

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Jardiance, 10 mg филм обложена таблета

Jardiance, 25 mg филм обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Jardiance, 10 mg филм обложена таблета

Секоја таблета содржи 10 mg емпаглифлозин.

Помошни супстанции со потврдено дејство:

Секоја таблета содржи лактоза, монохидрат што одговара на 154.3 mg лактоза, безводна.

Jardiance, 25 mg филм обложена таблета

Секоја таблета содржи 25 mg емпаглифлозин.

Помошни супстанции со потврдено дејство:

Секоја таблета содржи лактоза, монохидрат што одговара на 107.4 mg лактоза, безводна.

За комплетна листа на помошни супстанции види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм обложена таблета.

Jardiance, 10 mg филм обложена таблета

Кружна, светло жолта, биконвексна филм обложена таблета со закосени ивици. Од едната страна има ознака „S10“, а од другата страна знак на компанијата Boehringer Ingelheim (таблетата има дијаметар 9.1 mm).

Jardiance, 25 mg филм обложена таблета

Овална, светло жолта и биконвексна филм обложена таблета. Од едната страна има ознака „S25“, а од другата страна знак на компанијата Boehringer Ingelheim (таблетата е долга 11.1 mm и широка 5.6 mm).

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Дијабетес мелитус тип 2

Лекот Jardiance е индициран кај возрасни и деца на возраст од 10 години и постари за терапија на неадекватно контролиран дијабетес мелитус тип 2 како дополна на диетата и физичките активности:

- како монотерапија кога примената на метформин не е соодветна поради неподносливост
- во комбинација со други лекови за терапија на дијабетес мелитус



За резултатите од испитувањата замајки ја во предвид комбинираната терапија, ефектите на контролата на гликемијата, кардиоваскуларните и бубрежните настани на испитуваната популација види дел 4.4., 4.5. и 5.1.

Срцева инсуфициенција

Лекот Jardiance е индициран за терапија на симптоматска хронична срцева инсуфициенција кај возрасни лица.

Хронична бубрежна болест

Jardiance е индициран кај возрасни лица за терапија на хронична бубрежна болест.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дијабетес мелитус тип 2

Препорачана почетна доза е 10 mg емпаглифлозин еднаш на ден како монотерапија и како дополнителна комбинирана терапија со други лекови за терапија на дијабетес мелитус.

Кај пациентите кои ја поднесуваат дозата од 10 mg емпаглифлозин еднаш на ден, кои имаат $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и кај кои е неопходна дополнителна контрола на гликемијата, дозата може да се зголеми на 25 mg еднаш на ден. Максималната дневна доза изнесува 25 mg (види во продолжеток на текстот и во дел 4.4.).

Срцева инсуфициенција

Препорачана доза е 10 mg емпаглифлозин еднаш на ден.

Хронична бубрежна болест

Препорачана доза е 10mg емпаглифлозин еднаш на ден.

Сите индикации

Кога емпаглифлозин се применува во комбинација со сулфунилуреа или инсулин, може да се даде помала доза на сулфунилуреа или инсулин, како би се намалил ризикот од хипогликемија (види дел 4.5. и 4.8.).

Ако се пропушти доза, дозата треба да се земе веднаш штом пациентот ќе се сети, не смее да се зема двојна доза во тек на истиот ден.

Посебни популации на пациенти

Пациенти со оштетена функција на бубрезите

Поради ограничени искуства, не се препорачува започнување на терапија со лекот емпаглифлозин кај пациенти со $eGFR < 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Кај пациенти со $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, дневната доза на емпаглифлозин е 10 mg.

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2, ефикасноста на лекот емпаглифлозин во намалувањето на концентрацијата на гликоза е намалена кај пациенти со $eGFR < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, а веројатно е отсутна кај пациенти со $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.



Поради тоа, ако eGFR се намали под 45 mL/min/1,73 m², треба да се разгледува за дополнителна терапија за намалување на концентрацијата на гликоза, доколку е потребно (видете делови 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенти со оштетена функција на хепарот

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со оштетена функција на хепарот. Изложеноста на емпаглифлозин е зголемена кај пациенти со тешко оштетена функција на хепарот. Терапевтското искуство кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на хепарот е ограничено поради тоа лекот не се препорачува за употреба кај оваа популација (види дел 5.2.).

Постари пациенти

Не се препорачува прилагодување на дозата според возраста. Кај пациенти на возраст од 75 години и постари, треба да се земе во предвид зголемениот ризик од деплеција на волуменот (види дел 4.4. и 4.8.).

Педијатриска популација

Препорачана почетна доза е 10 mg емпаглифлозин еднаш дневно. Кај пациентите кои добро го поднесуваат емпаглифлозин во доза од 10 mg еднаш дневно и на кои им е потребна дополнителна контрола на гликемијата, дозата може да се зголеми на 25 mg еднаш дневно (види дел 5.1 и 5.2). Нама достапни податоци за деца со eGFR < 60 mL/min/1,73 m² и деца помали од 10 години.

Безбедноста и ефикасноста на емпаглифлозин за терапија на срцева инсуфициенција или хронична бубрежна болест кај деца и помлади од 18 години, се уште не е утврдена. Нема достапни податоци.

Начин на употреба

Таблетата може да се зема со храна или без храна и треба да се проголта цела со вода.

4.3. Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на било која од помошните супстанции наведени во дел 6.1.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Општи напомени

Емпаглифлозин не смее да се применува кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1 (види поднаслов “Кетоацидоза” во дел 4.4).

Кетоацидоза

Случаеви на кетоацидоза која е опасна по живот и може да доведе до смртен исход, биле пријавени кај пациенти со дијабетес мелитус третирани со SGLT2 инхибитори, вклучувајќи емпаглифлозин. Во голем број на случаи, состојбата била атипична со само умерено зголемување на концентрацијата на шеќер во крвта, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е познато дали веројатноста за појава на кетоацидоза е поголема со поголеми дози на емпаглифлозин. Иако е малку веројатно кетоацидоза да се јави кај пациентите кои немаат дијабетес мелитус, пријавени се случаи и кај овие пациенти.

Ризикот од појава на кетоацидоза мора да се земе во предвид во случај на појава на неспецифични симптоми како што се гадење, повраќање, анорексија, абдоминална болка, прекумерна жед, отежнато дишење, конфузија, невообичаен замор или



поспаност. Ако се појават овие симптоми веднаш треба да се потврди дали се работи за кетозацидиза, независно од концентрацијата на глукоза во крвта.

Кај пациенти кај кои постои сомневање за постоење на кетоацидоза или е дијагностицирана кетоацидоза, третманот со емпаглифлозин треба веднаш да се прекине.

Терапијата треба привремено да се прекине кај пациенти кои се хоспитализирани поради голем хируршки зафат или сериозно акутно заболување. Кај тие пациенти се препорачува следење на концентрацијата на кетони. Предност се дава на мерењето на концентрацијата на кетони во крвта, во однос на мерењето на концентрацијата на кетони во урина. Третманот со емпаглифлозин може да се продолжи кога концентрацијата на кетоните ќе се врати на нормални вредности и кога состојбата на пациентот се стабилизира.

Пред започнување на терапијата со емпаглифлозин, треба да се проценат можните предиспонирачки фактори за кетоацидоза во анамнезата на пациентот.

Пациентите кои можеби имаат зголемен ризик за појава на кетоацидоза вклучувајќи ги пациентите со ниска резерва на функцијата на бета-клетките (пр. пациенти со дијабетес тип 2 кои имаат ниска вредност на Ц-пептидите или пациенти со латентен автоимун дијабетес кај возрасни (англ *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) или пациенти со панкреатитис во анамнеза) пациенти со состојби кои доведуваат до ограничен внес на храна или тешки дехидратации, пациенти на кои им е намалена дозата на инсулин и пациенти со зголемени потреби за инсулин поради акутно заболување, хируршка интервенција или злоупотреба на алкохол. SGLT2 инхибиторите треба да се применуваат со посебно внимание кај овие пациенти.

Повторно започнување на терапија со SGLT2 инхибитори кај пациенти со предходна појава на кетоацидоза во тек на лечењето со SGLT2 инхибитори не се препорачува, освен ако не е идентификуван и решен друг и јасен преципитирачки фактор.

Лекот Jardiance не смее да се применува кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1. Податоците од програмата за клинички испитувања кај пациенти со дијабетес мелитус тип 1, покажале зголемена инциденца на кетоацидоза, која по зачестеност била честа, кај пациентите на терапија со емпаглифлозин 10 mg и 25 mg, кога овој лек бил применуван како дополна на инсулин, во споредба со плацебо.

Оштетена функција на бубрезите

Поради ограничени искуства, не се препорачува започнување терапија со емпаглифлозин кај пациенти со $eGFR < 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Кај пациенти со $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, дневна доза на емпаглифлозин е 10 mg (види дел 4.2).

Ефикасноста на емпаглифлозин во намалување на концентрацијата на глукоза зависи од бубрежната функција и е намалена кај пациенти со $eGFR < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ и веројатно отсутна кај пациенти со $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (види делови 4.2, 5.1 и 5.2).

Следење на функцијата на бубрезите

Процена на функцијата на бубрезите, се препорачува на следниот начин.



- Пред започнување на терапијата со емпаглифлозин и периодично во тек на терапијата т.е. барем еднаш годишно (види дел 4.2. 4.8. 5.1. и 5.2.)
- Пред започнување на истовремена терапија со било кој лек кој може негативно да влијае на функцијата на бубрезите.

Ризик од деплеција на волуменот

Базирано на механизмот на дејство на SGLT-2 инхибиторите, осмотската диуреза која ја следи терапевтската гликозурија може да доведе до лесно намалување на крвниот притисок (види дел 5.1.). Затоа е потребно внимание кај пациенти кај кои падот на крвниот притисок предизвикан од емпаглифлозин може да претставува ризик, како што се пациенти со познато кардиоваскуларно заболување, пациенти на антихипертензивна терапија, пациенти со хипотензија во анамнеза или пациенти на возраст од 75 години и постари.

Во случај на состојби кои може да доведат до губење на течности (пр. гастроинтестинални нарушувања), кај пациенти кои примаат емпаглифлозин, се препорачува внимателно следење на статусот на волуменот на течностите (пр. лекарски преглед, мерење на крвниот притисок, лабораториски анализи, вклучувајќи хематокрит) и електролити. Потребно е да се размисли за привремено прекинување на терапијата со емпаглифлозин се додека губитокот на течности не се корегира.

Постари пациенти

Влијанието на емпаглифлозин на излачувањето на глюкозата по уринарен пат е поврзано со осмотската диуреза која може да влијае на состојбата на хидратација. Пациентите на возраст од 75 и постари може да имаат зголемен ризик од деплеција на волуменот. Поголем број од овие пациенти кои се на терапија со емпаглифлозин, имале несакани дејства поврзани со деплеција на волуменот споредено со групата на пациенти кои примале плацебо (види дел 4.8.). Затоа е потребно посебно да се внимава на количината на земена течности во случај на истовремена употреба на лекови кои може да доведат до деплеција на волуменот (пр. диуретици, ACE инхибитори).

Комплицирани инфекции на уринарниот тракт

Кај пациенти на терапија со емпаглифлозин, пријавени се случаи на комплицирани инфекции на уринарниот тракт, вклучително пиелонефритис и уросепса (види дел 4.8.). Кај пациенти со комплицирани инфекции на уринарниот тракт потребно е да се разгледа можноста за привремено прекинување на терапијата со емпаглифлозин.

Некротизирачки фасциитис на перинеумот (Fournier-ова гангрена)

Пријавени се случаи на некротизирачки фасциитис на перинеумот (исто така познато како Fournier-ова гангрена), биле пријавени кај женски и машки пациенти со дијабетес мелитус кои земаат SGLT2 инхибитори. Ова е ретка, но сериозна и потенцијално опасно по живот, несакано дејство кое бара ургентна хируршка интервенција и антибиотски третман.

Пациентите треба да се соватуваат да побараат медицинскиа помош ако почувствуваат комбинација на симптоми на болка, чувствителност, еритем или оток на гениталната регија или перинеумот, со треска или малаксаност. Земете во предвид дека појавата на урогенитална инфекција или абцес на перинеум може да предходат во појавата на некротизирачки фасциитис. Ако постои сомневање за Fournier-овата гангрена, употребата на Jardiance треба да се прекине и да се воведат одовестен третман (вклучително антибиотици и хируршки дебридемент).

Ампутација на долни екстремитети



Во долгорочни клинички студии со други SGLT2 инхибитор, забележано е зголемување на бројот на случаи на ампутација на долните екстремитети (најчесто на палецот на ногата). Не е познато дали овие настани се поврзани со дејството на фармакотерапевтската група на лекови (англ. class effect). Како и кај сите пациенти со дијабетес, важно е да се советуваат пациентите од потребата за рутинска, превентивна нега на стапалата.

Оштетување на хепарот

Во клинички студии пријавени се случаи на оштетување на хепарот во тек на употребата на емпаглифлозин. Причински сооднос помеѓу емпаглифлозин и оштетувањето на хепарот не е утврден.

Зголемен хематокрит

Во тек на терапијата со емпаглифлозин забележано е зголемување на хематокритот (види дел 4.8.).

Хронична бубрежна болест

Пациентите со албуминурија може да имаат повеќе корист од лечењето со емпаглифлозин.

Инфилтративна болест или Такотсубо кардиомиопатија

Пациентите со инфилтративна болест или со Такотсубо кардиомиопатија не се посебно проучувани. Затоа, ефикасноста кај овие пациенти не е утврдена.

Лабораториски испитувања на урината

Пациентите кои го земаат лекот Jardiance, поради неговиот механизам на дејство, ќе имаат позитивен наод на глюкоза во урината.

