

Primena empagliflozina 25 mg rezultovala je većim brojem pacijenata koji su postigli ciljne vrednosti HbA1c niže od 7% i manjim brojem pacijenata kojima je bila potrebna dodatna terapija u cilju postizanja zadovoljavajuće glikemije (*glycaemic rescue*), u poređenju sa primenom empagliflozina 10 mg i placeba. Veća početna vrednost HbA1c bila je povezana sa većim smanjenjem HbA1c. Dodatno, empagliflozin je, kao dodatak standardnoj terapiji, smanjio kardiovaskularni mortalitet kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijagnostikovanom kardiovaskularnom bolešću.

Monoterapija

Efikasnost i bezbednost monoterapije empagliflozinom procenjivana je u dvostruko slepoj, placebo i aktivno kontrolisanoj studiji u trajanju od 24 nedelje kod prethodno nelečenih pacijenata. Terapija empagliflozinom dovela je do statistički značajnog ($p < 0,0001$) smanjenja HbA1c u poređenju sa placebo (Tabela 2) i klinički značajnog smanjenja FPG.

U prethodno određenoj analizi pacijenata ($N=201$), sa početnim $HbA1c \geq 8,5\%$, terapija je rezultovala smanjenjem HbA1c u odnosu na početnu vrednost u iznosu od -1,44% za empagliflozin 10 mg, -1,43% za empagliflozin 25 mg, -1,04% za sitagliptin, i povećanjem od 0,01% za placebo.

U dvostruko slepom, placebo kontrolisanom produžetku ove studije, smanjene vrednosti HbA1c, telesne mase i krvnog pritiska bile su održane do 76. nedelje.

Tabela 2: rezultati efikasnosti placebo kontrolisane studije primene empagliflozina kao monoterapije u trajanju od 24 nedelje^a.

	Placebo	Empagliflozin		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Početna vrednost (srednja)	7,91	7,87	7,86	7,85
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c <7%, sa početnim HbA1c ≥7%²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Telesna masa (kg)				
Početna vrednost (srednja)	78,23	78,35	77,80	79,31
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
Sistolni krvni pritisak (mmHg)⁴				
Početna vrednost (srednja)	130,4	133,0	129,9	132,5
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Celi skup analiza (engl. *Full analysis set*, FAS) sa primenom „poslednjeg prenetog zapažanja“ (engl. *Last observation carried forward*, LOCF) pre primene terapije za brzo postizanje zadovoljavajuće glikemije (*glycaemic rescue*).

¹ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

² Statistička značajnost nije procenjena zbog urađenog naknadnog testa kao potvrde.

³ 95% CI.

⁴ LOCF, cenzurisane vrednosti nakon terapije za brzo postizanje zadovoljavajućeg krvnog pritiska (*antihypertensive rescue*).

*p-vrednost < 0,0001.

Kombinovana terapija

Empagliflozin kao dodatak uz metformin, sulfonilureu i pioglitazon

Empagliflozin kao dodatak uz metformin, metformin i sulfonilureu, ili pioglitazon sa ili bez metformina imao je za posledicu statistički značajne ($p < 0,0001$) smanjene vrednosti HbA1c i smanjenje telesne mase u poređenju sa placebo (Tabela 3). To je dodatno rezultovalo klinički značajnim smanjenjem vrednosti FPG, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u poređenju sa placebo.

U dvostruko slepom i placebo kontrolisanom produžetku ovih studija, smanjenje vrednosti HbA1c, telesne mase i krvnog pritiska bilo je održano do 76. nedelje.

Tabela 3: Rezultati efikasnosti 24-nedeljnih placebo kontrolisanih studija^a

Dodatak uz terapiju metforminom

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Početna vrednost (srednja vrednost)	7,90	7,94	7,86
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7%, sa početnim HbA1c ≥ 7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja vrednost)	79,73	81,59	82,21
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Sistolni krvni pritisak (mmHg)²			
Početna vrednost (srednja vrednost)	128,6	129,6	130,0
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Dodatak uz terapiju metforminom i sulfonilureom			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Početna vrednost (srednja vrednost)	8,15	8,07	8,10
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7%, sa početnim HbA1c ≥ 7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja)	76,23	77,08	77,50
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,39	-2,16	-2,39

Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Sistolni krvni pritisak (mmHg)²			
Početna vrednost (srednja)	128,8	128,7	129,3
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Dodatak uz terapiju pioglitazonom +/- metformin			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Početna vrednost (srednja vrednost)	8,16	8,07	8,06
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7%, sa početnim HbA1c ≥ 7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja vrednost)	78,1	77,97	78,93
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,34	-1,62	-1,47
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Sistolni krvni pritisak (mmHg)³			
Početna vrednost (srednja vrednost)	125,7	126,5	126
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,7	-3,1	-4,0
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Celi skup analiza (FAS) sa primenom „poslednjeg prenetog zapažanja“ (LOCF) pre primene terapije za brzo postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*).

¹ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

² Statistička značajnost nije procenjivana zbog urađenog naknadnog testa kao potvrde.

³ LOCF, cenzurisane vrednosti nakon terapije za brzo postizanje zadovoljavajućeg krvnog pritiska (*antihypertensive rescue*).

* p-vrednost < 0,0001.

U kombinaciji sa metforminom kod prethodno nelečenih pacijenata

Studija sa faktorskim dizajnom u trajanju od 24 nedelje sprovedena e u cilju ocenjivanja efikasnosti i bezbednosti empagliflozina kod prethodno nelečenih pacijenata. Terapija empagliflozinom u kombinaciji sa metforminom (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg; te 12,5 mg i 1000 mg primenjivani dva puta dnevno) dovela je do statistički značajnih poboljšanja vrednosti HbA1c (Tabela 4) i dovela je do većih smanjenja vrednosti FPG (u poređenju sa pojedinačnim komponentama) i telesne mase (u poređenju sa metforminom).

Tabela 4: Rezultati efikasnosti u 24. nedelji za empagliflozin u kombinaciji sa metforminom u poređenju sa pojedinačnim komponentama^a

	Empagliflozin 10 mg ^b	Empagliflozin 25 mg ^b	Metformin ^c					
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Početna vrednost (srednja)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Poređenje u odnosu na empa (95 % CI) 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)			
Poređenje u odnosu na met (95 % CI) 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 = metformin; empa = empagliflozin.

¹ srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

^a Analize su provedene na celom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS) pomoću pristupa zapaženih slučajeva (engl. *observed cases*, OC).

^b Daje se u dve jednako podeljene doze na dan kada se daje uz metformin.

^c Daje se u dve jednako podeljene doze na dan.

*p < 0,0062 za HbA1c.

Empagliflozin kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola glikemije primenom metformina i linagliptina

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola glikemije primenom metformina i linagliptina 5 mg, terapija empagliflozinom 10 mg ili 25 mg dovela je do statistički značajnog smanjenja HbA1c (p < 0,0001) i smanjenja telesne mase u poređenju sa placebo (tabela 5). Dodatno, terapija je dovela do klinički značajnog smanjenja FPG, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u poređenju sa placebo.

Tabela 5: Rezultati efikasnosti nakon 24 nedelje placebo kontrolisane studije kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola glikemije primenom metformina i linagliptina 5 mg

Dodatak uz terapiju metforminom i linagliptinom 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Početna vrednost (srednja)	7,96	7,97	7,97
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,14	-0,65	-0,56
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7% sa početnim HbA1c ≥ 7%²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Telesna masa (kg)³			
Početna vrednost (srednja)	82,3	88,4	84,4
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
Sistolni krvni pritisak (mmHg)⁴			
Početna vrednost (srednja)	130,1	130,4	131,0
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

² Statistička značajnost nije ocenjivana; nije deo sekvencijalne test procedure za sekundarne parametre praćenja.

³ Modeli mešovitih efekata za ponovljena merenja (engl. *mixed effects models for repeated measurements*, MMRM model) na celom skupu za analizu (FAS) pomoću pristupa zapaženih slučajeva (OC), uključivao je početnu vrednost HbA1c, početni eGFR (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD), geografsko područje, posetu, terapiju i terapiju uzimajući u obzir interakciju tokom posete (engl. *treatment by visit interaction*). Za telesnu masu uključena je početna vrednost.