Интерференција со тестот за одредување на содржината на 1,5 анхидроглуцитол (1,5 AG)

Не се препорачува следење на контролата на гликемијата со помош на тестот за одредување на содржината на 1,5 AG, бидејќи мерењата на 1,5 AG не се соодветни за проценка на контролата на гликемијата кај пациенти кои земаат SGLT2 инхибитори. Се советува примена на други методи за следење на контролата на гликемијата.

Лактоза

Таблетата содржи лактоза. Пациентите со ретко наследно заболување, интолеранција на галактоза, недостаток на лактаза или глюкозно-галактозна малапсорпција, не смеат да го користат овој лек.

Натриум

Една таблета содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg), т.е. практично е без натриум.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Фармакодинамски интеракции

Диуретици

Емпаглифлозин може да допринесе на диуретскиот ефект на тазидите и диуретиците на Хенлеовата петелка, па може да го зголеми ризикот од дехидратација и хипотензија (види дел 4.4.).



Инсулин и инсулински секретагоги

Инсулинот и инсулинските секретагоги, како што е сулфунилуреа може да го зголемат ризикот од хипогликемија. Затоа може да бидат потребни пониски дози на инсулин или инсулински секретагог со цел да се намали ризикот од хипогликемија кога емпаглифлозин се применува во комбинација со овие лекови (види дел 4.2. и 4.8.).

Фармакокинетски интеракции

Дејство на други лекови на емпаглифлозин

In vitro податоците сугерираат дека примарниот пат на метаболизам на емпаглифлозин е глукоронидација со помош на уридин - 5'-дифосфоглукоронозилтрансфераза UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Емпаглифлозин е супстрат на хуманите транспортери за внес (uptake transporter) OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не и за OAT1 и OCT2. Емпаглифлозин е супстрат на Р-гликопротеинот (Р-рр) и протеинот кој предизвикува резистенција на терапијата на туморот на дојка (engl. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Истовремена примена на емпаглифлозин со пробенецид, инхибитор на ензимот UGT и транспортерот OAT3, резултирала со 26%-тно зголемување на максималните концентрации на емпаглифлозин во плазмата (C_{max}) и 53%-тно на зголемување на AUC. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни.

Ефектот на индукција на UGT (на пример. индукција со рифампицин или фенитоин) на емпаглифлозин не е испитан. Не се препорачува истовремено лечење со познати индуктори на ензимот UGT поради потенцијалниот ризик од намалување на ефикасноста на лекот. Ако истовремено мора да се примени индуктор на UGT ензимот, се советува следење на контролата на гликемијата заради проценка на одговорот на лекот Jardiance.

Испитување на интеракцијата со гемфиброзил, *in vitro* инхибитор на транспортерите OAT3 и OATP1B1/1B3, покажала дека C_{max} на емпаглифлозин е зголемена за 15%, а AUC за 59% после истовремена примена. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни.

Инхибицијата на транспортерите OATP1B1/1B3 при истовремена примена на рифампицин имала за последица 75%-тно зголемување на вредноста на C_{max} и 35%-тно зголемување на вредноста на AUC за емпаглифлозин. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни.

Изложеноста на емпаглифлозин била слична со и без истовремена примена на верапамил, кој е инхибитор на Р-рр, што укажува на тоа дека инхибицијата на Р-рр нема клиничко значајно дејство на емпаглифлозин.

Испитувањата на интеракциите сугерираат дека истовремена примена со метформин, глимеирид, пиоглитазон, ситаглиптином, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин, торасемид и хидрохлортиазид немала влијание на фармакокинетиката на емпаглифлозин.

Дејство на емпаглифлозин на други лекови

Емпаглифлозин може да го зголеми излачувањето на литиумот преку бубрезите, па концентracијата на литиум во крвта може да бидат намалени. Потребно е почесто следење на концентracијата на литиум во серумот, после започнување на терапија со



емпаглифлозин како и после промена на дозата. Потребно е пациентите да се упатат кај лекарот кој им препишал литиум, за да ја следат концентрацијата на литиум во серумот.

Согласно *in vitro* испитувањата емпаглифлозин не го инхибира, инактивира или индуцира изоензимот CYP450. Емпаглифлозин не го инхибира UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Поради интеракциите помеѓу лековите, кои ги вклучуваат главните изоензими CYP450 или UGT со емпаглифлозин и истовремено применетите супстарты на овие ензими, не се сметаат за веројатни.

Емпаглифлозин не го инхибира P-гр во терапевтски дози. На основа на *in vitro* испитувањата не е веројатно дека емпаглифлозин предизвикува интеракции со активни супстанции кои се P-гр супстрати. Истовремена примена на дигоксин, супстрат на P-гр, со емпаглифлозин довела до 6%-тно зголемување на вредностите на AUC и 14%-тно зголемување на вредностите на C_{max} за дигоксин. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни.

Емпаглифлозин не врши *in vitro* инхибиција на хуманите транспортери за внес како што се OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 при клинички значајни концентрации во плазмата, и поради тоа интеракциите помеѓу лековите со супстратите на овие транспортери за внес не се сметаат за веројатни.

Студиите за интеракции кај здрави доброволци сугерираат дека емпаглифлозин нема клинички значајно дејство на фармакокинетиката на метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, симвастатин, варфарин, рамиприл, дигоксин, диуретици и орални контрацептиви.

Педијатриска популација

Испитувањата за интеракции се спроведени само кај возрасни.

4.6. Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Нема податоци за примена на емпаглифлозин кај бремени жени. Студиите кај животни покажале дека емпаглифлозин ја поминува плацентата во тек на доцна бременост во многу ограничена количина, но не укажува на директни или индиректни штетни дејства на раниот ембрионален развој. Меѓутоа, студиите на животни покажале несакани дејства на постнаталниот развој (види дел 5.3.). Како мерка на претпазливост, се препорачува избегнување на употребата на лекот Jardiance во тек на бременост.

Доење

Не се достапни податоци за излачување на лекот емпаглифлозин во мајчиното млеко кај луѓето. Достапните токсиколошки податоци добиени од испитувањата кај животни покажале дека емпаглифлозин се излачува во млекото. Не може да се исклучи ризик за новороденчето/доенчето. Лекот Jardiance не треба да се употребува за време на доење.

Фертилитет

Не се правени студии во врска со дејството на лекот Jardiance на фертилитетот кај луѓе. Студиите на животни не укажуваат на директни или индиректни штетни дејства на фертилитетот (види дел 5.3.).



4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Лекот Jardiance има занемарливо влијание на способноста за возење и ракување со машини. Потребно е пациентите да се советуваат да бидат претпазливи како би избегнале хипогликемија во тек на возење или ракување со машини, посебно ако лекот Jardiance се зема во комбинација со сулфунилуреа и /или инсулин.

4.8. Несакани дејства

Збирен безбедносен профил

Дијабетес мелитус тип 2

Вкупно 15582 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 биле вклучени во клиничките студии за испитување на безбедноста на емпаглифлозин од кои 10004 пациенти земале емпаглифлозин било во форма на монотерапија или во комбинација со метформин, сулфунилуреа, пиоглитазон, инхибитори на ензимот DPP-4 или инсулин.

Во 6 плацебо контролирани студии, во траење од 18 до 24 седмици, биле вклучени 3534 пациент од кои 1183 земале плацебо, а 2351 емпаглифлозин. Вкупната зачестеност на несакани дејства кај пациентите на терапија на емпаглифлозин била слична како во групата која применувала плацебо. Кога емпаглифлозин се употребувал со сулфунилуреа или со инсулин, нејчесто пријавено несакнао дејство било хипогликемија (види опис на одобрени несакани дејства).

Срцева инсуфициенција

Во EMPEROR испитувањата биле вклучени пациенти со срцева инсуфициенција и намалена ејекциона фракција, (N=3726) или зачувана ејекциона фракција (N=5985), кои примале 10 mg емпаглифлозин или плацебо. Приближно половина од пациентите имале дијабетес мелитус тип 2. Нејчесто несакано дејство во обединетите испитувања EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, било деплеција на волуменот (емпаглифлозин 10 mg: 11,4%, плацебо: 9,7%).

Хронична бубрежна болест

Во студијата EMPA KIDNEY биле вклучени пациенти со хронична бубрежна болест (N = 6609) кои примиле 10 mg емпаглифлозин или плацебо. Околу 44% од пациентите имале дијабетес мелитус тип 2. Најчестите несакани дејства во испитувањето EMPA-KIDNEY биле гихт (емпаглифлозин 7,0% во однос на плацебо 8,0%) и акутно оштетување на бубрезите (емпаглифлозин 2,8% во однос на плацебо 3,5%), кои биле често забележани кај пациенти кои примале плацебо.

Вкупниот безбедносен профил на емпаглифлозин воглавно бил доследен во испитуваните индикации.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства, по класи на органски системи и пропорачаните термини на MedDRA, пријавени кај пациенти кои земале емпаглифлозин во плацебо контролирани студии, се прикажани во табелата во продолжеток на текстот (Табела 1).

Несаканите дејства се наведени според апсолутната зачестеност. Честотата е дефинирана како: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$ или многу ретко ($<1/10000$) и непозната честота (не може да се процени на основа на достапните податоци).



Табела 1: Табеларен приказ на несакани дејства (според MedDRA), кои се пријавени во тек на плацебо контролираните студии и после ставање на лекот во промет

Класа на органски системи	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Многу ретко
Инфекции и инфестации		Вагинална монилијаза, вулвовагинитис, баланитис и други генитални инфекции ^a Инфекција на уринарниот тракт (вклучително пиелонефритис и уросепса) ^a		Некротизирачки фасциитис на перинеум (Fournier-ова гангрена)*	
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија (во тек на терапија со сулфунилуреа или инсулин) ^a	Жед	Кетоацидоза*		
Гастроинтестинални нарушувања		Констипација			
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Пруритис (генерализиран) Осип	Уртикарија Ангиедем		
Васкуларни нарушувања	Деплеција на волуменот ^a				
Бубрежни нарушувања и нарушувања на уринарниот систем		Зголемено мокрење ^a	Дисурија		Тубулоинтерстицијелен нефритис
Испитувања		Зголемена концентрација на липидите во серумот ^a	Зголемена концентрација на креатинин во крвта / Намалување на брзината на гломеруларна филтрација ^a Зголемена вредност на хематокритот ^a		

^a за дополнителни информации види во доленаведените делови

* види дел 4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Опис на селектирани несакани дејства

Хипогликемија

Зачестеноста на хипогликемијата зависи од основната терапија во одредени студии и била слична во групите кои земале емплаглифозин и плацебо како монотерапија, како



дополнување на терапијата со метформин, како дополнување на пиоглитазон со или без метформин, како дополнување на линаглиптин и метформин и како додаток на стандардната терапија и за комбинација на емпаглифлозин со метформин и кај преходно нелечени пациенти споредено со оние кои земале комбинација на емпаглифлозин и метформин како индивидуални компоненти.

Зголемена зачестеност е забележана кога лекот е употребен како дополнување на метформин и сулфунилуреа (емпаглифлозин 10 mg: 16.1%, емпаглифлозин 25 mg: 11.5%, плацебо: 8.4%) и како дополнување на базален инсулин со или без метформин и со или без сулфунилуреа (емпаглифлозин 10 mg: 19.5%, емпаглифлозин 25 mg: 28.4%, плацебо: 20.6% во тек на полетните 18 седмици од терапијата, кога дозата на инсулин не можела да се прилагоди; емпаглифлозин 10 mg и 25 mg: 36.1%, плацебо 35.3% во тек на 78-седмична студија), како дополнување на дневната примена на инсулин, кој се зема повеќе пати на ден со или без метформин (емпаглифлозин 10 mg: 39.8%, емпаглифлозин 25 mg: 41.3%, плацебо: 37.2% во тек на почетната 18-неделна терапија кога не било можно прилагодувањето на инсулин; емпаглифлозин 10 mg: 51.1%, емпаглифлозин 25 mg: 57.7%, плацебо: 58% во тек на 52-неделната студија).

Во EMPEROR испитувањата на срцевата инсуфициенција во забележана е слична честота на хипогликемија, кога лекот се применува како дополнителна терапија со сулфониуреа или инсулин (емпаглифлозин 10 mg: 6.5%, плацебо: 6.7%).

Тешка хипогликемија (состојби кои бараат помош)

Не е забележано зголемување на бројот на епизоди на тешка хипогликемија во групите кои земале емпаглифлозин, во однос на плацебо како монотерапија, како дополнување на метформин, како дополнување на метформин и сулфониуреа, како дополнување на пиоглитазон со или без метформин, како дополнување на линаглиптин и метформин, како додаток на стандардната терапија и кај преходно нелечени пациенти споредено со оние кои земале комбинација на емпаглифлозин и метформин како поедипачни компоненти. Зголемена зачестеност е забележана кога лекот се употребува како дополнување на базален инсулин со или без метформин и со или без сулфунилуреа (емпаглифлозин 10 mg: 0%, емпаглифлозин 25 mg: 1.3%, плацебо: 0% во тек на почетните 18 седмици од терапијата кога не било можно прилагодување на инсулинот; емпаглифлозин 10 mg: 0%, емпаглифлозин 25 mg: 1.3%, плацебо 0% во тек на 78-седмични студии), како дополнување на дневната терапија со инсулин кој се зема повеќе пати на ден, со или без метформин (емпаглифлозин 10 mg: 0.5% емпаглифлозин 25 mg: 0.5% плацебо: 0.5% во тек на почетната 18-неделна терапија кога инсулинот не можел да се прилагоди; емпаглифлозин 10 mg: 1.6%, емпаглифлозин 25 mg: 0.5%, плацебо 1.6% , во тек на 52- неделната студија).

Во EMPEROR испитувањата на срцевата инсуфициенција тешка хипогликемија е забележана со слична зачестеност кај пациенти со дијабетес мелитус, кога земале емпаглифлозин и плацебо како дополнителна терапија, со сулфониуреа или инсулин (емпаглифлозин 10 mg: 2.2%, плацебо: 1.9%).