⁴ MMRM model je uključivao početnu vrednost sistolnog krvnog pritiska i početnu vrednost HbA1c kao linearnu(e) kovarijantu(e), a početnu vrednost eGFR, geografsko područje, terapiju, posetu i posetu uzimajući u obzir interakciju tokom posete (engl. *visit by treatment interaction*) kao fiksne efekte.

⁵ Pacijenti randomizovani u placebo grupu su uzimali placebo i linagliptin 5 mg sa metforminom kao osnovnom terapijom.

⁶ Pacijenti randomizovani u grupe empagliflozin 10 mg ili 25 mg su uzimali empagliflozin 10 mg ili 25 mg i linagliptin 5 mg sa metforminom kao osnovnom terapijom.

* p-vrednost < 0,0001.

U prethodno definisanoj podgrupi pacijenata sa početnom vrednošću HbA1c koja je veća ili jednaka 8.5% smanjenje početne vrednost HbA1c bilo je -1,3% sa empagliflozinom 10 mg i 25 mg u 24. nedelji (p < 0,0001) u poređenju sa placebom.

Podaci iz 24-mesečne terapije empagliflozinom kao dodatak metforminu u poređenju sa glimepiridom

U studiji u kojoj su se upoređivale efikasnost i bezbednost empagliflozina 25 mg u odnosu na glimepirid (do 4 mg na dan), kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola glikemije metforminom kao monoterapijom, terapija empagliflozinom na dnevnoj bazi je dovela do superiornog smanjenja vrednosti HbA1c (Tabela 6) i klinički značajnog smanjenja vrednosti FPG u poređenju sa glimepiridom. Terapija empagliflozinom na dnevnoj bazi dovela je do statistički značajnog smanjenja telesne mase, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, kao i statistički značajno nižeg procenta pacijenata sa hipoglikemijskim događajima u poređenju sa glimepiridom (2,5% za empagliflozin, 24,2% za glimepirid, $p < 0,0001$).

Tabela 6: Rezultati efikasnosti u 104. nedelji u aktivno kontrolisanoj studiji u kojoj se upoređuje empagliflozin u odnosu na glimepirid kao dodatak metforminu^a

	Empagliflozin 25 mg	Glimepirid^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Početna vrednost (srednja)	7,92	7,92
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,66	-0,55
Razlika u odnosu na glimepirid ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7% sa početnim HbA1c ≥ 7%²	33,6	30,9
N	765	780
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	82,52	83,03
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-3,12	1,34
Razlika u odnosu na glimepirid ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
Sistolni krvni pritisak (mmHg)²		
Početna vrednost (srednja)	133,4	133,5
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-3,1	2,5
Razlika u odnosu na glimepirid ¹ (97,5% CI)		

^a Celi skup analiza (FAS) sa primenom „poslednjeg prenetog zapažanja“ (LOCF) pre primene terapije za brzo postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*).

^b Do 4 mg glimepirida.

¹ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

² LOCF, cenzurisane vrednosti nakon terapije za brzo postizanje zadovoljavajućeg krvnog pritiska (*antihypertensive rescue*).

* p-vrednost < 0,0001 za neinferiornost i p-vrednost = 0,0153 za superiornost.

** p-vrednost < 0,0001.

Dodatak terapiji insulinom

Empagliflozin kao dodatak terapiji insulinom, kada se insulin primenjuje viša puta dnevno

Efikasnost i bezbednost empagliflozina kao dodatka insulinu, koji se primenjuje više puta dnevno, sa ili bez istovremene terapije metforminom, procenjavana je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 52 nedelje. Tokom početnih 18 nedelja i poslednjih 12 nedelja doza insulina je bila konstantna, ali se između 19. i 40. nedelje prilagođavala u cilju postizanja koncentracije glukoze < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] natašte, i koncentracije glukoze < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] postprandijalno.

U 18. nedelji empagli lozin je pokazao statistički značajno poboljšanje vrednosti HbA1c u poređenju sa placebom (Tabela 7).

U 52. nedelji terapija empagliflozinom je dovela do statistički značajnog smanjenja HbA1c i smanjenja doze insulina u poređenju sa placeboom, i smanjenja vrednosti FPG, kao i telesne mase.

Tabela 7: Rezultati efikasnosti u 18. i 52. nedelji u placebo kontrolisanoj studiji empagliflozina uz višestruke dnevne doze insulina, sa ili bez metformina

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) u 18. nedelji			
Početna vrednost (srednja)	8,33	8,39	8,29
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) u 52. nedelji²			
Početna vrednost (srednja)	8,25	8,40	8,37
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7%, sa početnim HbA1c ≥ 7% u 52. nedelji	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Doza insulina (IU/dan) u 52. nedelji²			
Početna vrednost (srednja)	89,94	88,57	90,38
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	10,16	1,33	-1,06
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-8,83 [#] (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Telesna masa (kg) u 52. nedelji²			
Početna vrednost (srednja)	96,34	96,47	95,37
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,44	-1,95	-2,04
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

² Nedelja 19-40: režim terapije usmeren ka cilju (engl. *treat-to-target*) za prilagođavanje doze insulina kako bi se postigle prethodno definisane ciljne vrednosti glukoze u krvi (< 100 mg/dl (5,5 mmol/l) natašte, < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandijalno).

* p-vrednost < 0,0001.

** p-vrednost = 0,0003.

*** p-vrednost = 0,0005.

[#] p-vrednost = 0,0040.

Empagliflozin kao dodatak bazalnom insulinu

Efikasnost i bezbednost empagliflozina kao dodatka bazalnom insulinu, sa ili bez metformina i/ili sulfoniluree procenjavana je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 78 nedelja. Tokom početnih 18 nedelja doza insulina je bila stabilna, ali se prilagođavala u cilju postizanja FPG < 110 mg/dl u narednih 60 nedelja.

U 18. nedelji empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje HbA1c (Tabela 8).

U 78. nedelji empagliflozin je postigao statistički značajno smanjenje HbA1c i smanjenje doze insulina u poređenju sa placebom. Dodatno, empagliflozin je doveo do smanjenja FPG, telesne mase i krvnog pritiska.

Tabela 8: Rezultati efikasnosti u 18. i 78. nedelji u placebo kontrolisanoj studiji empagliflozina kao dodatka bazalnom insulinu, sa ili bez metformina ili sulfoniluree^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) u 18. nedelji			
Početna vrednost (srednja)	8,10	8,26	8,34
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) u 78. nedelji			
Početna vrednost (srednja)	8,09	8,27	8,29
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Doza insulina kao osnovne terapije (IU/dan) u 78. nedelji			
Početna vrednost (srednja)	47,84	45,13	48,43
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	5,45	-1,21	-0,47
Razlika u odnosu na placebo ¹ (97,5% CI)			

^a Celi skup analiza (FAS) - završna analiza primenom „poslednjeg prenetog zapažanja“ (LOCF) pre terapije za brzo postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*).

¹ srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

* p-vrednost < 0,0001.

** p-vrednost < 0,025.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega, podaci iz 52-nedeljne placebo kontrolisane studije

Efikasnost i bezbednost empagliflozina kao dodatka antidijabetičkoj terapiji procenjavane su kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 52 nedelje.

Terapija empagliflozinom je dovela do statistički značajnog smanjenja HbA1c (Tabela 9) i klinički značajnog poboljšanja FPG u poređenju sa placebom u 24. nedelji. Poboljšanje HbA1c, telesne mase i krvnog pritiska je bilo održano do 52. nedelje.

Tabela 9: Rezultati u 24. nedelji u placebo kontrolisanoj studiji empagliflozina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i dijabetes melitusom tip 2^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR $\geq$ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ²			eGFR $\geq$ 30 do < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Početna vrednost (srednja)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pacijenti (%) koji su postigli HbA1c < 7%, sa početnim HbA1c $\geq$ 7%²					
	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Telesna masa (kg)²					
Početna vrednost (srednja)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
Sistolni krvni pritisak (mmHg)²					
Početna vrednost (srednja)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Promena u odnosu na početnu vrednost ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Razlika u odnosu na placebo ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Celi skup analiza (FAS) primenom „poslednjeg prenetog zapažanja“ (LOCF) pre primene terapije za brzo postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*).

¹ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost.

² Statistička značajnost nije ocenjivana zbog urađenog naknadnog testa kao potvrde.