Вагинална монилијаза, вулвовагинитис, баланитис и други генитални инфекции

Вагинална монилијаза, вулвовагинитис, баланитис и други генитални инфекции биле почесто пријавувани кај пациенти на терапија на емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 4.0%, емпаглифлозин 25 mg: 3.9%) во однос на групата која земала плацебо (1.0%). Овие инфекции биле почесто пријавувани кај жени кои земале емпаглифлозин во однос на групата која земала плацебо, додека разликите во зачестеноста кај мажи биле помалку изразени. Инфекциите на гениталниот тракт биле од лесен или умерен интензитет.



Во EMPEROR испитувањата на срцевата инсуфициенција честотата на овие инфекции била поизразена кај пациентите со дијабетес мелитус (емпаглифлозин 10 mg: 2,3%, плацебо: 0,8%) отколку кај пациентите без дијабетес мелитус (емпаглифлозин 10 mg: 1,7%, плацебо: 0,7%) кога биле на терапија со емпаглифлозин во споредба со плацебо.

Зголемено мокрење

Зголемено мокрење (вклучувајќи ги предходно дефинираните поими: полакиурија, полиурија и ноктурија) биле почесто забележани кај пациенти на терапија на емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 3.5%, емпаглифлозин 25 mg: 3.3%) споредени со групите кои земале плацебо (1.4%). Зголеменото мокрење било воглавно со лесен до умерен интензитет. Зачестеноста на пријавување на ноктурија била слична за плацебо и емпаглифлозин (<1%).

Во EMPEROR испитувањата на срцевата инсуфициенција зголемено мокрење е забележано со слична честота кај пациентите кои биле на терапија со емпаглифлозин и плацебо (емпаглифлозин 10 mg: 0,9%, плацебо: 0,5%).

Инфекција на уринарниот тракт

Вкупната зачестеност за инфекција на уринарниот тракт која е пријавена како несакано дејство била слична кај пациентите на терапија на емпаглифлозин 25 mg во однос на плацебо (7.0% и 7.2%), и поголема кај пациенти кои земале емпаглифлозин 10 mg (8.8%). Слично како за плацебо кај пациенти кои земале емпаглифлозин, инфекциите на уринарниот систем биле почесто пријавувани кај оние со анамнеза на хронични или рекурентни инфекции на уринарниот тракт. Интензитетот (лесен, умерен, јак) на инфекцијата на уринарниот тракт бил сличен кај пациентите на терапија на емпаглифлозин во однос на плацебо. Инфекцијата на уринарниот тракт била почесто пријавувана кај жени кои земале емпаглифлозин во однос на групата која земала плацебо, додека кај мажи немало разлики.

Деплеција на волуменот

Вкупната зачестеност на деплеција на волуменот (вклучувајќи предходно дефинирани поими: намален крвен притисок (амбулантно измерен), низок систолен крвен притисок, дехидратација, хипотензија, хиповолемија, ортостатска хипотензија и синкопа), била слична кај пациенти на терапија на емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 0.6%, емпаглифлозин 25 mg: 0.4%) во однос на плацебо (0,3%). Зачестеноста на случаите на деплеција на волуменот била зголемена кај пациенти на возраст од 75 години и постари, кои земале 10 mg (2,3%) или 25 mg (4,3%), во споредба со плацебо (2,1%).

Зголемена концентрација на крватинин во крвта /Намалена брзина на гломеруларна филтрација

Збирната фреквенција на пациенти со зголемена концентрација на крватинин во крвта и намалена брзина на гломеруларна филтрација биле слични помеѓу емпаглифлозин и плацебо (зголемена концентрација на крватинин во крвта емпаглифлозин 10 mg: 0,6%, емпаглифлозин 25 mg: 0,1%, плацебо 0,5%, намалена брзина на гломеруларна филтрација емпаглифлозин 10 mg: 0,1%, емпаглифлозин 25 mg: 0% плацебо 0,3%). Иницијалното зголемување на креатинин и иницијалното намалување на проценетата гломеруларна филтрација кај пациенти третирани со емпаглифлозин биле генерално транзиторни во тек на континуиран третман или реверзирани после прекинување на третманот.

Конзистентно, пациенти на терапија со емпаглифлозин во студијата EMPA REG OUTCOME, имале почетно намалување на вредностите на eGFR (средна вредност: 3 mL/min/1,73 m²).



После тоа вредноста на eGFR се одржала во тек на континуирана терапија. Средната вредност eGFR се вратила на почетокот после прекинување на терапијата, што укажува на тоа дека акутните хемодинамски промени може да имаат улога во овие промени на функцијата на бубрезите. Таа појава е забележана во испитувањата EMPEROR кај срцева инсуфициенција и во испитувањата EMPA-KIDNEY.

Зголемени вредности на липиди во серумот

Средните вредности на процентуалните зголемувања на почетните вредности за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg во однос на плацебо биле: вкупен холестерол 4,9% и 5,7% наспроти 3,5%; HDL холестерол 3,3% и 3,6% наспроти 0,4%; LDL холестерол 9,5% и 10,0% наспроти 7,5%; триглицериди 9,2% и 9,9% наспроти 10,5%.

Зголемена вредност на хематокритот

Средните вредности на промените на почетните вредности на хематокритот биле 3,4% и 3,6% за емпаглифлозин 10 mg и емпаглифлозин 25 mg, во споредба со 0,1% за плацебо. Во испитувањето EMPA-REG OUTCOME, вредностите на хематокритот се вратиле кон почетните вредности после периодот на следење од 30 дена по прекинување на терапијата.

Педијатриска популација

Во DINAMO испитувањето лечени се 157 деца на возраст од 10 години и постари со дијабетес мелитус тип 2, при што 52 пациенти замале емпаглифлозин, 52 линаглиптин, а 53 плацебо (види дел 5.1).

Во тек на плацебо контролираната фаза, најчеста несакана реакција била хипогликемија, чија вкупна стапка била поголема кај пациентите во обединетата група која примала емпаглифлозин во споредба со плацебо (емпаглифлозин 10 mg и 25 mg, обединети податоци: 23,1 %, плацебо: 9,4 %). Ниеден од тие настани не бил сериозен ниту барал помош.

Безбедносниот профил кај дацата бил сличен на безбедносниот профил кај возрасните со дијабетес мелитус тип 2.

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Симптоми

Во контролираните клинички студии, поединачна доза до 800 mg емпаглифлозин кај здрави доброволци и повеќекратна дневна доза од 100 mg емпаглифлозин кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 не покажале токсичност. Емпаглифлозин го зголемува излучувањето на глукозата по уринарен пат доведувајќи до зголемување на волуменот на урина.

Забележаното зголемување на волуменот на урина не било дозно-зависно и не е клинички значајно. Не постојат искуства кај луѓе со дози поголеми од 800 mg.



Терапија

Во случај на предозирање потребно е да се започне со терапија која е во согласност со клиничкиот статус на пациентот. Елиминацијата на емпаглифлозин со хемодијализа не е испитан.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Лекови кои се употребуваат за дијабетес (антидијабетици), инхибитори на натриум-глюкозниот котранспортер 2(SGLT2)

АТС код: A10BK03

Механизам на дејство

Емпаглифлозин е реверзибилен, високо потентен (IC_{50} изнесува 1,3 nmol) и селективен конкуритивен инхибитор на натриум-глюкозниот котранспортер 2 (SGLT2).

Емпаглифлозин не ги инхибира другите транспортери на глюкоза, кои се важни за транспорт на глюкоза во периферните ткива и 5000 пати е поселективен за SGLT2 во однос на SGLT1, кој е главен транспортер одговорен за ресорпција на глюкоза во цревата. SGLT2 е високо експримиран во бубрезите, додека експресијата во другите ткива е многу ниска или недостасува. Како главен транспортер одговорен е за реасорпција на глюкоза од гломеруларниот филтрат во циркулацијата. Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хипергликемија, се филтрира и реасорбира поголема количина на глюкоза.

Емпаглифлозин ја подобрува контролата на гликемија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 така што ја намалува реасорпцијата на глюкозата во бубрезите. Количината на глюкоза која бубрегот ја елиминира со помош на тој глукуретски механизам зависи од концентрацијата на глюкоза во крвта и GFR. Инхибицијата на транспортерот SGLT2 кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хипергликемија доведува до излачување на вишокот на глюкоза во урината. Дополнително, започнување на терапија со емпаглифлозин го зголемува излачувањето на натриум што доведува до осмотска диуреза и намален интраваскуларен волумен.

Кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 излачувањето на глюкозата по уринарен пат се зголемило непосредно после првата доза на емпаглифлозин и било стабилно во тек на 24-часовен интервал на дозирање. Зголемено излачување на глюкоза по уринарен пат се одржувало до крај на 4-седмичниот период на терапијата изнесувајќи во просек приближно 78 g/ден. Зголеменото излачување на глюкоза по уринарен пат резултирало со последователно моментално намалување на концентрацијата на глюкоза во плазмата кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

Емпаглифлозин ја намалува концентрацијата на глюкоза на гладно и после јадење. Механизмот на дејство на емпаглифлозин не зависи од функцијата на бета-клетките и инсулинскиот пат, а тоа придонесува за низок ризик од хипогликемија. Воочено е подобрување на сурогат маркерите на функцијата на бета-клетките вклучувајќи НОМА- β (од англ. Homeostasis Model Assessment β). Дополнително излачувањето на глюкозата по уринарен пат доведува до губење на калории што е поврзано со губење на телесна маса и намалување на телесната тежина.



Гликозуријата, која е забележана кај употреба на емпаглифлозин, била проследена со диуреза, која може да доведе до постојано и умерено намалување на крвниот притисок.

Емпаглифлозин ја намалува реапсорпцијата на натриум и ја зголемува количината на натриум која доспева во дисталната тубула. Ова може да влијае на неколку физиолошки функции, вклучувајќи помеѓу другото, зголемување на тубулогломероларната повратна спрега и намалување на интрагломеруларниот притисок, намалување на предходното (pre-load) и следното (after-load) оптеретување на срцето и намалување на симпатичката активност и намалување на стресот на левиот вентрикуларен сид што е покажано со ниски вредности на NT proBNP и кои мошат да имаат корисни ефекти на срцево ремоделирање, притисоците на полнење и дијастолната функција, како и на зачувување на структурата и функцијата на бубрегот. Други ефекти како што се зголемен хематокрит, намалена телесна тежина и крвен притисок, може дополнително да придонесат за корисни ефекти на ниво на срце и бубрези.

Клиничка ефикасност и безбедност

Дијабетес мелитус тип 2

Подобрувањето на контролата на гликемијата и намалувањето на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет се интегрален дел од терапијата на дијабетес мелитус тип 2.

Гликемиската ефикасност и кардиоваскуларните исходи биле оценувани кај вкупно 14663 пациенти со дијабетес мелитус тип 2 кои земале терапија во 12 двојно слепи плацебо и активно контролирани клинички студии од кои 9295 земале емпаглифлозин (емпаглифлозин 10 mg: 4165 пациент; емпаглифлозин 25 mg: 5130 пациенти).

Терапијата во петте студии траела 24 седмици; со продолжување на овие и другите студии пациентите биле изложени на емпаглифлозин до 102 седмици.

Терапијата со емпаглифлозин во форма на монотерапија и во комбинација со метформин, пиоглитазон, сулфунилуреа, инхибитори на ензимот DPP-4 и инсулин довело до клинички значајно подобрување -HbA1c и глукозата во плазмата на гладно (FPG), намалување на телесната тежина, како и на систолниот и дијастолниот крвен притисок. Примената на емпаглифлозин 25 mg резултирала со поголем број на пациенти кои ги постигнале целните вредности на HbA1c пониско од 7% и помал број на пациенти на кои им била потребна дополнителна терапија во цел постигнување на задоволувачка гликемија (glycaemic rescue), споредено со примена на емпаглифлозин со 10 mg и плацебо. Поголем почетен HbA1c бил поврзан со поголемо намалување на HbA1c. Дополнително, емпаглифлозин, како додаток на стандардната терапија, го намалил кардиоваскуларниот морталитет кај пациентите со дијабетес мелитус тип 2 и пациенти со дијагностицирано кардиоваскуларно заболување.

Монотерапија

Ефикасноста и безбедноста при монотерапија со емпаглифлозин е проценувана во двојно слепа, плацебо и активно контролирана студија во траење од 24 седмици кај предходно нелечени пациенти. Терапијата со емпаглифлозин довела до статистички значајно ($p < 0,0001$) намалување на HbA1c споредено со плацебо (Табела 2) и клинички значајно намалување на FPG.

Во предходно одредена анализа на пациенти ($N=201$), со почетно HbA1c $\geq 8,5\%$, терапијата резултирала со намалување на HbA1c во однос на почетната вредност во



износ од -1,44% за емпаглифлозин 10 mg, -1,43% за емпаглифлозин 25 mg, -1,04% за ситаглиптин и зголемување од 0,01% за плацебо.

Во двојно слепо, плацебо контролирано продолжување на оваа студија, намалените вредност на HbA1c, телесната тежина и крвниот притисок биле одржани до 76 седмица.

Табела 2: Резултати од ефикасноста во плацебо контролирани студии при примена на емпаглифлозин како монотерапија во траење од 24 седмици^a.