* p<0,0001

Kardiovaskularni ishod

Dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija EMPA-REG OUTCOME uporedila je objedinjene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg sa placebom, kao dodatak standardnoj terapiji kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i već dijagnostikovanom kardiovaskularnom bolešću. Ukupno 7020 pacijenata je bilo lečeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tokom medijane od 3,1 godine. Prosečna starosna dob pacijenata je bila 63 godine, srednja vrednost HbA1c je bila 8,1%, a 71,5% su bili muškarci. Na početku studije, 74% pacijenata je uzimalo metformin, 48% insulin, a 43% sulfonilureu. Približno polovina pacijenata (52,2%) imala je vrednost eGFR od 60-90

ml/min/1,73 m², 17,8% pacijenata imalo je eGFR vrednost od 45-60 ml/min/1,73 m², a 7,7% pacijenata imalo je eGFR vrednost od 30-45 ml/min/1,73 m².

U 12. nedelji, u poređenju sa početnom vrednošću od 0,11% (0,02) u placebo grupi, uočeno je prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrednosti HbA1c od 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) u grupama na terapiji empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 nedelja kontrola glikemije se optimizovala nezavisno od terapije u studiji. Zato je dejstvo bilo smanjeno u 94. nedelji uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrednosti HbA1c od 0,08% (0,02) u placebo grupi, a 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) u grupama na terapiji empagliflozinom 10 i 25 mg.

U poređenju sa placebo, empagliflozin je bio superioran u prevenciji primarnog složenog parametra praćenja ishoda, koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Efekat terapije je bilo podstaknut značajnim smanjenjem kardiovaskularne smrti bez značajnih promena u učestalosti infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo uporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (Slika 1) i potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (Tabela 10).

Efikasnost u sprečavanju kardiovaskularnog mortaliteta nije bila uverljivo potvrđena kod pacijenata koji su istovremeno uzimali empagliflozin sa DPP-4 inhibitorima, niti kod pacijenata crne rase, jer je zastupljenost ovih grupa u studiji EMPA-REG OUTCOME bila ograničena.

Tabela 10: Efekat terapije za primarni kombinovani parametar praćenja, njegove komponente i mortalitet^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Vreme do prvog događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Odnos rizika u odnosu na placebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
p-vrednost za superiornost		0,0382
Kardiovaskularna smrt N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Odnos rizika u odnosu na placebo (95 % CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-vrednost		< 0,0001
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Odnos rizika u odnosu na placebo (95 % CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-vrednost		0,2189
Moždani udar bez smrtnog ishoda N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Odnos rizika u odnosu na placebo (95 % CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-vrednost		0,1638
Mortalitet svih uzroka N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Odnos rizika u odnosu na placebo (95 % CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-vrednost		< 0,0001
Nekardiovaskularni mortalitet N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Odnos rizika u odnosu na placebo (95 % CI)		0,84 (0,60; 1,16)

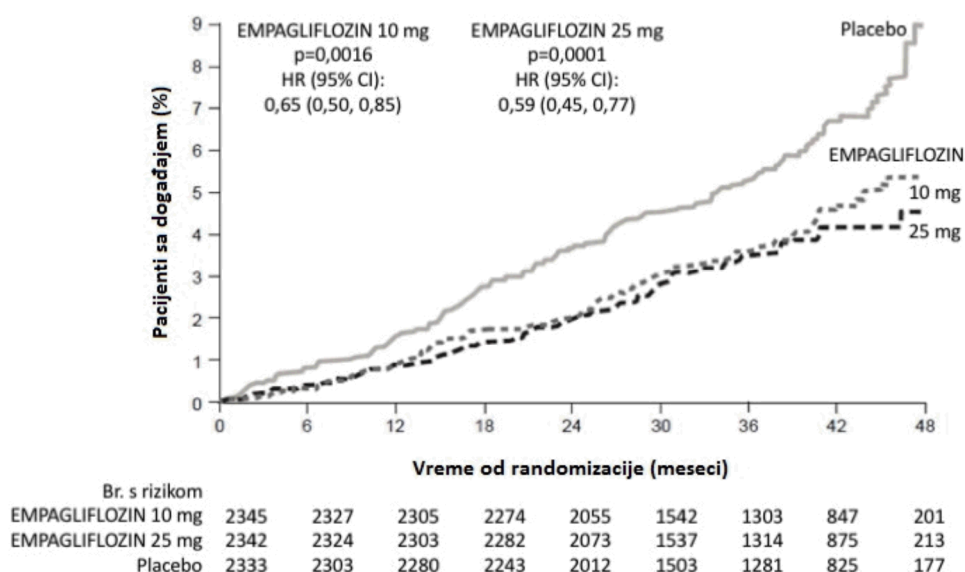
^a Set ispitanika, tj. pacijenti koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog leka.

^b Objedinjene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg.

* Budući da su podaci iz studije bili uključeni u interim analizu, primenjen je dvostrani 95,02%-tni interval vara p-vrednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

Slika 1. Vreme do prve pojave kardiovaskularne smrti u studiji EMPA-REG OUTCOME

Pojedinačne doze empagliflozina u odnosu na placebo



Srčana insuficijencija koja zahteva hospitalizaciju

U studiji EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin je smanjio rizik od srčane insuficijencije koja zahteva hospitalizaciju u poređenju sa placebom (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; HR (engl. *hazard ratio*) 0,65, 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatija

U studiji EMPA-REG OUTCOME, HR je za period do prvog događaja nefropatije iznosio 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7%) u odnosu na placebo (18,8%).

Dodatno, uz empagliflozin je bila učestalija (HR 1,82, 95% CI 1,40; 2,37) pojava trajne normoalbuminurije ili mikroalbuminurije (49,7%) kod pacijenata sa početnom makroalbuminurijom u poređenju sa placebom (28,8%).

Glukoza u plazmi natašte

U četiri placebo kontrolisane studije, terapija empagliflozinom u obliku monoterapije ili kao dodatna terapija uz metformin, pioglitazon, ili metformin plus sulfonilurea doveo je do srednje promene početne vrednosti za FPG u iznosu -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] za empagliflozin 10 mg i -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] za empagliflozin 25 mg, u poređenju sa placebom (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Ovaj efekat uočen je nakon 24 nedelje, a održan je 76 nedelja.

Koncentracije glukoze dva sata nakon obroka

Terapija empagliflozinom kao dodatnom terapijom uz metformin ili metformin i sulfonilureu dovela je do klinički značajnog smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka (test tolerancije nakon obroka) u 24. nedelji (dodatak uz metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatak uz metformin i sulfonilureu: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacijenti sa visokom početnom vrednosti HbA1c >10%

U prethodno definisanoj objedinjenoj analizi tri otvorene studije faze 3, terapija empagliflozinom 25 mg kod pacijenata sa teškom hiperglikemijom (N= 184, srednja početna vrednost HbA1c 11,15%) dovela je

do klinički značajnog smanjenja HbA1c za 3,27% u odnosu na početnu vrednost tokom 24. nedelje; grupe pacijenata koje su uzimale placebo ili empagliflozin 10 mg nisu bile uključene u ove studije.

Telesna masa

U prethodno definisanoj objedinjenoj analizi 4 placebo kontrolisane studije, terapija empagliflozinom dovela je do smanjenja telesne mase (-0,24 kg za placebo, -2,04 kg za empagliflozin 10 mg i -2,26 kg za empagliflozin 25 mg) u 24. nedelji, koje se održalo do 52. nedelje (-0,16 kg za placebo, -1,96 kg za empagliflozin 10 mg i -2,25 kg za empagliflozin 25 mg).