	Плацебо	Jardiance		Ситаглиптин
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Почетна вредност (средна)	7,91	7,87	7,86	7,85
Промена во однос на почетната вредност ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Разлика во однос на плацебо 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
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7%, со почетно HbA1c ≥7%²				
N	228	224	224	223
Телесна тежина (kg)				
Почетна вредност (средна)	78,23	78,35	77,80	79,31
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Разлика во однос на плацебо 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
Систолен крвен притисок (mmHg)⁴				
Почетна вредност (средна)	130,4	133,0	129,9	132,5
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Целосен збир на анализи (Англ. Full analysis set, FAS) со примена на „последно пренесено забележување“ (Англ. Last observation carried forward, LOCF) пред примена на терапија за брзо постигнување на задоволувачка гликемија (glycaemic rescue)

¹ Средна вредност прилагодена за почетната вредност

² Статистичката релевантност не е проценувана поради накнадно направениот тест како потврда

³ 95% CI

⁴ LOCF, цензурирани вредности после терапија за брзо постигнување на задоволувачки крвен притисок (antihypertensive rescue)

*p-вредност <0,0001

Комбинирана терапија

Емпаглифлозин како дополнување на метформин, сулфонилуреа и пиоглитазон
Емпаглифлозин како дополнување на метформин, метформин и сулфонилуреа или пиоглитазон со или без метформин резултирало со статистички значајно (p<0,0001) намалени вредности на HbA1c и намалување на телесната тежина споредено со плацебо (Табела 3). Ова дополнително резултирало со клинички значајно намалување на вредностите на FPG, систолниот и дијастолниот крвен притисок споредено со плацебо.



Во двојно слепо и плацебо контролирано продолжување на овие студии, намалувањето на вредностите на HbA1c, телесната маса и крвниот притисок било одржано до 76 седмица.

Табела 3: Резултати од ефикасноста - 24-Седмична Плацебо Контролирана Студија^a

Дополнување на терапијата со метформин			
	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Почетна вредност (средна)	7,90	7,94	7,86
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7%, со почетно HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Телесна маса (kg)			
Почетна вредност (средна)	79,73	81,59	82,21
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Систолен крвен притисок (mmHg)²			
Почетна вредност (средна)	128,6	129,6	130,0
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Дополнување на терапијата со метформин и сулфунилуреа			
	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Почетна вредност (средна)	8,15	8,07	8,10
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7%, со почетно HbA1c ≥7%²	9,3	26,3	
N	225	225	216
Телесна маса (kg)			
Почетна вредност (средна)	76,23	77,08	77,50
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Систолен крвен притисок (mmHg)²			



Почетна вредност (средна)	128,8	128,7	129,3
Промена во однос на почетната вредност ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Дополнување на терапијата со пиоглитазон +/- метформин			
	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Почетна вредност (средна)	8,16	8,07	8,06
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7%, со почетно HbA1c ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Телесна маса (kg)			
Почетна вредност (средна)	78,1	77,97	78,93
Промена во однос на почетната вредност ¹	0,34	-1,62	-1,47
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Систолен крвен притисок (mmHg)³			
Почетна вредност (средна)	125,7	126,5	126
Промена во однос на почетната вредност ¹	0,7	-3,1	-4,0
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

Целосен збир на анализи (FAS) со примена на „последно пренесено забележување“ (LOCF) пред примена на терапија за брзо постигнување на задоволувачка гликемија (eng. glycaemic rescue)

¹ Средна вредност прилагодена за почетната вредност

² Статистичката релевантност не е проценувана поради накнадно направениот тест како потврда

³ 95% CI

⁴ LOCF, цензурирани вредности после терапија за брзо постигнување на задоволувачки крвен притисок (antihypertensive rescue)

*p-вредост <0,0001

Во комбинација со метформин кај пациенти кои предходно не биле лечени

Спроведена е студија со факторски дизајн во траење од 24 седмици е со цел оценување на ефикасноста и безбедноста на емпаглифлозин кај пациенти кои предходно не биле лечени. Терапијата со лекот емпаглифлозин во комбинација со метформин (5 mg и 500 mg; 5 mg и 1000 mg; 12,5 mg и 500 mg; т.е. 12,5 mg и 1000 mg применувани два пати на ден) довела до статистички значајно подобрување на вредностите на HbA1c (Табела 4) и довела до поголема редукција на вредностите на FPG (споредено со поединачните компоненти) и телесна маса (споредено со метформин).

Табела 4 : Резултати од ефикасноста во 24. седмица за емпаглифлозин во комбинација со метформин споредено со поединачните компоненти

	Емпаглифлозин 10 mg ^b	Емпаглифлозин 25 mg ^b	Метформин ^c
--	----------------------------------	----------------------------------	------------------------



	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Без Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Без Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Почетна вредност (средна)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Промена во однос на почетната вредност ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Споредба во однос на емпа (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)			
Споредба во однос на 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 = метформин; емпа = емпаглифлозин

¹ средна вредност прилагодена за почетната вредност

^a Анализите се спроведени на целиот збир за анализи (engl. *Full analysis set*, FAS) со помош на пристапот на обсервирани случаи (engl. *observed cases*, OC)

^b Се дава во две еднакво поделени дози на ден кога се дава со метформин

^c Се дава во две еднакво поделени дози на ден

*p<0,0062 за HbA1c

Емпаглифлозин кај пациенти кај кои не е постигната адекватна контрола на гликемијата со примена на метформин и линаглиптин

Кај пациентите кај кои не е постигната адекватна контрола на гликемијата со примена на метформин и линаглиптин 5 mg, терапијата со емпаглифлозин 10 mg или 25 mg довела до статистички значително намалување на HbA1c (p<0.0001) и намалување на телесната маса споредено со плацебо (Табела 5. Дополнително, терапијата довела до клинички значајно намалување на FPG, систолниот и дијастолниот крвен притисок, споредено со плацебо.



Табела 5: Резултати за ефикасноста после 24 неделна плацебо контролирана студија кај пациенти кај кои не е постигната адекватна контрола на гликемијата со примена на метформин и линаглиптин 5 mg.

Дополнување на терапијата со метформин и линаглиптин 5 mg			
	Плацебо ⁵	Емпаглифлозин ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Почетна вредност (средна)	7.96	7.97	7.97
Промена во однос на почетната вредност ¹	0.14	-0.65	-0.56
Разлика во однос на плацебо ¹ (95% CI)		-0.79* (-1.02, -0.55)	-0.70* (-0.93, -0.46)
N	100	100	107
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7% со почетно HbA1c ≥7%²	17.0	37.0	32.7
N	106	109	110
Телесна маса (kg)³			
Почетна вредност (средна)	82.3	88.4	84.4
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0.3	-3.1	-2.5
Разлика во однос на плацебо ¹ (95% CI)		-2.8* (-3.5, -2.1)	-2.2* (-2.9, -1.5)
N	106	109	110
Систолен крвен притисок (mmHg)⁴			
Почетна вредност (средна)	130.1	130.4	131.0
Промена во однос на почетната вредност ¹	-1.7	-3.0	-4.3
Разлика во однос на плацебо ¹ (95% CI)		-1.3 (-4.2, 1.7)	-2.6 (-5.5, 0.4)

¹ Средна вредност прилагодена за почетна вредност

² Статистичката значајност не е оценувана; не е дел од секвенцијалната тест процедура за секундарните параметри на следење

³ Моделите на мешовити ефекти за повторни мерења (MMRM модел engl. mixed effects models for repeated measurements) на целиот збир за анализа (FAS) со помош на пристапот на забележани случаи (OC), ги вклучувале почетната вредност HbA1c, почетниот eGFR (MDRD engl. Modification of Diet in Renal Disease), географското подрачје, посетата, терапијата и терапијата земајќи ги во предвид интеракциите во тек на посетите (engl. treatment by visit interaction). За телесна маса вклучена е почетната вредност.

⁴ MMRM модел ги вклучувал почетните вредности на систолен крвен притисок и почетната вредност HbA1c како линеарна(е) коваријанта(е), а почетната вредност eGFR, географското подрачје, терапијата, посетата и посетата (engl. visit by treatment interaction) земајќи ги во предвид интеракциите во тек на посетите како фиксни ефекти.

⁵ Пациенти рандомизирани во плацебо групата која земала плацебо и линаглиптин 5 mg со метформин како основна терапија

⁶ Пациенти рандомизирани во групата емпаглифлозин 10 mg или 25 mg која земала емпаглифлозин 10 mg или 25 mg и линаглиптин 5 mg со метформин како основна терапија.

* p-вредност <0.0001

Во предходно дефинираната подгрупа на пациенти со почетна вредност HbA1c каја е еднаква од 8.5% намалување на почетните вредности HbA1c било -1.3% со емпаглифлозин 10 mg и 25 mg во 24. недели (p<0.0001) споредено со плацебо.



Податоци од 24-месечна терапија со емпаглифлозин како дополнување на терапијата со метформин споредено со глимепиридом

Во студиите во кои се споредувале ефикасноста и безбедноста на емпаглифлозин 25 mg во однос на глимепирид (до 4 mg на ден), кај пациенти кај кои не е постигната адекватна контрола на гликемијата со метформин како монотерапија, терапијата со емпаглифлозин на дневна база довела до супериорно намалување на вредностите на HbA1c (Табела 6) и клинички значајно намалување на вредностите на FPG споредено со глимепиридом. Терапијата со емпаглифлозин на дневна база довела до статистички значајно намалување на телесната маса, систолниот и дијастолниот крвен притисок, како и статистички значаен помал процент на пациенти со хипогликемиски настани споредено со глимепирид (2,5% за емпаглифлозин, 24,2% за глимепирид, $p < 0,0001$).

Табела 6: резултати од ефикасноста во 104 седмица во активно контролирани студии во кои се споредува емпаглифлозин во однос на глимепирид како дополнување на терапијата со метформин^a

	Емпаглифлозин 25 mg	Глимепирид ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Почетна вредност (средна)	7,92	7,92
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,66	-0,55
Разлика во однос на глимепирид ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7%, со почетно HbA1c $\geq 7\%$²	33,6	30,9
N	765	780
Телесна маса (kg)		
Почетна вредност (средна)	82,52	83,03
Промена во однос на почетната вредност ¹	-3,12	1,34
Разлика во однос на глимепирид ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Систолен крвен притисок (mmHg)²		
Почетна вредност (средна)	133,4	133,5
Промена во однос на почетната вредност ¹	-3,1	2,5
Разлика во однос на глимепирид ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Целосен збир на анализи (Full analysis set, FAS) со примена на „последно пренесено забележување“ (LOCF) пред примена на терапија за брзо постигнување на задоволувачка гликемија (eng. glycaemic rescue)

^b До 4 mg глимепирид

¹ Средна вредност прилагодена за почетната вредност

² LOCF, цензурирани вредности после терапија за брзо постигнување на задоволувачки крвен притисок (antihypertensive rescue)

*p- вредност <0,0001 за неинфериорност и p-вредност = 0,0153 за супериорност

** p-вредност <0,0001

Дополнување на терапијата со инсулин



Емпаглифлозин како дополнување на терапијата со инсулин, кога инсулин се применува повеќе пати на ден

Ефикасноста и безбедноста на емпаглифлозин како дополнување на терапијата со инсулин, кој се применува повеќе пати на ден, со или без истовремената терапија со метформин е проценувана во двојно слепа, плацебо контролирана студија во траење од 52 седмици. Во тек на почетните 18 седмици и последните 12 седмици дозата на инсулин била константна, но помеѓу 19. и 40. седмица се прилагодувала со цел да се постигне концентрација на глукоза $<100 \text{ mg/dL}$ [$5,5 \text{ mmol/L}$] на гладно и концентрација на глукоза $<140 \text{ mg/dL}$ [$7,8 \text{ mmol/L}$] постпрандијално.

Во 18. седмица емпаглифлозин покажал статистички значајно подобрување на вредностите на HbA1c споредено со плацебо (Табела 7).

Во 52. седмица од терапијата со емпаглифлозин дошло до статистички значајно намалување на HbA1c и намалување на дозата на инсулин споредено со плацебо и намалување на вредностите на FPG, како и на телесната маса.

Табела 7: Резултати од ефикасноста во 18. и 52. седмица во плацебо контролирана студија на емпаглифлозин со повеќекратни дневни дози на инсулин, со или без метформин

	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) во 18. седмица			
Почетна вредност (средна)	8,33	8,39	8,29
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) во 52. седмица²			
Почетна вредност (средна)	8,25	8,40	8,37
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c $<7\%$, со почетно HbA1c $\geq 7\%$ во 52. седмица			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Доза на инсулин (IU/ден) во 52. седмица²			
Почетна вредност (средна)	89,94	88,57	90,38
Промена во однос на почетната вредност ¹	10,16	1,33	-1,06
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69, -2,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Телесна маса (kg) во 52. седмица²			



Почетна вредност (средна)	96,34	96,47	95,37
Промена во однос на почетната вредност ¹	0,44	-1,95	-2,04
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Средна вредност прилагодена за почетната вредност

² Седмица 19-40: режим на терапија насочен кон целта (eng. *treat-to-target*) за прилагодување на дозата на инсулин како би се постигнале предходно дефинираните целни вредности на глукоза во крвта (<100 mg/dL (5,5 mmol/L), на гладно <140 mg/dL (7,8 mmol/L) постпрандијално)

* p-вредност < 0,0001

** p-вредност = 0,0003

*** p-вредност = 0,0005

p-вредност = 0,0040

Емпаглифлозин како дополнување на терапијата со базален инсулин

Ефикасноста и безбедноста на емпаглифлозин како дополнување на терапијата со базален инсулин, со или без метформин и/или сулфунилуреа е проценувана во двојно слепа, плацебо контролирана студија во траење од 78 седмици. Во тек на почетните 18 седмици дозата на инсулин била стабилна, но се прилагодувала со цел постигнување FPG <110 mg/dL во следните 60 седмици.

Во тек на 18 седмица емпаглифлозин постигнал статистички значајно подобрување HbA1c (Табела 8).

Во 78. седмица емпаглифлозин постигнал статистички значајно намалување на HbA1c и намалување на нивото на инсулин споредено со плацебо. Дополнително, емпаглифлозин довел до намалување на FPG, телесната маса и крвниот притисок.

Табела 8: Резултати од ефикасноста во 18. и 78. седмица во плацебо контролирана студија на емпаглифлозин како додаток на терапијата со базален инсулин, со или без метформин или сулфунилуреа^a

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg	Емпаглифлозин 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) во 18. седмица			
Почетна вредност (средна)	8,10	8,26	8,34
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) во 78. седмица			
Почетна вредност (средна)	8,09	8,27	8,29
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Доза на инсулин како основна терапија (IU/ден) во 78. седмица			
Почетна вредност (средна)	47,84	45,13	48,43
Промена во однос на почетната вредност ¹	5,45	-1,21	-0,47
Разлика во однос на плацебо ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)



^a Целосен збир на анализи (FAS) со примена на „последно пренесено забележување“ (LOCF) пред примена на терапија за брзо постигнување на задоволувачка гликемија (glycaemic rescue)

¹ Средна вредност прилагодена за почетната вредност

* p-вредност <0,0001

** p-вредност <0,025

Пациенти со оштетена функција на бубрезите, податоци од 52-седмична плацебо контролирана студија

Ефикасноста и безбедноста на емпаглифлозин како дополнување на антидијабетската терапија се проценувани кај пациенти со оштетување на функцијата на бубрезите во двојно слепа, плацебо контролирана студија во траење од 52 седмици. Терапијата со емпаглифлозин довела до статистички значајно намалување на HbA1c (Табела 9) и клинички значајно подобрување на FPG споредено со плацебо во 24. седмица. Подобрувањето на HbA1c, телесната маса и крвниот притисок било одржано до 52. седмица.

Табела 9: Резултати во 24. седмица во плацебо контролирана студија на емпаглифлозин кај пациенти со оштетена функција на бубрезите и дијабетес мелитус тип 2^a

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg	Емпаглифлозин 25 mg	Плацебо	Емпаглифлозин 25 mg
	eGFR ≥60 до <90 ml/min/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 до <60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Почетна вредност (средна)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Промена во однос на почетната вредност ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	0,37
Разлика во однос на плацебо 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
Пациенти (%) кои постигнале HbA1c <7%, со почетно HbA1c ≥7%²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Телесна маса (kg)²					
Почетна вредност (средна)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Промена во однос на почетната вредност ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Разлика во однос на плацебо 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
Систолен крвен притисок (mmHg)²					
Почетна вредност (средна)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Промена во однос на почетната вредност ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	0,88



Разлика во однос на плацебо ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)
---	--	-------------------------	-------------------------	--	-------------------------

^a Целосен збир на анализи (FAS) со примена на „последно пренесено забележување“ (LOCF) пред примена на терапија за брзо постигнување на задоволувачка гликемија (eng. glycaemic rescue)

¹ Средна вредност прилагодена за почетната вредност

² Статистичката релевантност не е проценувана поради накнадно направениот тест како потврда

* $p < 0,0001$

Кардиоваскуларен исход

Двојно слепа плацебо контролирана студија EMPA-REG OUTCOME ги споредувала обединувањата на доза на емпаглифлозин 10 mg и 25 mg со плацебо, како дополнување на стандардната терапија кај пациенти со дијабетес мелитус типа 2 и веќе дијагностицирано кардиоваскуларно заболување. Биле лечени вкупно 7020 пациенти (со емпаглифлозин 10 mg: 2345, со емпаглифлозин 25 mg: 2342, плацебо: 2333) и биле следени во тек на околу 3,1 години. Просечната старосна возраст на пациентите била 63 години, средната вредност на HbA1c била 8,1 %, а 71,5 % биле машки пол. На почеток на студијата, 74 % од пациентите примале метформин, 48 % инсулин, а 43 % сулфунилуреа. Околу половина од пациентите (52,2 %) имале вредност на eGFR од 60-90 ml/min./1,73 m², 17,8 % од пациентите имале вредност на eGFR од 45-60 ml/min./1,73 m², а 7,7 % од пациентите имале вредност на eGFR од 30-45 ml/min./1,73 m².

Во 12 недели, споредено со почетните вредности од 0,11 % (0,02) во плацебо групата, забележано е прилагодено средно (SE) подобрување на вредностите на HbA1c од 0,65 % (0,02) и 0,71 % (0,02) во групите на терапија на емпаглифлозин 10 mg и 25 mg. После првите 12 недели контролата на гликемијата се оптимизирала независно од терапијата во студијата. Затоа дејството било намалено во 94 недели со прилагодено средно (SE) подобрување на вредностите на HbA1c од 0,08 % (0,02) во плацебо групата, а 0,50 % (0,02) и 0,55 % (0,02) во групите на терапија со емпаглифлозин 10 mg и 25 mg.

Споредено со плацебо, емпаглифлозин бил супериорен во превенција на примарната комбинирана цел на испитувањето, која се состоела од кардиоваскуларна смрт, инфаркт на миокард без смртен исход или мозочен удар без смртен исход. Ефектот од терапијата бил поттикнат со значително намалување на кардиоваскуларна смрт без значајни промени во зачестеноста на инфаркт на миокард без смртен исход или мозочен удар без смртен исход. Намалување на кардиоваскуларна смрт било споредувано за емпаглифлозин 10 mg и 25 mg (Слика 1) и е потврдено со вкупното преживување (Табела 10). Во испитувањето EMPA-REG OUTCOME ефектот на емпаглифлозин на примарниот комбиниран параметар на следење кој се состоел од кардиоваскуларна смрт, инфаркт на миокард без смртен исход или мозочен удар без смртен исход, во поголем дел не зависел од гликемиската контрола или од функцијата на бубрезите (eGFR) и бил генерално конзистентен во сите категории на eGFR, се до eGFR од 30 mL/min/1,73 m².

Ефикасноста во спречувањето на кардиоваскуларниот морлитет не била со сигурност утврдена кај пациентите кои земале емпаглифлозин истовремено со DPP-4 инхибитори ниту кај пациентите од црната раса, бидејќи застапеноста на овие групи во студијата EMPA-REG OUTCOME била ограничена.

Табела 10: Ефект од терапијата за примарниот комбиниран параметар на следење и неговите компоненти и морталитет^a



	Плацебо	Емпаглифлозин ^б
N	2333	4687
Време до првиот настан на кардоваскуларната смрт, инфаркт на миокард без смртен исход или мозочен удар без смртен исход N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
<i>Hazard ratio vs placebo (95,02 % CI)^а</i>		0,86 (0,74; 0,99)
р-вредност на супериорност		0,0382
Кардоваскуларната смрт N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
<i>Hazard ratio vs placebo (95 % CI)</i>		0,62 (0,49; 0,77)
р-вредност		<0,0001
Инфаркт на миокард без смртен исход N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
<i>Hazard ratio vs placebo (95 % CI)</i>		0,87 (0,70; 1,09)
р-вредност		0,2189
Мозочен удар без смртен исход N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
<i>Hazard ratio vs placebo (95 % CI)</i>		1,24 (0,92; 1,67)
р- вредност		0,1638
Морталитет од сите причини N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
<i>Hazard ratio vs placebo (95 % CI)</i>		0,68 (0,57; 0,82)
р- вредност		<0,0001
Некардиоваскуларен морталитет N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
<i>Hazard ratio vs placebo (95 % CI)</i>		0,84 (0,60; 1,16)

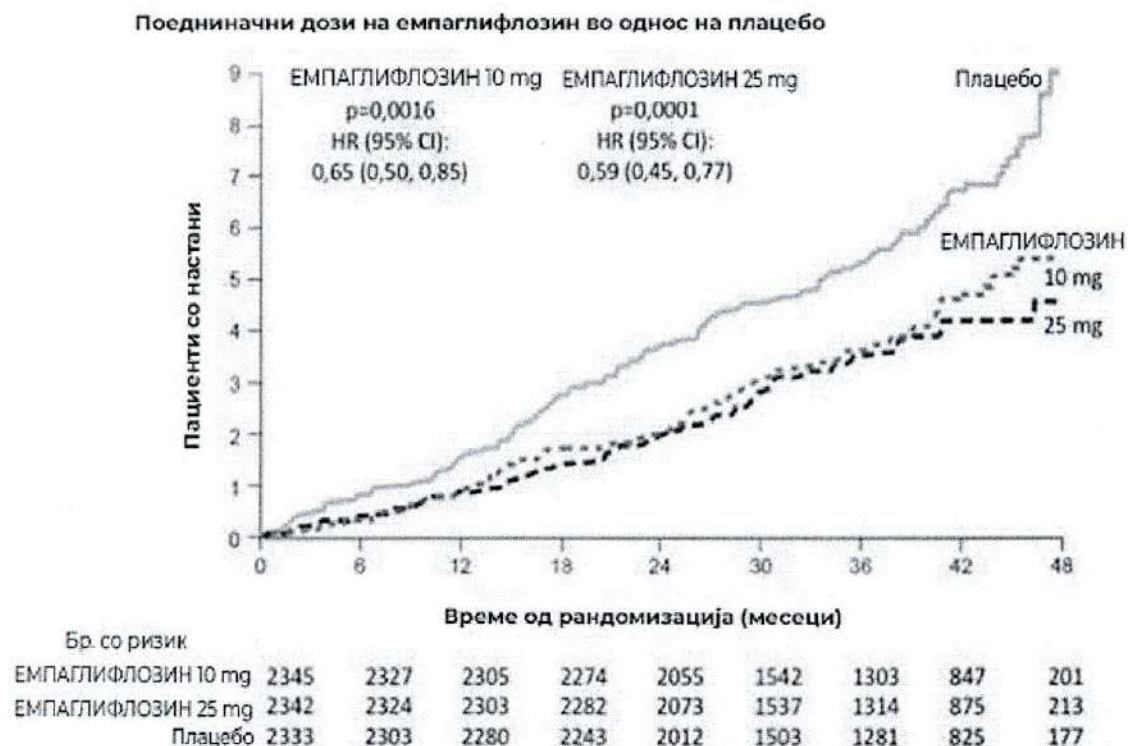
^а Сет на испитаници, т.е. пациенти кои примале најмалку една доза од испитуваниот лек

^б Обединување на дозата на емпаглифлозин 10 mg и 25 mg

* Бидејќи податоците од студијата биле вклучени во интерните анализи, применет е двостран 95,02 %-тен интервал на доверливост, што одговара на р-вредност од помалку од 0,0498 за значајност



Слика 1. Време до појавата на кардиоваскуларна смрт во студијата EMPA-REG OUTCOME



Срцева инсуфициенција за која е потребна хоспитализација

Во студијата EMPA REG OUTCOME, емпаглифлозин го намалил ризикот од срцева инсуфициенција за која е потребна хоспитализација споредено со плацебо (емпаглифлозин 2,7%; плацебо 4,1%; HR (hazard ratio) 0,65, 95% CI 0,50; 0,85).

Нефропатија

Во студијата EMPA REG OUTCOME, за периодот до првиот настан на нефропатија HR изнесувал 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) за емпаглифлозин (12,7%) во однос на плацебо (18,8%).

Дополнително, со емпаглифлозин почеста (HR 1,82, 95% CI 1,40; 2,37) била појавата на трајна нормоалбуминурија или микроалбуминурија (49,7%) кај пациенти со почетна макроалбуминурија споредено со плацебо (28,8%).

Глукоза во плазмата на гладно

Во четири плацебо контролирани студии, терапијата со емпаглифлозин во форма на монотерапија или како дополнителна терапија со метформин, пиоглитазон или метформин плус сулфунилуреа довела до средна промена на почетните вредности за FPG во износ -20,5 mg/dL [-1,14 mmol/L] за емпаглифлозин 10 mg и -23,2 mg/dL [-1,29 mmol/L] за емпаглифлозин 25 mg, споредено со плацебо (7,4 mg/dL [0,41 mmol/L]). Овој ефект е забележан после 24 седмици, а е одржан 76 седмици.

Концентрација на глукозата два часа после оброк

Терапијата со емпаглифлозин како дополнителна терапија на терапијата со метформин или метформин и сулфунилуреа довела до клинички значајно намалување на

концентрацијата на глюкоза 2 часа после оброк (тест на толеранција после оброк) во 24 седмици (дополнување на метформин: плацебо +5,9 mg/dL, емпаглифлозин 10 mg: -46,0 mg/dL, емпаглифлозин 25 mg: -44,6 mg/dL, дополнување на метформин и сулфунилуреа: плацебо -2,3 mg/dL, емпаглифлозин 10 mg: -35,7 mg/dL, емпаглифлозин 25 mg: -36,6 mg/dL).

Пациенти со високи почетни вредности на HbA1c >10%

Во предходно дефинирана збирна анализа на 3 отворени (open label) студии во фаза 3, терапијата со емпаглифлозин 25 mg кај пациенти со тешка хипергликемија (N=184, средна почетна вредност HbA1c 11,15%) довела до клинички значајно намалување на HbA1c за 3,27% во однос на почетната вредност во тек на 24 седмици; групи пациенти кои земале плацебо или емпаглифлозин 10 mg не биле вклучени во оваа студија.

Телесна маса

Во предходно дефинирана збирна анализа на 4 плацебо контролирани студии, терапијата со емпаглифлозин довела до намалување на телесната маса (-0,24 kg за плацебо, -2,04 kg за емпаглифлозин 10 mg и -2,26 kg за емпаглифлозин 25 mg) во 24 седмица, кое се одржавало до 52 седмица (-0,16 kg за плацебо, -1,96 kg за емпаглифлозин 10 mg и -2,25 kg за емпаглифлозин 25 mg).

Крвен притисок

Ефикасноста и безбедноста на емпаглифлозин е проценувана во двојно слепа, плацебо контролирана студија во траење од 12 седмици кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со висок крвен притисок, на различни антидијабетски и до две антихипертензивни терапии. Терапијата со емпаглифлозин еднаш на ден довела до статистички значајно подобрување на вредностите на HbA1c, како и подобрување на 24-часовниот просечен систолен и дијастолен крвен притисок утврден со амбулантско следење (Табела 11). Терапијата со емпаглифлозин довела до намалување на систолниот (SKP) и дијастолниот (DKP) крвен притисок мерен во седечка положба.