Krvni pritisak

Efikasnost i bezbednost empagliflozina procenjavana je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 12 nedelja kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i visokim krvnim pritiskom na različitim antidijabetičkim i do dve antihipertenzivne terapije. Terapija empagliflozinom jednom dnevno dovela je do statistički značajnog poboljšanja vrednosti HbA1c, kao i poboljšanja 24-časovnog prosečnog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska utvrđenog ambulatnim praćenjem (Tabela 11). Terapija empagliflozinom dovela je do smanjenja sistolnog (SKP) i dijastolnog (DKP) krvnog pritiska merenog u sedećem položaju.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti u 12. nedelji u placebo kontrolisanoj studiji empagliflozina kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i sa neregulisanim krvnim pritiskom^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) u 12. nedelji¹			
Početna vrednost (srednja)	7,90	7,87	7,92
Promena u odnosu na početnu vrednost ²	0,03	-0,59	-0,62
Razlika u odnosu na placebo ² (95% CI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24-časovni SKP u 12. nedelji³			
Početna vrednost (srednja)	131,72	131,34	131,18
Promena u odnosu na početnu vrednost ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Razlika u odnosu na placebo ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
24-časovni DKP u 12. nedelji³			
Početna vrednost (srednja)	75,16	75,13	74,64
Promena u odnosu na početnu vrednost ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Razlika u odnosu na placebo ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Celi skup analiza (FAS).

¹ LOCF, cenzurisane vrednosti nakon uzimanja antidijabetičke terapije za brzo ublažavanje simptoma (engl. *antidiabetic rescue therapy*).

² Srednja vrednost prilagođena za početni HbA1c, početnu vrednost eGFR, geografsko područje i broj lekova za terapiju hipertenzije.

³ LOCF, cenzurisane vrednosti nakon uzimanja antidijabetičke terapije za brzo ublažavanje simptoma (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promene antihipertenzivne terapije za brzo ublažavanje simptoma (engl. *antihypertensive rescue therapy*).

⁴ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost sistolnog krvnog pritiska (SKP), početni HbA1c, početnu vrednost eGFR, geografsko područje i broj lekova za terapiju hipertenzije.

⁵ Srednja vrednost prilagođena za početnu vrednost dijastolnog krvnog pritiska (DKP), početni HbA1c, početnu vrednost eGFR, geografsko područje i broj lekova za terapiju hipertenzije.

* p-vrednost < 0,0001.

** p-vrednost < 0,001.

U prethodno definisanoj objedinjenoj analizi 4 placebo kontrolisane studije, terapija empagliflozinom dovela je do smanjenja sistolnog krvnog pritiska (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) u poređenju sa placebom (-0,5 mmHg) i dijastolnog krvnog pritiska (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) u poređenju sa placebom (-0,5 mmHg) u 24. nedelji koje se održalo do 52. nedelje.

Srčana insuficijencija

Empagliflozin kod pacijenata sa insuficijencijom srca i smanjenom ejekcionom frakcijom

Randomovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje (EMPEROR-Reduced) sprovedeno je kod 3730 pacijenata s hroničnom srčanom insuficijencijom (funkcionalni stepen II – IV prema klasifikaciji Njujorškog kardiološkog društva [engl. *New York Heart Association*, NYHA]) i smanjenom ejekcionom frakcijom (ejekciona frakcija leve komore [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] ≤ 40%) s ciljem utvrđivanja efikasnosti i bezbednosti primene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji insuficijencije srca. Primarna mera ishoda bilo je vreme do utvrđenog prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog insuficijencije srca (prve i ponovljene) i promene nagiba krive za eGFR (CKD-EPI)cr od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje.

Terapija insuficijencije srca na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE)/blokatore receptora angiotenzina/inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (88,3%), beta-blokatore (94,7%), antagonist mineralokortikoidnih receptora (71,3%) i diuretike (95,0%).

Ukupno su 1863 pacijenta bila randomizovana za lečenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 1867), dok je medijana praćenja iznosila 15,7 meseci. Ispitivanu populaciju činilo je 76,1% muškaraca i 23,9% žena sa srednjom vrednošću starosnog doba od 66,8 godina (raspon: 25 – 94 godina), s time da je 26,8% ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 70,5% bili su bele rase, 18,0% azijske rase i 6,9% crne rase. Pri randomizaciji 75,1% pacijenata imalo je NYHA stepen II, 24,4% NYHA stepen III i 0,5% NYHA stepen IV. Srednja vrednost LVEF-a iznosila je 27,5%. Na početku ispitivanja srednja vrednost eGFR-a iznosila je 62,0 ml/min/1,73 m², a medijana odnosa albumina i kreatinina u urinu (engl. *urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) iznosila je 22 mg/g. Oko polovina pacijenata (51,7%) imala je eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², 24,1% od 45 do < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² i 5,3% od 20 do < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u sprečavanju rizika od primarne kompozitne mere ishoda koja je obuhvatala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizaciju zbog insuficijencije srca. Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije zbog insuficijencije (prve i ponovljene) i značajno je smanjio brzinu smanjenja eGFR-a (tabela 12, slika 2).

Tabela 12: Efekti lečenja prema primarnim kompozitnim merama ishoda, njihovim komponentama i dve ključne sekundarne mere ishoda uključene u prethodno potvrđeno potvrdno testiranje

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1867	1863
Vreme do prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
odnos rizika naspram placeba (95% CI)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-vrednost za superiornost		< 0,0001

Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,92 (0,75; 1,12)
Hospitalizacija zbog insuficijencije srca (prva), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,69 (0,59; 0,81)
Hospitalizacija zbog insuficijencije srca (prva i ponovljena), N događaja	553	388
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-vrednost		0,0003
Nagib krive za eGFR (CKD-EPI)^{cr**}, brzina smanjenja (ml/min/1,73m²/godina)	-2,28	-0,55
Terapijska razlika naspram placeba (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-vrednost		< 0,0001

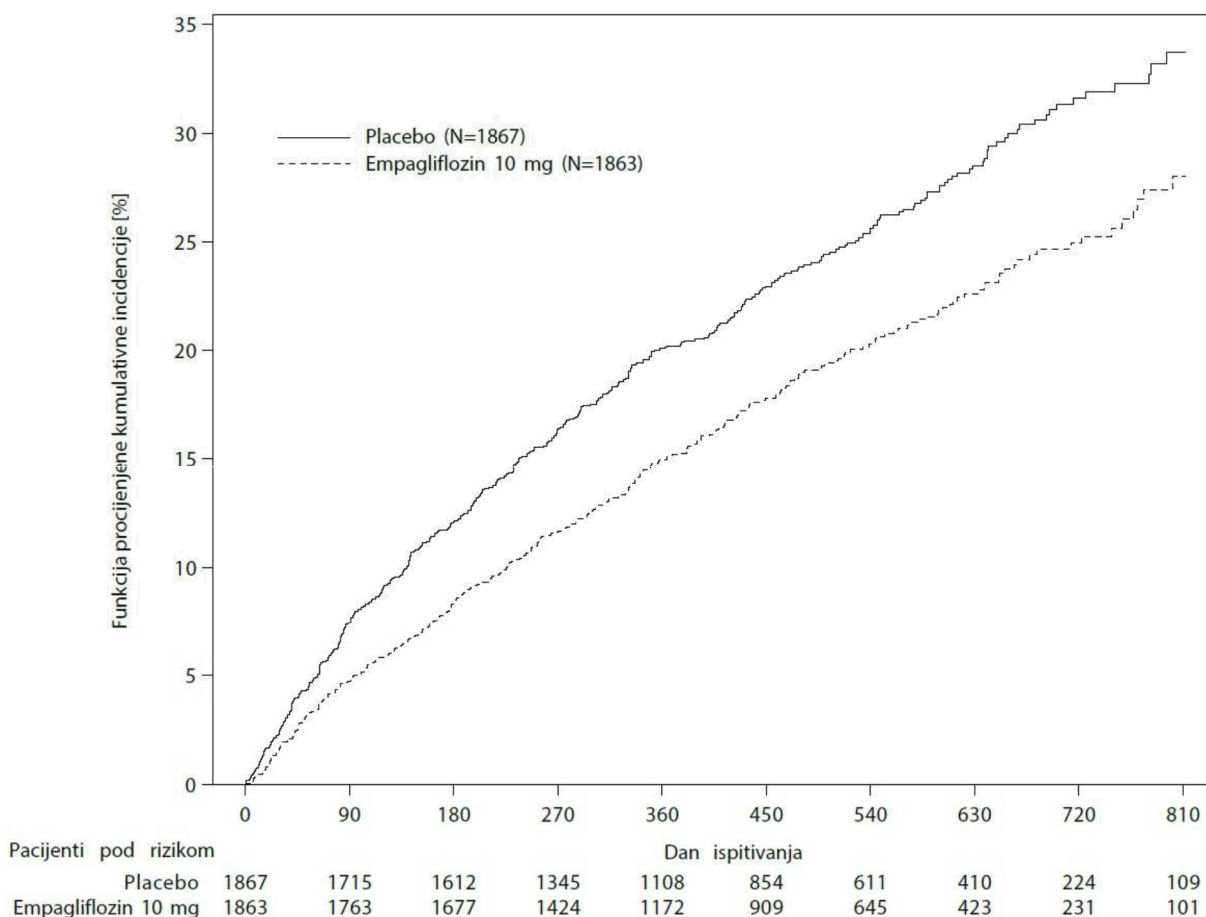
CV = kardiovaskularno; HHF = hospitalizacija zbog srčane insuficijencije.

eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaborativna procena na osnovu epidemiologije hronične bubrežne bolesti.

* Nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog insuficijencije srca utvrdio je nezavisni komitet za kliničke događaje i analizirao na osnovu randomizovanog skupa.

**Nagib krive (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na osnovu lečene grupe. Individualni nivo početnih vrednosti (engl. *intercept*) iznosio je -0,95 ml/min/1,73 m² za placebo i -3,02 ml/min/1,73 m² za empagliflozin. Individualni nivo početnih vrednosti predstavlja akutni efekat na eGFR, dok nagib krive predstavlja dugoročni efekat.

Slika 2: Vreme do prvog događaja utvrđene smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca



Rezultati primarne kompozitne mere ishoda uglavnom su bili u skladu s odnosom rizika manjim od 1 u prethodno specificiranim podgrupama, uključujući pacijente sa insuficijencijom srca, sa dijabetes melitusom tipa 2 ili bez nje i s oštećenjem ili bez oštećenja bubrežne funkcije (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozin kod pacijenata sa insuficijencijom srca i očuvanom ejekcionom frakcijom

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolirano ispitivanje (EMPEROR-Preserved) sprovedeno je kod 5988 pacijenata s hroničnom insuficijencijom srca (NYHA stepen II – IV) i očuvanom ejekcionom frakcijom (ejekciona frakcija leve komore [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] > 40%) s ciljem utvrđivanja efikasnosti i bezbednosti primene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji. Primarna mera ishoda bilo je vreme do utvrđenog prvog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog insuficijencije srca (prve i ponovljene) i promjene nagiba krive za eGFR (CKD- EPI)cr od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje. Terapija na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)/blokatore receptora angiotenzina/inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (80,7%), beta-blokatore (86,3%), antagonist mineralokortikoidnih receptora (37,5%) i diuretike (86,2%).

Ukupno je 2997 pacijenata bilo randomizovano za lečenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 2991), dok je medijana praćenja iznosila 26,2 meseca. Ispitivanu populaciju činilo je 55,3% muškaraca i 44,7% žena sa srednjom vrednošću starosnog doba od 71,9 godina (raspon: 22 – 100 godina), s tim da je 43,0% ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 75,9% bili su bele rase, 13,8%

azijske rase i 4,3% crne rase. Pri randomizaciji 81,5% bolesnika imalo je NYHA stepen II, 18,1% NYHA stepen III i 0,3% NYHA stepen IV. Populacija u ispitivanju EMPEROR-Preserved uključivala je pacijente sa vrednošću LVEF-a < 50% (33,1%), sa vrednošću LVEF 50 do < 60% (34,4%) i sa vrednošću LVEF $\geq$ 60% (32,5%). Na početku ispitivanja srednja vrednost eGFR-a iznosila je 60,6 ml/min/1,73 m², a medijana odnosa albumina i kreatinina u mokraći (UACR) iznosila je 21 mg/g. Oko polovina pacijenata (50,1%) imala je eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², 26,1% od 45 do < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² i 4,9% od 20 do < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u sprečavanju rizika od primarne kompozitne mere ishoda koja je uključivala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizaciju zbog insuficijencije srca. Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije zbog insuficijencije srca (prve i ponovljene) i značajno je smanjio brzinu smanjenja eGFR-a (tabela 13, slika 3).

Tabela 13: Efekti lečenja prema primarnoj kompozitnoj meri ishoda, njenim komponentama i dve ključne sekundarne mere ishoda uključene u prethodno specificirano potvrdno testiranje

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2991	2997
Vreme do prvog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-vrednost za superiornost		0,0003
Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,91 (0,76; 1,09)
Hospitalizacija zbog insuficijencije srca (prva), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,71 (0,60; 0,83)
Hospitalizacija zbog insuficijencije srca (prva i ponovljena), N događaja	541	407
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)*		0,73 (0,61; 0,88)
p-vrednost		0,0009
Nagib krive za eGFR (CKD-EPI)^{cr**}, brzina smanjenja (ml/min/1,73m²/godina)	-2,62	-1,25
Terapijska razlika naspram placeba (95% CI)		1,36 (1,06; 1,66)
p-vrednost		< 0,0001

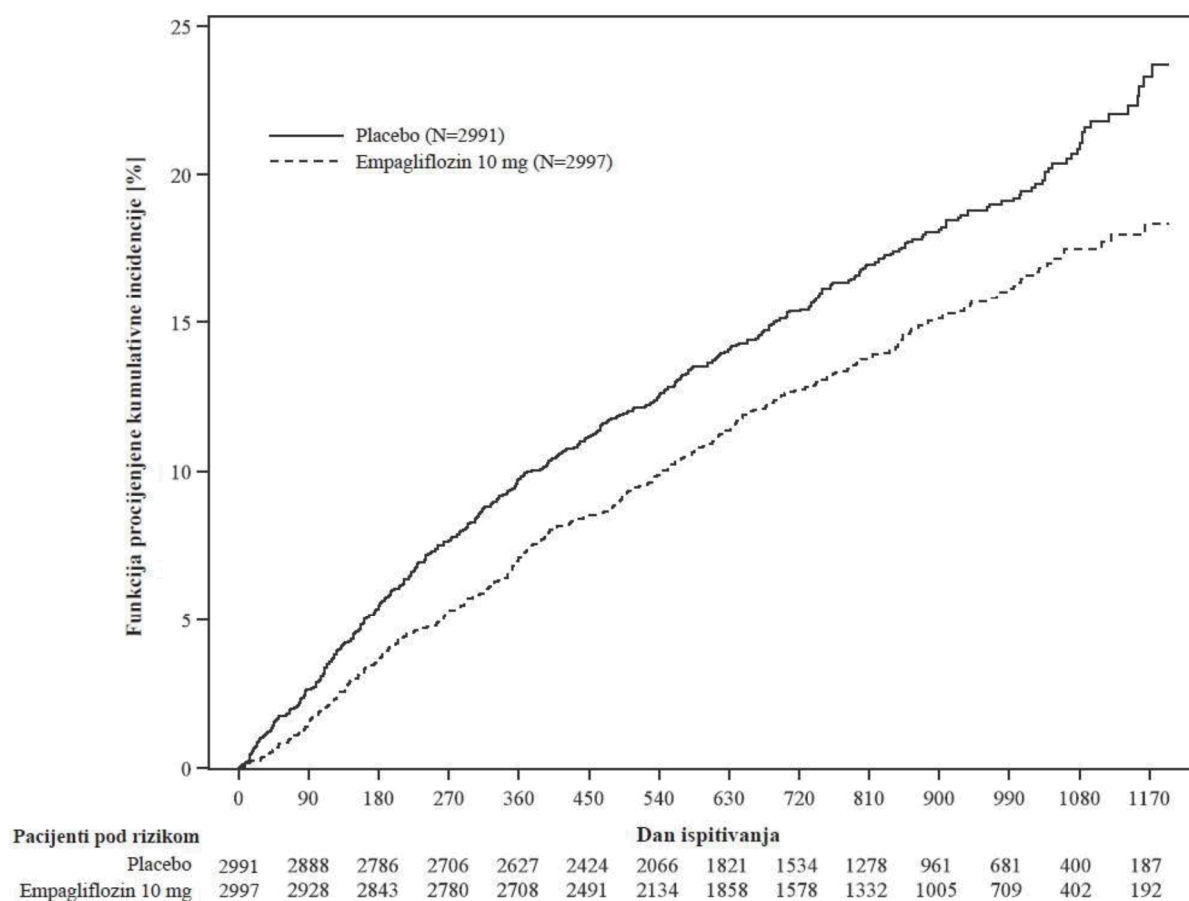
CV – kardiovaskularni; HHF – hospitalizacija zbog srčane slabosti.

eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaborativna procena na osnovu epidemiologije hronične bubrežne bolesti.

* Nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog insuficijencije srca utvrdio je nezavisni komitet za kliničke događaje i analizirao na osnovu randomizovanog skupa.

**Nagib krive (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na osnovu lečene grupe. Individualni nivo početnih vrednosti (engl. *intercept*) iznosio je -0,18 ml/min/1,73 m² za placebo i -3,02 ml/min/1,73 m² za empagliflozin. Individualni nivo početnih vrednosti predstavlja akutni efekat na eGFR, dok nagib krive predstavlja dugoročni efekat.

Slika 3: Vreme do prvog događaja utvrdene smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca



Rezultati primarne kompozitne mere ishoda su bili konzistentni u svim prethodno specificiranim pogrupama kategoriziranim prema npr. vrednosti LVEF, statusu s obzirom na dijabetes melitus ili bubrežnoj funkciji (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 m²).

Hronična bubrežna bolest

Randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje empagliflozina u dozi od 10 mg primenjivanog jedanput dnevno kao dodatak standardnom lečenju (EMPA-KIDNEY) sprovedeno je na 6609 pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću (eGFR ≥ 20 - < 45 ml/min/1,73 m²; ili eGFR ≥ 45 - < 90 ml/min/1,73 m² s odnosom albumina i kreatinina u mokraći (UACR) ≥ 200 mg/g) radi procene kardioresnalnih ishoda. Primarna mera ishoda bilo je vreme do prve pojave progresije bubrežne bolesti (održano smanjenje eGFR-a $\geq 40\%$ od randomizacije, održani eGFR < 10 ml/min/1,73 m², završni stadijum bubrežne bolesti ili smrt zbog bubrežnog uzroka) ili kardiovaskularna smrt. Potvrдно testiranje obuhvatilo je prvu hospitalizaciju zbog insuficijencije srca ili kardiovaskularnu smrt, hospitalizaciju svih uzroka (prve i ponovljene) i smrtnost svih uzroka. Terapija na početku ispitivanja uključivala je odgovarajuću primjenu RAS-inhibitora (85,2% ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora).

Ukupno su 3304 pacijenta bila randomizovana za lečenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 3305), dok je medijana praćenja iznosila 24,3 meseca. Ispitivanu populaciju činilo je 66,8% muškaraca i 33,2% žena sa srednjom vrednošću starosnog doba od 63,3 godina (raspon: 18 - 94 godine), s time da je 23,0% ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 58,4% bili su bele rase, 36,2% azijske rase i 4,0% crne rase/Afroamerikanci.

Na početku ispitivanja srednja vrednost eGFR-a iznosila je 37,3 ml/min/1,73 m², 21,2% pacijenata je imalo eGFR $\geq$ 45 ml/min/1,73 m², 44,3% od 30 do < 45 ml/min/1,73 m², a 34,5% < 30 ml/min/1,73 m² uključujući 254 pacijenta s eGFR-om < 20 ml/min/1,73 m². Medijana UACR-a iznosila je 329 mg/g, 20,1% pacijenata je imalo UACR < 30 mg/g, 28,2% imalo je UACR 30 do $\leq$ 300 mg/g, a 51,7% imalo je UACR > 300 mg/g; 41,1% pacijenata imalo je UACR < 200 mg/g. Primarni uzroci hronične bubrežne bolesti bili su dijabetička nefropatija/dijabetička bubrežna bolest (31%), glomerularna bolest (25%), hipertenzivna/renovaskularna bolest (22%) i drugo/nepoznato (22%).

Empagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u smanjenju rizika od primarne kompozitne mere ishoda koja je obuhvatala progresiju bubrežne bolesti ili kardiovaskularnu smrt (videti tabelu 14). Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije (prve i ponovljene) usled svih uzroka.

Tabela 14: Efekti lečenja prema primarnoj kompozitnoj meri ishoda i ključnim sekundarnim merama ishoda uključenim u prethodno specificirano potvrdno testiranje i njegove komponente

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3305	3304
Vreme do pojave prve progresije bubrežne bolesti (održano smanjenje eGFR-a $\geq$ 40% od randomizacije, održani eGFR < 10 ml/min/1,73 m², završni stadijum bubrežne bolesti i* (ZSBB) ili smrt zbog bubrežnog uzroka) ili kardiovaskularna smrt, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Odnos rizika naspram placeba (99,83% CI)		0,72 (0,59; 0,89)
p-vrednost za superiornost		< 0,0001
Održano smanjenje eGFR-a $\geq$ 40% od randomizacije, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,70 (0,61; 0,81)
p-vrednost		< 0,0001
ZSBB* ili održani eGFR < 10 ml/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,69 (0,56; 0,84)
p-vrednost		0,0003
Smrt zbog bubrežnog uzroka, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		
p-vrednost		
Kardiovaskularna smrt, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,84 (0,60; 1,19)
p-vrednost		0,3366
ZSBB ili kardiovaskularna smrt, N (%)[#]	217 (6,6)	163 (4,9)
Odnos rizika naspram placeba (95% CI)		0,73 (0,59; 0,89)
p-vrednost		0,0023
Hospitalizacija (prva i ponovljena) zbog svih uzroka, N događaja	1895	1611
Odnos rizika naspram placeba (99,03% CI)		0,86 (0,75; 0,98)
p-vrednost		0,0025

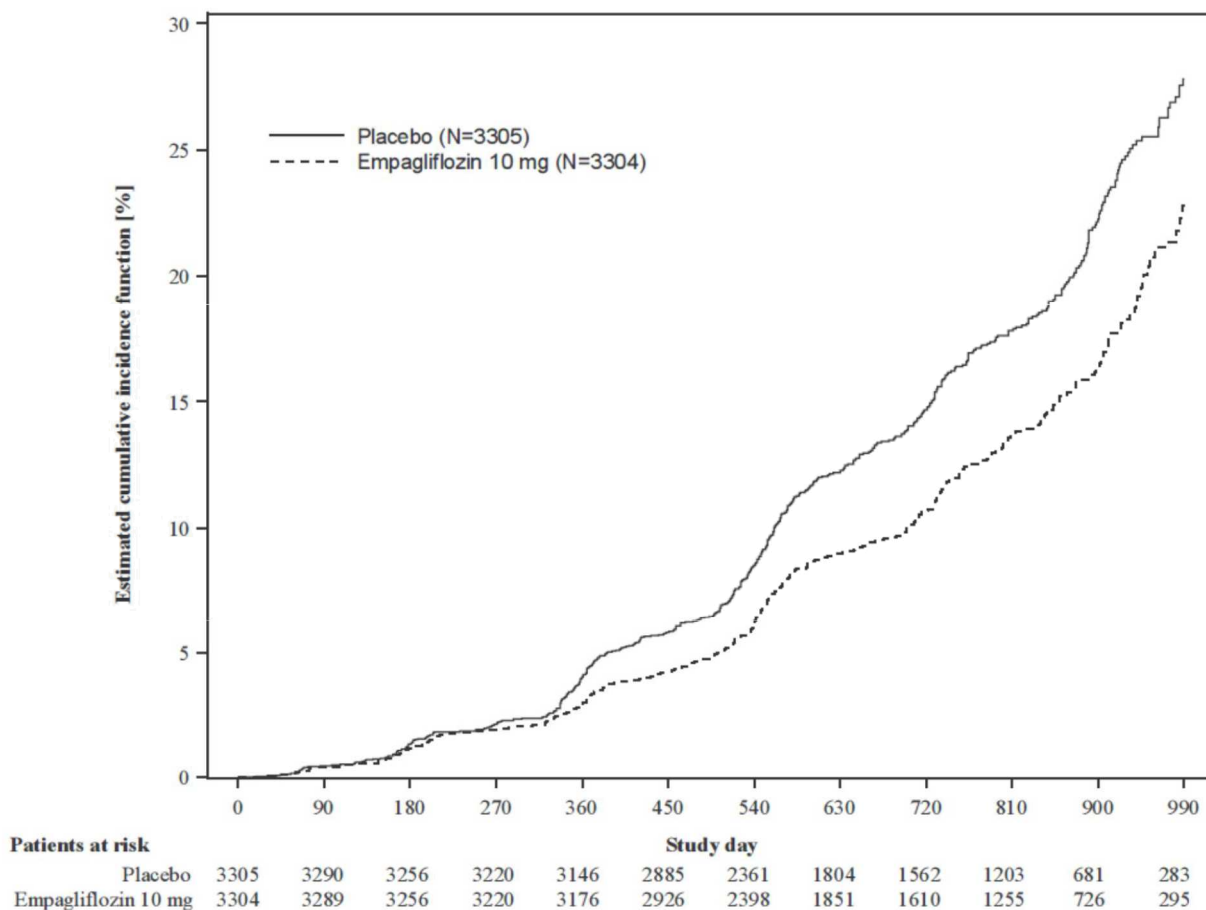
eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije.