Табела 11: Резултати од ефикасноста во 12 седмица во плацебо контролирана студија на емпаглифлозин кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и со нерегулиран крвен притисок^a

	Плацебо	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) во 12. седмица¹			
Почетна вредност (средна)	7,90	7,87	7,92
Промена во однос на почетната вредност ²	0,03	-0,59	-0,62
Разлика во однос на плацебо ² (95% CI)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
24-часовен SKP во 12. седмица³			
Почетна вредност (средна)	131,72	131,34	131,18
Промена во однос на почетната вредност ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Разлика во однос на плацебо ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-5,50* (-5,50, -2,83)
24- часовен DKP во 12. седмица³			
Почетна вредност	75,16	75,13	74,64



(средна)			
Промена во однос на почетната вредност ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Разлика во однос на плацебо ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Целосен збир на анализи (FAS)

¹ LOCF, цензурирани вредности после земање на антидијабетска терапија за брзо ублажување на симптомите (eng. antidiabetic rescue therapy)

² Средна вредност прилагодена за почетен HbA1c, почетна вредност eGFR, географско подрачје и број на лекови за терапија на хипертензија

³ LOCF, цензурирани вредности после земање на антидијабетска терапија за брзо ублажување на симптомите (eng. antidiabetic rescue therapy) или промена на антихипертензивната терапија за брзо ублажување на симптомите (eng. antidiabetic rescue therapy)

⁴ Срдна вредност прилагодена за почетната вредност на систолниот крвен притисок (SKP), почетно HbA1c, почетна вредност на eGFR, географско подрачје и број на лекови за терапија на хипертензија

⁵ Срдна вредност прилагодена за почетната вредност на систолниот крвен притисок (DKP), почетен HbA1c, почетна вредност eGFR, географско подрачје и број на лекови за терапија на хипертензија

* p-вредност < 0,0001

** p-вредност < 0,001

Во предходно дефинирана збирна анализа во 4 плацебо контролирани студии, терапијата со емпаглифлозин довела до намалување на систолниот крвен притисок (емпаглифлозин 10 mg: -3,9 mmHg; емпаглифлозин 25 mg: -4,3 mmHg) споредено со плацебо (-0,5 mmHg) и дијастолниот крвен притисок (емпаглифлозин 10 mg: -1,8 mmHg; емпаглифлозин 25 mg: -2,0 mmHg) споредено со плацебо (-0,5 mmHg) во 24. седмица кое се одржувало до 52. седмица.

Срцева инсуфициенција

Емпаглифлозин кај пациенти со срцева инсуфициенција и намалена ејакциона фракција

Спроведено е рандомизирано, двојно слепо, плацебо контролирано испитување (EMPEROR-Reduced) кај 3730 пациенти со хронична срцева инсуфициенција (функционална класа II – IV според класификацијата на Њујоршкото кардиолошко друштво [анг. *New York Heart Association, NYHA*]) и намалена ејакциона фракција (ејакциона фракција на левата комора [англ. *left ventricular ejection fraction, LVEF*] ≤ 40%) со цел утврдување на ефикасноста и безбедноста од примената на 10 mg емпаглифлозин еднаш на ден како дополна на стандардната терапија за срцева инсуфициенција. Примарната цел на испитувањето била времето до утврдениот прв настан т.е. или смрт поради кардиоваскуларни причини или хоспитализација поради инсуфициенција. Настанот, утврдена хоспитализација заради срцева инсуфициенција (прва и повторна) и промените на наклонот на кривата за eGFR (CKD-EPI)_{cr} од почетокот на испитувањето, се вклучени во повторно тестирање. Терапијата на срцевата инсуфициенција на почетокот на испитувањето вклучувала инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (ACEi) / блокатори на рецептори на ангиотензин / инхибитор на ангиотензински рецептори и неприлизин (88,3%), бета-блокатори (94,7%), антагонисти на минералокортикоидните рецептори (71,3%) и диуретици (95,0%).

Вкупно 1863 пациенти биле рандомизирани за лечење со емпаглифлозин 10 mg (плацебо: 1867), додека медијаната на следење изнесувала 15,7 месеци. Од испитуваната популација 76,1% биле мажи и 23,9% биле жени, со средна возраст од 66,8 години (распон: 25 - 94 години), 26,8% од испитаниците имале 70 или повеќе години. Помеѓу испитуваната популација 70,5% од испитаниците биле од белата раса.



18,0% азијати и 6,9% црна раса/афро-американци. При рандомизација 75,1% од пациентите имале NYHA класа II, 24,4% NYHA класа III и 0,5% NYHA класа IV. Средната вредност на LVEF изнесувала 27,5%. На почетокот на испитувањето средната вредност на eGFR изнесувала 62,0 mL/min/1,73 m², а медијаната на односот албумин и креатинин во урината (UACR) изнесувала 22 mg/g. Околу половина од пациентите (51,7%) имале eGFR ≥60 mL/min/1,73 m², 24,1% од 45 до < 60 mL/min/1,73 m², 18,6% од 30 до < 45 mL/min/1,73 m² и 5,3% од 20 до < 30 mL/min/1,73 m².

Емпаглифлозин бил супериорен во однос на плацебо, во намалувањето на ризикот од примарната композитна цел на испитувањето која опфаќала смрт заради кардиоваскуларни причини или хоспитализација заради срцева инсуфициенција. Покрај тоа, емпаглифлозин значително го намалил ризикот од хоспитализација заради срцева инсуфициенција (прва и повторна) и значително ја намалил брзината на намалување на eGFR (табела 12, слика 2).

Табела 12: Ефект од терапијата според примарната композитна цел на испитувањето, неговите компоненти и две значајни секундарни цели на испитувањето вклучени во предходно дефинирано повторно тестирање

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg
N	1867	1863
Време до првиот настан - смрт поради кардиоваскуларни причини или хоспитализација поради срцева инсуфициенција, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)*</i>		0,75 (0,65; 0,86)
<i>р-вредност за супериорност</i>		< 0,0001
Смрт поради кардиоваскуларни причини, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		0,92 (0,75; 1,12)
Хоспитализација поради срцева инсуфициенција (прва), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		0,69 (0,59; 0,81)
Хоспитализација поради срцева инсуфициенција (прва и повторна), N настани	553	388
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)*</i>		0,70 (0,58; 0,85)
<i>р-вредност</i>		0,0003
Наклон на кривата за eGFR (CKD EPI)_{cr}** , брзина на намалувањето (mL/min/1,73m²/години)	-2,28	-0,55
Терапевтска разлика во однос на плацебо (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
<i>р-вредност</i>		<i>p</i> < 0,0001

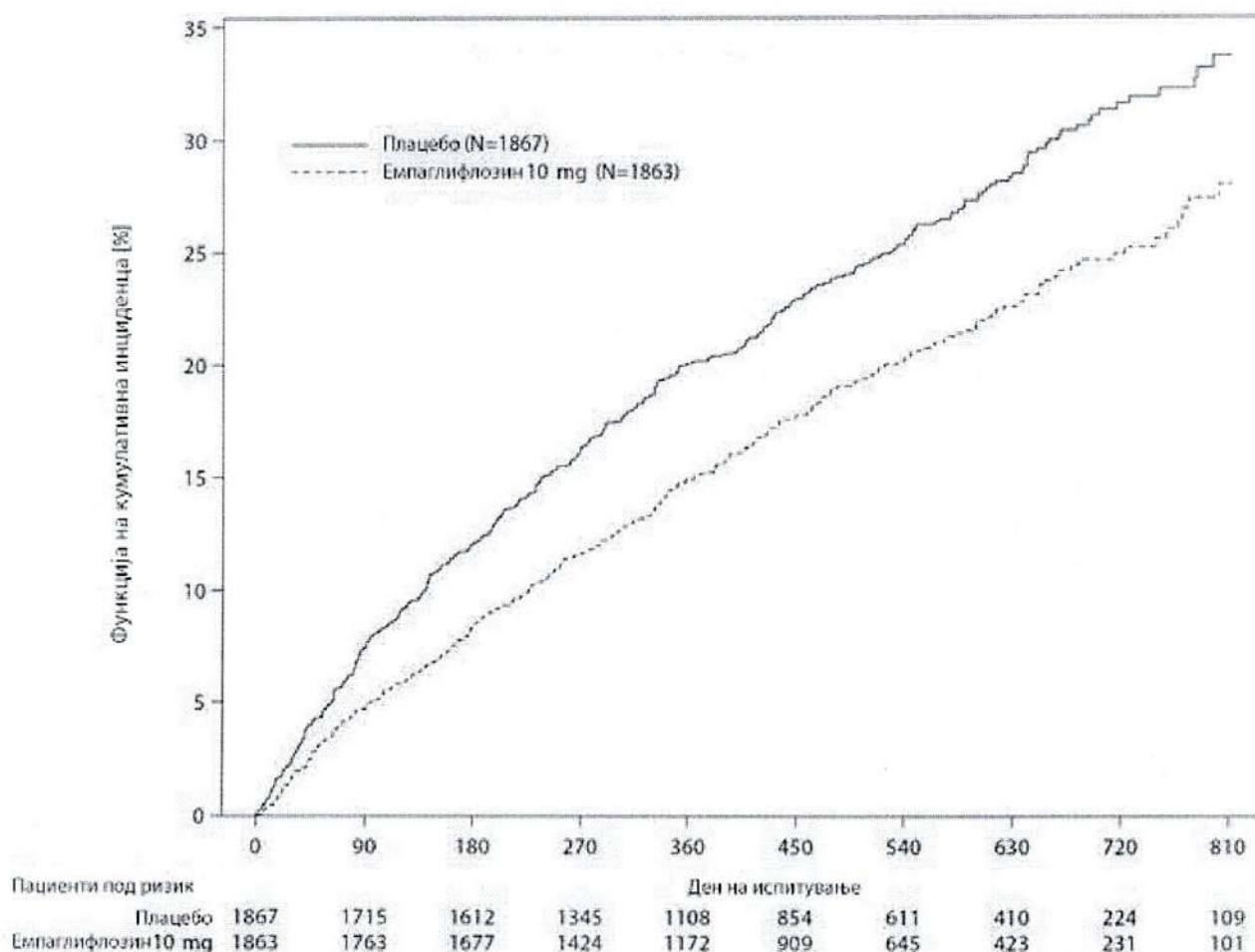
eGFR = проценета брзина на гломеруларна филтрација, CKD EPI = епидемиолошка формула за хронични бубрежни заболувања

* Смртниот исход заради кардиоваскуларни причини или хоспитализацијата заради срцева инсуфициенција биле проценети од независен комитет за клинички настани и анализирани на основа на рандомизирана популација.

**Наклонот на кривата (анг. *slope*) за eGFR е анализиран на основа на лечената популација. Индивидуалниот однос на почетните вредности (анг. *intercept*) изнесувал 0,95 mL/min/1,73 m² за плацебо и -3,02 mL/min/1,73 m² за емпаглифлозин. Индивидуалниот однос на почетните вредности го претставува акутниот ефект на eGFR, додека наклонот на кривата го претставува долгорочниот ефект.



Слика 2: Времето до првиот утврден настан, смрт поради кардиоваскуларни причини или хоспитализација заради срцева инсуфициенција



Резултатите од примарното композитно целно испитување генерално биле во согласност со односот на ризик (HR) помал од 1 во предходно дефинираните подгрупи, вклучувајќи пациенти со срцева инсуфициенција, со или без дијабетес мелитус тип 2 и со или без оштетување на бубрежната функција (до eGFR 20 mL/min/1,73 m²).

Емпаглифлозин кај пациенти со срцева инсуфициенција и зачувана ејакциона фракција

Рандомизирано, двојно слепо, плецебо контролирано испитување (EMPEROR Preserved) е спроведено кај 5988 пациенти со хронична срцева инсуфициенција (NYHA класа II – IV) и зачувана ејакциона фракција (ејакциона фракција на левата комора [англ. *left ventricular ejection fraction, LVEF*] >40%) со цел да се утврди ефикасноста и безбедноста при примена на 10 mg емпаглифлозин еднаш на ден како дополнување на стандардната терапија. Примарна цел на испитувањето било времето до утврдениот прв настан на смрт поради кардиоваскуларни причини или хоспитализација заради срцева инсуфициенција. Настаните на утврдена хоспитализација поради срцева инсуфициенција (прва и повторна) и промената на наклонот на кривата за eGFR (CKD-EPI)сг од почетокот на испитувањето, се вклучени во потврдно тестирање. Терапијата на почетокот на испитувањата вклучувала инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (ACE) / блокатори на рецептори на ангиотензин / инхибитор на ангиотензински рецептори и неприлизин (80,7%), бета блокатори (86,3%), антагонисти на минералокортикоидни рецептори (37,5%) и диуретици (86,2%).



Вкупно 2997 пациенти биле рандомизирани за терапија со емпглифлосин во доза 10 mg (плацебо: 2991), додека медијаната на следење изнесувала 26,2 месеци. Испитуваната популација ја сочинувале 55,3% мажи и 44,7% жени со просечна старосна возраст од 71,9 години (распон: 22 - 100 години), со тоа што 43,0% од испитаниците имале 75 или повеќе години. Помеѓу испитуваната популација 75,9% биле од белата раса, 13,8% азијати и 4,3% од црната раса/афро-американци. При рандомизација 81,5% од пациентите припаѓале на NYHA класа II, 18,1% NYHA класа III и 0,3% NYHA класа IV. Популацијата во испитувањето EMPEROR Preserved вклучувала пациенти со вредност за LVEF <50% (33,1%), со вредност за LVEF од 50 до <60% (34,4%) и со вредност за LVEF ≥60% (32,5%). На почеток на испитувањето, средната вредност на eGFR изнесувала 60,6 mL/min/1,73 m², а медијаната на односот на албуминот и креатининот во урината (UACR) изнесувала 21 mg/g. Околу половина од пациентите (50,1%) имале eGFR ≥60 mL/min/1,73 m², 26,1% од 45 до < 60 mL/min/1,73 m², 18,6% од 30 до < 45 mL/min/1,73 m² и 4,9% од 20 до < 30 mL/min/1,73 m².

Емпглифлосин бил супериорен во однос на плацебо во намалување на ризикот од примарната композитна цел на испитувањето која опфаќала смрт поради кардиоваскуларни причини или хоспитализација поради срцева инсуфициенција. Дополнително, емпглифлосин значително го намалил ризикот од хоспитализација поради срцева инсуфициенција (прва и повторна) и значително ја намалил брзината на намалување на eGFR (табела 13, слика 3).

Табела 13: Ефекти од терапијата според примарната композитна цел на испитувањето, нејзините компоненти и двете клучни секундарни цели на испитувањето вклучени во предходно дефинирано повторно тестирање

	Плацебо	Емпглифлосин 10 mg
N	2991	2997
Време до првиот настан на смрт настаната од кардиоваскуларни причини или хоспитализација поради срцева инсуфициенција, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)*</i>		0,79 (0,69; 0,90)
p-вредност за супериорност		0,0003
Смрт настаната од кардиоваскуларни причини, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		0,91 (0,76; 1,09)
Хоспитализација поради срцева инсуфициенција (прва), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		0,71 (0,60; 0,83)
Хоспитализација поради срцева инсуфициенција (прва и повторна), N настани	541	407
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)*</i>		0,73 (0,61; 0,88)
p-вредност		0,0009
Наклон на кривата за eGFR (CKD EPI)^{cr**}, брзина на намалување (mL/min/1,73m²/години)	-2,62	-1,25
Терапевтска разлика во однос на плацебо (95% CI)		1,36 (1,06; 1,66)
p-вредност		< 0,0001

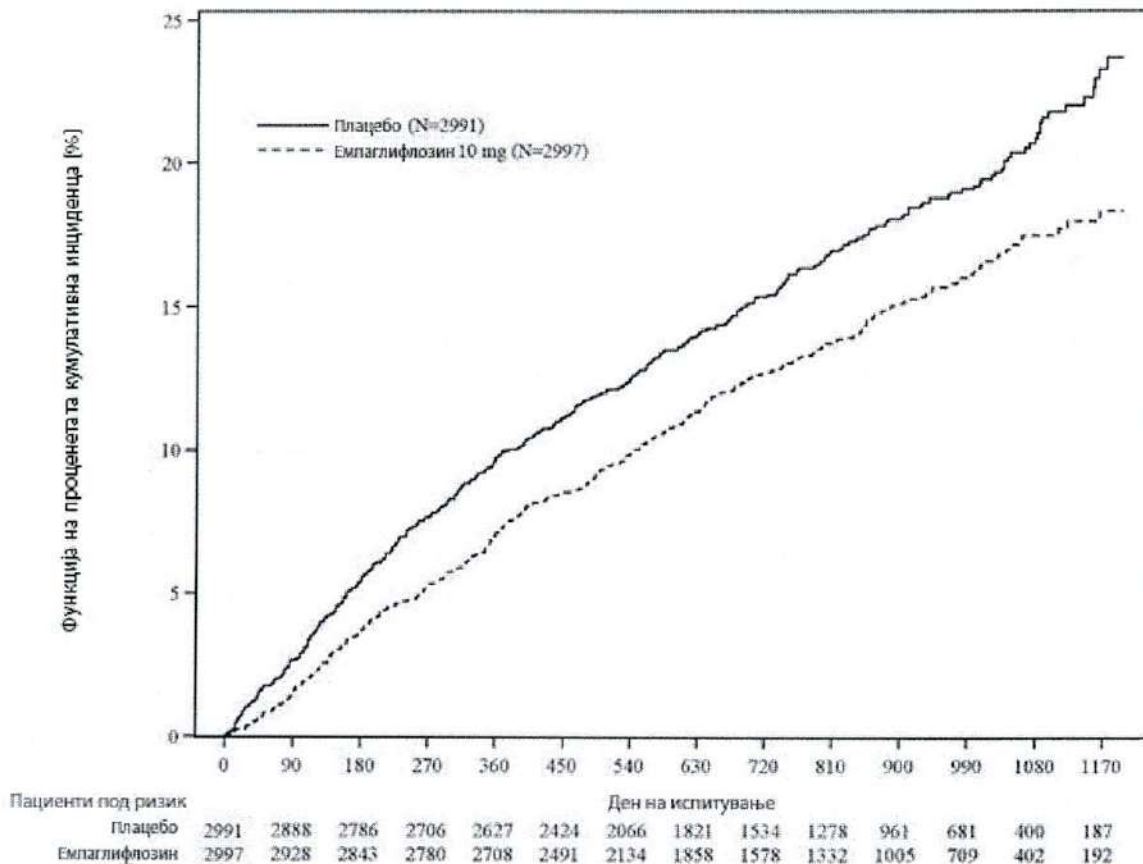
eGFR = проценета брзина на гломеруларна филтрација, CKD EPI = епидемиолошка формула за хронично бубрежно заболување



* Смртен исход од кардиоваскуларни причини и хоспитализација поради срцева инсуфициенција утврдено е независно повеќе за клинички настани и анализирано на основа на рандомизирана популација

**Наклон на кривата (англ. *slope*) за eGFR анализиран на основа на лечената популација. Индивидуален однос на почетните вредности (англ. *intercept*) изнесувал - 0,18 mL/min/1,73 m² за плацебо и -3,02 mL/min/1,73 m² за емпаглифлозин. Индивидуалниот однос на почетните вредности представува акутен ефект на eGFR, додека наклонот на кривата претставува долгорочен ефект.

Слика 3: Време до првиот настан на утврдена смрт од кардиоваскуларни причини или хоспитализација поради срцева инсуфициенција



Резултатите од примарната композитна цел на испитувањата биле конзистентни во сите предходно дефинирани подгрупи категоризирани според на пр. вредностите на LVEF, статусот со оглед на дијабетес мелитус или бубрежната функција (до eGFR од 20 mL/min/1,73 m²).

Хронична бубрежна болест

Спроведена е рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија за испитување на емпаглифлозин 10 mg применуван еднаш дневно како додаток на стандардната терапија (EMPA-BIDNEY), спроведена кај 6609 пациенти со хронична бубрежна болест (eGFR ≥ 20 до < 45 mL/min/1,73 m² или eGFR ≥ 45 до < 90 mL/min/1,73 m² со сооднос албумин/креатинин во урина (UACR) ≥ 200 mg/g со цел да се направи проценка на кардиореналните исходи. Примарна цел на студијата било времето до првата појава на прогресија на бубрежната болест (одржливо намалување на eGFR а $\geq 40\%$ од рандомизација, одржлив eGFR < 10 mL/min/1,73 m², терминален стадиум на бубрежна болест или смрт од бубрежна причина) или кардиоваскуларна смрт. Потврдното тестирање вклучувало прва хоспитализација поради срцева



инсуфициенција или кардиоваскуларна смрт, хоспитализација од сите причини (прва и повторена) и смртност од сите причини. Терапијата на почетокот на студијата вклучувала соодветна употреба на РАС-инхибитори (85,2% АКЕ инхибитор или блокатор на рецепторот на ангиотензин).

Вкупно 3304 пациенти биле рандомизирани на терапија со емпаглифлозин во дози 10 mg (плацебо: 3305), додека средината на следењето била на 24,3 месеци. Испитуваната популација ја сочинувале 66,8% мажи и 33,2% жени со просечна возраст од 63,3 години (во опсег: 18 94 години), со тоа што 23,0% од испитаниците биле на возраст од 75 години или повеќе. Меѓу испитуваната популација 58,4% биле од бела раса, 36,2% азијати и 4,0% црна раса/афроамериканци.

На почетокот на студијата, средната вредност на eGFR изнесувала 37,3 mL/min/1,73 m², 21,2% од пациентите имале eGFR $\geq$ 45 mL/min/1,73 m², 44,3% од 30 до < 45 mL/min/1,73 m², и 34,5% < 30 mL/min/1,73 m² вклучувајќи 254 пациенти со eGFR < 20 mL/min/1,73 m².

Средниот UACR изнесувал 329 mg/g, 20,1% од пациентите имале UACR <30 mg/g, 28,2% имале UACR од 30 до $\leq$ 300 mg/g, а 51,7% имале UACR > 300 mg/g; 41,1% од пациентите имале UACR < 200 mg/g. Примарни причини за хронична бубрежна болест биле дијабетична нефропатија/дијабетична бубрежна болест (31%), гломеруларна болест (25%), хипертензивна/реноваскуларна болест (22%) и други/непознати (22%).

Емпаглифлозин бил супериорен во однос на плацебото во намалувањето на ризикот од примарната композитна цел на испитувањето кое опфаќало прогресија на бубрежна болест или кардиоваскуларна смрт (види Табела 14). Дополнително, емпаглифлозин значително го намалил ризикот од хоспитализација (во првата и повторената) и покрај сите причини.

Табела 14: Ефектите од третманот според примарната композитна цел на испитувањето и клучните секундарни крајни точки вклучени во претходно дефинираното потврдно тестирање и неговите компоненти

	Плацебо	Емпаглифлозин 10 mg
N	3305	3304
Време до првата појава на прогресија на бубрежната болест (одржливо намалување на eGFR $\geq$ 40% од рандомизацијата, одржлив eGFR < 10 mL/min/1,73 m², терминален стадиум на бубрежна болест* (ТСББ) или смрт од бубрежна причина) или кардиоваскуларна смрт, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (99,83 % CI)		0,72 (0,59; 0,89)
p-вредност за супериорност		< 0,0001
Одржливо намалување eGFR $\geq$ 40 % од рандомизација, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95% CI)		0,70 (0,61; 0,81)
p-вредност		< 0,0001
ТСББ* или одржлив eGFR < 10 mL/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
<i>Hazard ratio vs. placebo</i> (95% CI)		0,69 (0,56; 0,84)



р-вредност		0,0003
Смрт од бубрежни причини, Н (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		
р-вредност		
Кардиоваскуларна смрт, Н (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		0,84 (0,60; 1,19)
р-вредност		0,3366
ТСББ или кардиоваскуларна смрт, Н (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
<i>Hazard ratio vs. placebo (95% CI)</i>		0,73 (0,59; 0,89)
р-вредност		0,0023
Хоспитализација (прва и повторена) од сите причини, Н случајувања	1895	1611
<i>Hazard ratio vs. placebo (99,03 % CI)</i>		0,86 (0,75; 0,98)
р-вредност		0,0025

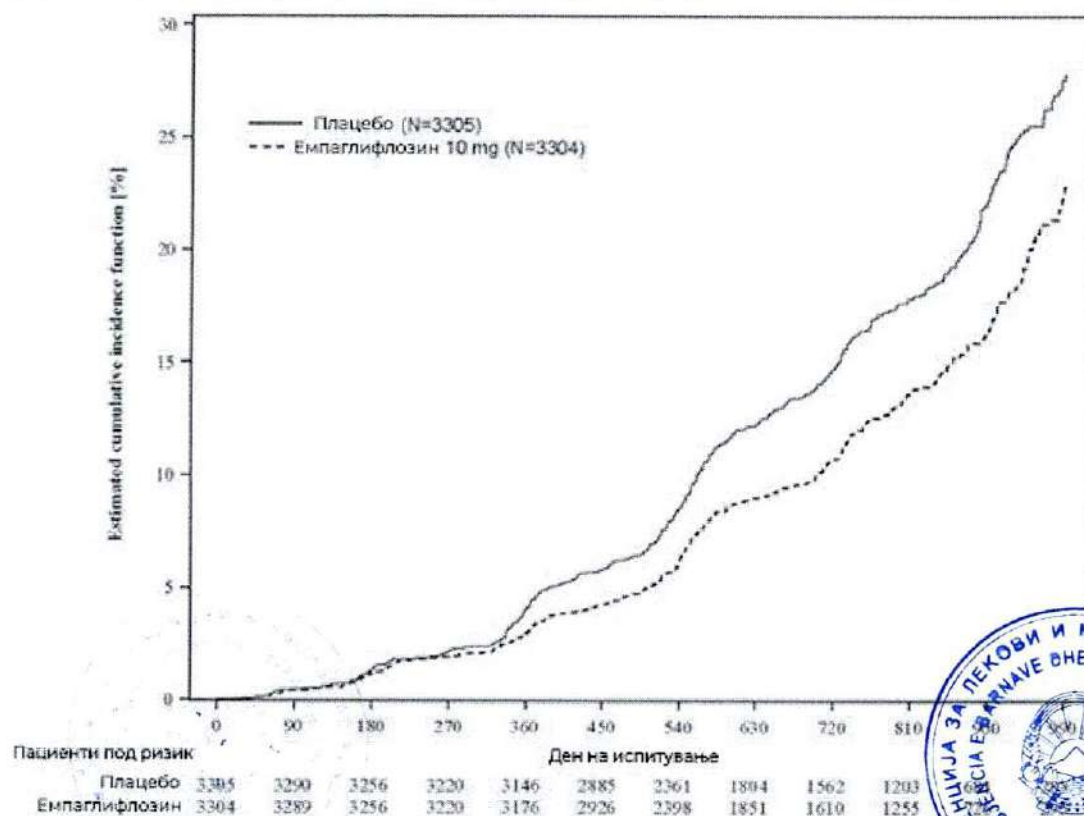
eGFR = проценета брзина на гломеруларна филтрација;

* Терминален стадиум на бубрежна болест (ТСББ, engl. *end-stage kidney disease*, ESKD) дефиниран како почеток на одржување на дијализа или добивање трансплантација на бубрег.