* Završni stadijum bubrežne bolesti (ZSBB, engl. *end-stage kidney disease*, ESKD) definisan je kao početak održavanja dijalizom ili dobijanje transplantiranog bubrega.

** Za određivanje pouzdanog odnosa rizika bilo je premalo događaja smrti zbog bubrežnih uzroka.

Prethodno definisano kao jedan od dva kriterijuma prekida lečenja (engl. *stopping criteria*) u unapred planiranoj međuanalizi.

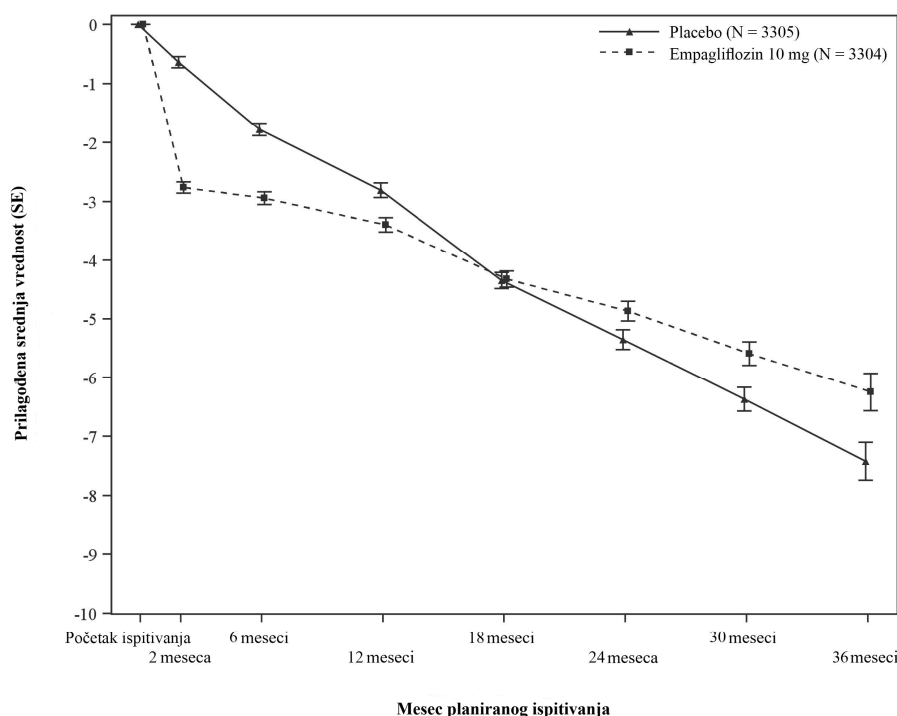
Slika 4: Vreme do progresije bubrežne bolesti ili utvrđene kardiovaskularne smrti, procenjena funkcija kumulativne incidencije



Rezultati primarne kompozitne mere ishoda uglavnom su bili konzistentni u svim prethodno specificiranim podgrupama, uključujući podgrupe prema kategoriji eGFR-a, osnovnom uzroku bubrežne bolesti, dijabetičkom statusu ili osnovnoj terapiji RAS inhibitorima. Benefiti lečenja bile su očigledniji kod pacijenata s većim nivoima albuminurije.

Tokom lečenja, smanjenje eGFR-a s vremenom se usporilo u grupi lečenoj empagliflozinom u poređenju sa grupom lečenom placebo (slika 5). Na osnovu unapred definisane analize svih merenja eGFR-a obavljenih od pregleda u 2. mesecu praćenja do poslednjeg pregleda, empagliflozin je usporio godišnju stopu smanjenja eGFR-a u poređenju sa placebo za 1,37 ml/min/1,73 m²/godina (95% CI 1,16; 1,59). Kod pacijenata lečenih empagliflozinom zabeleženo je početno smanjenje eGFR-a koji se vratio prema početnim vrednostima nakon prekida lečenja, što se pokazalo i u nekoliko drugih ispitivanja empagliflozina, što potvrđuje da hemodinamičke promene imaju ulogu u akutnim efektima empagliflozina na eGFR.

Slika 5: Promena eGFR-a tokom vremena*



* Rezultati modela mešovitenih efekata za ponovljena merenja za eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) tokom vremena – randomizovana grupa.

Pedijatrijska populacija

Dijabetes melitus tipa 2

Klinička efikasnost i bezbednost empagliflozina (10 mg uz mogućnost povećanja doze na 25 mg) i linagliptina (5 mg) jedanput dnevno ispitivane su kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa dijabetesom melitusom tipa 2 u placebo-kontrolisanoj studiji (DINAMO) tokom 26 nedelja, sa produženim periodom praćenja bezbednosti do 52 nedelje. Prateće terapije kao dodatak dijeti i fizičkoj aktivnosti uključivale su metformin (51%), kombinaciju metformina i insulina (40,1%), insulin (3,2%) ili nijednu terapiju (5,7%).

Prilagođena srednja promena HbA1c u 26. nedelji između empagliflozina (N=52) i placeba (N=53) od -0,84% bila je klinički značajna i statistički značajna (95% CI -1,50, -0,19; p=0,0116). Pored toga, lečenje empagliflozinom u poređenju sa placebom dovelo je do klinički značajne prilagođene srednje promene FPG od -35,2 mg/dl (95% CI -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)]

Srčana insuficijencija i hronično oboljenje bubrega

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka empagliflozin u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa srčanom insuficijencijom i hroničnim oboljenjem bubrega (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni leka u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Farmakokinetika empagliflozina detaljno je ispitana kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Nakon oralne primene, empagliflozin se vrlo brzo resorbovao, sa postizanjem maksimalnih koncentracija u plazmi pri medijani t_{max} od 1,5 sati nakon primenjene doze. Zatim su se koncentracije u plazmi smanjile na bifazni način sa brзом fazom distribucije i relativno sporom

terminalnom fazom. Srednja vrednost AUC-a u plazmi i $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h/l i 259 nmol/l sa empagliflozinom 10 mg i 4740 nmol.h/l i 687 nmol/l sa empagliflozinom 25 mg primenjenim jednom dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon pojedinačne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što ukazuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vreme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

Primena empagliflozina 25 mg nakon obroka sa visokim sadržajem masti i kalorija dovela je do neznatno niže izloženosti leku; vrednosti AUC-a su se smanjile za približno 16%, a $C_{\max}$ za približno 37% u poređenju sa stanjem natašte. Uočeni efekat hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim, pa se empagliflozin može uzimati sa ili bez hrane.

Distribucija

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize procenjeno je da je prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 73,8 l. Nakon primene oralnog rastvora [^{14}C]-empagliflozina kod zdravih dobrovoljaca, raspodela leka u crvenim krvnim zrnima je iznosila približno 37%, a vezivanje za proteine plazme 86%.

Biotransformacija

Glavni metaboliti empagliflozina nisu bili detektovani u humanoj plazmi, a najzastupljeniji metaboliti bila su tri konjugata glukuronida (2-, 3-, i 6-O glukuronid). Sistemska izloženost svakom metabolitu je iznosila manje od 10% ukupnog materijala povezanog sa lekom. Studije *in vitro* ukazuju da je primarni put metabolizma empagliflozina kod ljudi glukuronidacija pomoću uridin-5'-difosfo-glukuronoziltransferaza UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacija

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize procenjeno je da prividno terminalno poluvreme eliminacije empagliflozina iznosi 12,4 sata, a prividni oralni klirens je iznosio 10,6 l/h. Interindividualne i rezidualne varijabilnosti za oralni klirens empagliflozina iznosile su 39,1%, odnosno 35,8%. Sa doziranjem jednom dnevno koncentracije empagliflozina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su petom dozom. U skladu sa poluvremenom eliminacije, uočena je akumulacija do 22% u odnosu na AUC u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže.

Nakon primene oralnog rastvora [^{14}C] empagliflozina kod zdravih dobrovoljaca, oko 96% radioaktivnosti povezane sa lekom bilo je izlučeno putem fecesa (41%) ili urina (54%). Većina radioaktivnosti povezane sa lekom, koja je izlučena putem fecesa i približno polovina radioaktivnosti, koja je izlučena putem urina, bile su formi nepromenjenog leka.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{eGFR} < 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom/terminalni stadijum oštećenja bubrega (ESRD), AUC empagliflozina se povećao za približno 18%, 20%, 66%, odnosno 48% u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Maksimalna koncentracija empagliflozina u plazmi bila je slična kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega i kod ispitanika sa bubrežnom insuficijencijom/terminalnim stadijumom oštećenja bubrega (ESRD), u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Maksimalna koncentracija empagliflozina u plazmi bila je približno 20% veća kod ispitanika sa umerenim i teškim oštećenjima funkcije bubrega u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem eGFR , dovodeći do povećane izloženosti leku.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, prema klasifikaciji *Child-Pugh*, AUC empagliflozina se povećao za približno 23%, 47%, odnosno 75%, a $C_{\max}$ za približno 4%, 23%, odnosno 48% u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre.

Indeks telesne mase (BMI)

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, indeks telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procenjeno je da je bio 5,82%, 10,4% i 17,3% niži kod ispitanika sa BMI 30, 35, odnosno 45 kg/m² u poređenju sa ispitanicima sa indeksom telesne mase od 25 kg/m².

Pol

Pol nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku empagliflozina na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Rasa

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi procenjeno je da je AUC bio 13,5% veći kod azijske populacije sa indeksom telesne mase 25 kg/m² u poređenju sa neazijskom populacijom sa istim indeksom telesne mase.

Starije osobe

Starosna dob nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku empagliflozina na osnovu populacione farmakokinetičke analize.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj studiji faze I ispitivane su farmakokinetika i farmakodinamika empagliflozina (5 mg, 10 mg i 25 mg) kod dece i adolescenata uzrasta ≥ 10 do < 18 godina sa dijabetes melitusom tip 2. Posmatrani farmakokinetički i farmakodinamički odgovori su bili konzistentni sa odgovorima uočenim kod odraslih ispitanika.

Pedijatrijska studija faze 3 ispitivala je farmakokinetiku i farmakodinamiku (promenu HbA1c u odnosu na početnu vrednost) empagliflozina 10 mg uz mogućnost povećanja doze na 25 mg kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa dijabetesom melitusom tipa 2. Uočeni odnos izloženosti i odgovora bio je u celini uporediv kod odraslih i kod dece i adolescenata. Oralna primena empagliflozina dovela je do izloženosti u okviru opsega zabeleženog kod odraslih pacijenata.

Uočene geometrijske srednje vrednosti najnižih koncentracija i geometrijske srednje koncentracije 1,5 sati nakon primene u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 26,6 nmol/l i 308 nmol/l za empagliflozin 10 mg jedanput dnevno, odnosno 67,0 nmol/l i 525 nmol/l za empagliflozin u dozi 25 mg jedanput dnevno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugoročnim studijama toksičnosti kod glodara i pasa primećeni su znakovi toksičnosti pri vrednostima izloženosti koji su jednaki ili veći od 10-struke kliničke doze empagliflozina. Većina toksičnosti odgovarala je sekundarnoj farmakologiji, koja je povezana sa gubitkom glukoze putem urina i neravnotežom elektrolita, uključujući smanjenu telesnu masu i masno tkivo, povećanu konzumaciju hrane, dijareju, dehidraciju, smanjenu koncentraciju glukoze u serumu i povećanje koncentracije drugih

parametara u serumu koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promene u urinu kao što su poliurija i glukozurija, te mikroskopske promene, uključujući mineralizaciju u bubregu i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz efekata prekomernog uticaja leka na bubrege, koji su uočeni kod pojedinih vrsta, uključivali su tubularnu dilataciju, tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4-strukoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu (na osnovu AUC-a), koja je povezana sa dozom od 25 mg.

Empagliflozin nije genotoksičan.

U 2-godišnjim studijama kancerogenosti, empagliflozin nije povećao učestalost tumora kod ženki pacova do postizanja najviše doze od 700 mg/kg/dan, što je približno 72 puta veća vrednost u odnosu na maksimalnu kliničku izloženost empagliflozinu (na osnovu AUC-a). Kod mužjaka pacova benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova, koje su povezane sa terapijom, bile su uočene pri najvećoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg/dan, što je približno 26 puta veća vrednost u odnosu na maksimalnu kliničku izloženost empagliflozinu. Tumori intersticijalnih ćelija testisa uočeni su sa većom učestalošću kod pacova pri 300 mg/kg/dan i više, ali ne pri 100 mg/kg/dan što je približno 18 puta veća vrednost u odnosu na maksimalnu izloženost empagliflozinu. Oba tumora su česta kod pacova i verovatno nisu relevantni za ljude.

Empagliflozin nije povećao učestalost tumora kod ženki miševa u dozama do 1000 mg/kg/dan, što je približno 62 puta veća vrednost u odnosu na maksimalnu kliničku izloženost empagliflozinu. Empagliflozin je indukovao tumore bubrega kod mužjaka miševa pri dozi od 1000 mg/kg/dan, ali ne pri 300 mg/kg/dan, što je približno 11 puta veća vrednost u odnosu na maksimalnu izloženost empagliflozinu. Mehanizam dejstva ovih tumora zavisi od prirodne predispozicije mužjaka miša za patologiju bubrega i metaboličkog puta koji se ne odnosi na ljude. Tumori bubrega kod mužjaka miša se ne smatraju relevantnim za ljude.

Pri izloženostima koje su bile u dovoljnoj meri iznad izloženosti kod ljudi nakon terapijskih doza, empagliflozin nije imao neželjenih dejstava na fertilitet ili rani embrionalni razvoj. Empagliflozin, primenjen tokom perioda organogeneze, nije imao teratogeni efekat. Samo pri dozama toksičnim za majku empagliflozin je prouzrokovao savijene kosti udova kod pacova i povećanu embriofetalnu smrtnost kod kunića.

U prenatalnim i postnatalnim studijama toksičnosti kod pacova zapaženo je smanjenje porasta težine potomstva pri izloženosti majke približno 4 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Takav efekat nije uočen pri sistemske izloženosti koja je bila jednaka maksimalnoj kliničkoj izloženosti empagliflozinu. Značaj ovog rezultata za ljude nije jasan.

U ispitivanju toksičnosti kod mladunaca pacova, kada je empagliflozin primenjen od 21. postnatalnog dana do 90. postnatalnog dana, opažena je neštetna, minimalna do blaga dilatacija bubrežnih tubula i pelvisa kod mladunaca pacova tek pri 100 mg/kg/dan, što je približno 11 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 25 mg. Ovi nalazi nisu bili prisutni nakon perioda oporavka od 13 nedelja bez primene leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza monohidrat
- Kroskarmeloza natrijum

- Celuloza, mikrokristalna
- Skrob, preželatizovani
- Silicijum-dioksid koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat

Film obloga tablete:

Opadry QX beige, sastava:

- Polivinil alkohol
- Talk
- Titan-dioksid
- Glicerol monokaprilokaprat
- Makrogol polivinil alkohol graft kopolimer
- FD&C yellow #5/ tartazine aluminium lake (E102)
- FD&C blue #2/ indigo carmine aluminium lake (E132)
- FD&C yellow #6/ sunset yellow FCF aluminium lake (E110)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30° C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Al/PVC blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD
Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Emflyx, 10 mg, film tableta: 001282218 2024 od 17.03.2026.

Emflyx, 25 mg, film tableta: 001282228 2024 od 17.03.2026.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Emflyx, 10 mg, film tableta: 17.03.2026.

Emflyx, 25 mg, film tableta: 17.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026