** Имало премалку смртни случаи поради бубрежни причини за да може да се пресмета сигурен сооднос на ризик.

Претходно дефиниран како еден од двата критериуми за прекинување на терапијата во однапред планираната привремена анализа.

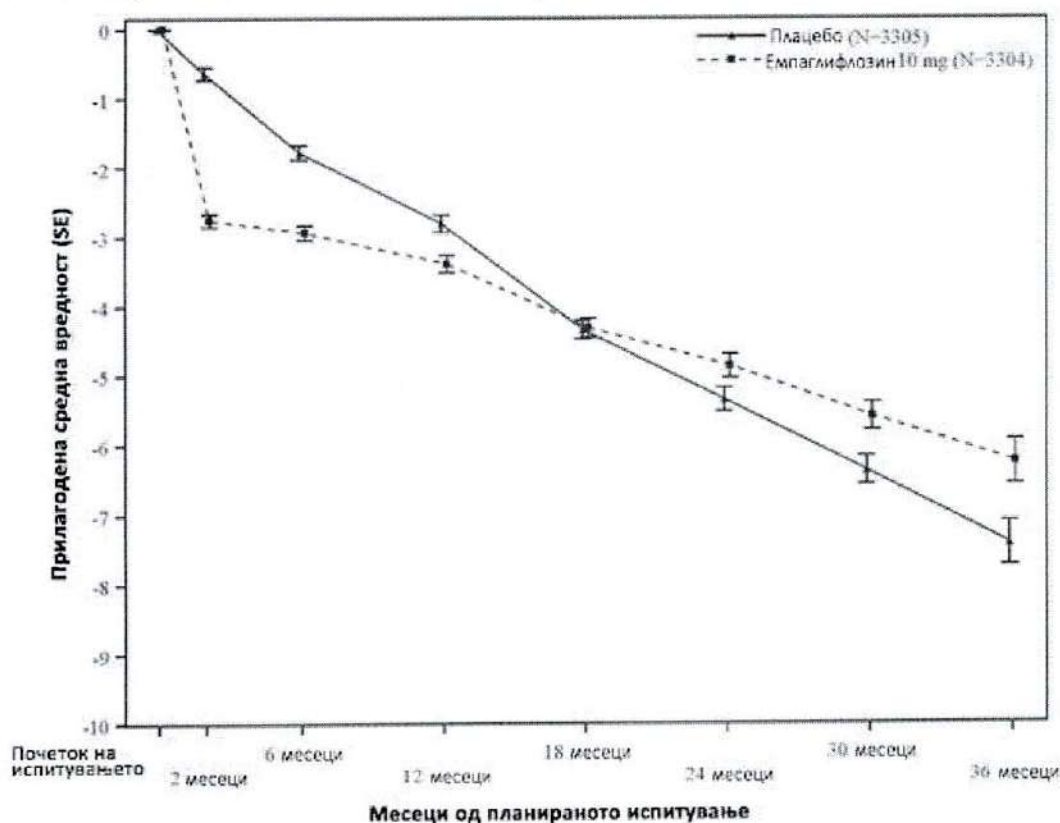
Слика 4: Време до прва појава на прогресија на бубрежната болест или утврдена кардиоваскуларна смрт, проценета функција на кумулативна инциденца



Резултатите од примарната композитна цел на испитувањето генерално биле конзистентни во сите претходно дефинирани подгрупи, вклучувајќи ги подгрупите според категоријата eGFR, основна причина за бубрежно заболување, дијабетичен статус или основна терапија со RAS инхибитор. Придобивките од терапијата биле очигледни кај пациенти со повисоки вредности на албуминурија.

За време на терапијата, намалувањето на eGFR со текот на времето било побавно во групата третирана со емпаглифлозин во споредба со групата која примала плацебо (Слика 5). Врз основа на претходно дефинирана анализа на сите мерења на eGFR направени од 2-месечниот последователен преглед до последниот преглед, емпаглифлозин ја забави годишната стапка на опаѓање на eGFR а во споредба со плацебо за 1,37 mL/min/1,73 m²/годишно (95 % CI 1,16; 1,59). Кај пациенти третирани со емпаглифлозин, било забележано почетно намалување на eGFR кое што се вратило на основните вредности по прекилот на терапијата, што се покажало и во неколку други студии за емпаглифлозин, потврдувајќи дека хемодинамските промени играат улога во акутните ефекти на емпаглифлозин на eGFR.

Слика 5: Промена на eGFR во текот на времето



Резултати од модел со мешани ефекти за повторени мерења за eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1,73 m²) со текот на времето – рандомизирана група

Педијатриска популација

Дијабетес мелитус тип 2

Клиничката ефикасност и безбедност на емпаглифлозин (10 mg со можно зголемување на дозата на 25 mg) и линаглиптин (5 mg) еднаш дневно испитана е кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години со дијабетес мелитус тип 2 во плацебо контролирано испитување (DINAMO) во тек на 26 недели, после што следно продолжување на испитувањето на безбедноста во период до 52 недели. Основната



терапија како дополнување на диетата и физичката активност, вклучувале метформин (51 %), комбинација метформин и инсулин (40,1 %), инсулин (3,2 %) или без терапија (5,7 %).

Прилагодената средна вредност на променетите вредности HbA1c во 26. недела помеѓу емпаглифлозин (N = 52) и плацебо (N = 53) од -0,84 % била клинички значајна и статистички значајна (95 % CI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Дополнително, терапијата со емпаглифлозин во однос на плацебо резултирала со клинички значајно прилагодување на средната вредност на промената за FPG од -35,2 mg/dL (95 % CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/L (-3,25; -0,65)].

Срцева инсуфициенција и хронична бубрежна болест

Европската Агенција за лекови ја исклучила обврската за поднесување на резултати од испитувањата за лекот Jardiance во сите подгрупи од педијатриската популација во а терапија на срцева инсуфициенција и хронична бубрежна болест (види дел 4.2. за информациите за примена на лекот во педијатриска популација).

5.2. Фармакокинетски својства

Ресорпција

Фармакокинетиката на емпаглифлозин детално е испитана кај здрави доброволци и пациенти со дијабетес мелитус тип 2. После перорална употреба, емпаглифлозин многу брзо се ресорбира, со постигнување на максималните концентрации во плазмата при средната t_{max} од 1,5 час после земање на дозата. Потоа тие концентрации во плазмата се намалиле на бифазен начин со брза фаза на дистрибуција и релативно спора терминална фаза. Средната PK вредност во плазмата и C_{max} во состојба на динамичка рамнотежа изнесувале 1870 nmol.h/L и 259 nmol/L со емпаглифлозин 10 mg и 4740 nmol/h/L и 687 nmol/L со емпаглифлозин 25 mg земен еднаш дневно. Системската изложеност на емпаглифлозин се зголемувала пропорционално со дозата. Фармакокинетичките параметри после поединачна доза на емпаглифлозин во состојба на динамичка рамнотежа биле слични, што укажува на линеарна фармакокинетика во однос на времето. Немало клинички значајни разлики во фармакокинетиката на емпаглифлозин помеѓу здрави доброволци и пациенти со дијабетес мелитус тип 2.

Примена на емпаглифлозин 25 mg после оброк со висока содржина на масти и калории довела до незначително ниска изложеност на лекот; вредностите на PK се намалиле за приближно 16%, а C_{max} за приближно 37% споредено со состојбата на гладно. Воочениот ефект на храната на фармакокинетиката на емпаглифлозин не се сметал за клинички релевантен, па емпаглифлозин може да се зема со или без храна.

Дистрибуција

На основа на популациските фармакокинетските анализи проценето е дека привидниот волумен на дистрибуција во состојба на динамичка рамнотежа изнесувал 73,8 l. После примена на перорален раствор [^{14}C]- емпаглифлозин кај здрави доброволци, распределбата на лекот во црвените крвни зрнаца приближни изнесувала 57%, а врзувањето за протеините во плазмата 86%.

Биотрансформација

Главните метаболити на емпаглифлозин не биле детектирани во хуманата плазма, а најзастапени метаболити биле три коњугати на глукуронид (2-, 3-, и 6-О глукуронид). Системската изложеност на секој метаболит изнесувала помалку од 10% од вкупниот



материјал поврзан со лекот. Студиите *in vitro* укажуваат дека примарниот пат на метаболизам на емпаглифлозин кај луѓе е глукуронидација со помош на уридин-5'-дифосфо-глукуронозилтрансфераза UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Елиминација

На основа на популациските фармакокинетските анализи проценето е дека привидното терминално полувреме на елиминација на емпаглифлозин изнесува 12,4 часа, а привидниот орален клиренс изнесувал 10,6 L/h. Интериндивидуалните и резидуалните варијабилности за оралниот клиренс на емпаглифлозин изнесувале 39,1% односно 35,8%. Со дозирање еднаш на ден плазматските концентрации на емпаглифлозин во состојба на динамичка рамнотежа се постигнале со петтата доза. Во согласност со полувремето на елиминација, воочена е акумулација до 22% во однос на плазматскиот РИК при состојба на динамичка рамнотежа.

После примена на перорален раствор [^{14}C] на емпаглифлозин кај здрави доброволци, околу 96% од радиоактивноста поврзана со лекот била излачена по пат на фецесот, (41%) или урината (54%). Поголемиот дел од радиоактивноста поврзана со лекот која е излачена по пат на фецес и приближно половина од радиоактивноста, која е излачена по пат на урината, биле во форма на непроменет лек.

Посебни популации на пациенти

Оштетување на функцијата на бубрезите

Кај пациенти со лесно, умерено и тешко оштетување на функцијата бубрезите ($\text{eGFR} < 30$ - $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и кај пациенти со бубрежна инсуфициенција/терминален стадиум на оштеување на бубрезите (ТСББ), РИК-от на емпаглифлозин се зголемил за приближно 18%, 20%, 66% односно 48% споредено со испитаниците со нормална функција на бубрезите. Максималната концентрација на емпаглифлозин во плазмата била слична кај испитаниците со умерено оштетување на функцијата на бубрезите и кај испитаниците со бубрежна инсуфициенција / терминален стадиум на оштеување на бубрезите (ТСББ), споредено со пациентите со нормална функција на бубрезите. Максималната концентрација на емпаглифлозин во плазмата била приближно 20% поголеми кај испитаниците со умерено и тешко оштетување на функцијата на бубрезите споредено со пациентите со нормална функција на бубрезите. Популациската фармакокинетската анализа покажала дека привидниот орален клиренс на емпаглифлозин се намалил со намалување на eGFR , доведувајќи до зголемена изложеност на лекот.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Кај испитаниците со лесно, умерено и тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, според класификацијата Child-Pugh, РИК на емпаглифлозин се зголемил за приближно 23%, 47% односно 75%, а C_{max} за приближно 4%, 23% односно 48% споредено со испитаниците со нормална функција на црниот дроб.

Индекс на телесна маса (BMI)

На основа на популациските фармакокинетските анализи индексот на телесна маса (BMI) немал клинички значајно влијание на фармакокинетиката на емпаглифлозин. Во оваа анализа проценето е дека РИК бил 5,82%, 10,4% и 17,3% понисок кај испитаници со BMI 30, 35 односно 45 kg/m^2 споредено со испитаници со индекс на телесна маса од 25 kg/m^2 .

Пол



Полот нема никакво клинички значајно влијание на фармакокинетиката на емпаглифлозин на основа на популациските фармакокинетичките анализи.

Раса

Во популациската фармакокинетската анализа проценето е дека РІК бил 13,5% повисок кај азиската популација со индекс на телесна маса 25 kg/m^2 споредено со неазиската популација со ист индекс на телесна маса.

Постари пациенти

Старосната возраст немала клинички значајно влијание на фармакокинетиката на емпаглифлозин на основа на популациските фармакокинетските анализи.

Педијатриска популација

Во фаза I од педијатриските студии испитувани се фармакокинетиката и фармакодинамиката на емпаглифлозин (5 mg, 10 mg и 25 mg) кај деца и адолесценти на возраст ≥ 10 до < 18 години со дијабетес мелитус тип 2.

Обсервираните фармакокинетички и фармакодинамички одговори биле конзистентни со одговорите забележани кај возрасни испитаници.

Во педијатриската студија фаза 3 испитувани се фармакокинетиката и фармакодинамиката (промена на вредностите на HbA1c во однос на почетната вредност) на емпаглифлозин во доза од 10 mg со можност за зголемување на дозата до 25 mg кај деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години со дијабетес мелитус тип 2. Забележаниот однос помеѓу изложеноста и одговорот бил целосно споредлив кај возрасните и децата и адолесцентите. Перорална употреба на емпаглифлозин резултирала со изложеност во опсег забележан кај возрасни пациенти.

Воочените геометриски средни вредности на најниските концентрации и геометриски средни вредности на концентрацијата 1,5 час после примената во состојба на динамичка рамнотежа изнесувале 26,6 nanomol/L , односно, 308 nanomol/L после примена на емпаглифлозин во дози од 10 mg, еднаш дневно и 67,0 nanomol/L , односно 525 nanomol/L , после применена емпаглифлозин во доза од 25 mg, еднаш дневно.

5.3. Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Предклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето на основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност, плодност и ран ембрионален развој.

Во долгорочите студии на токсичноста кај глодари и кучиња забележани се знаци на токсичност при вредности на изложеност кои се еднакви или поголеми од 10-кратната клиничка доза на емпаглифлозин. Поголем дел од токсичноста одговарала на секундарната фармакологија, која е поврзана со губење на глукозата по пат на урината и нерамнотежата на електролитите вклучувајќи намалена телесна маса и телесни масти, зголемена конзумација на храна, дијареа, дехидратација, намалена концентрација на глукоза во серумот и зголемување на другите серумски параметри кои одржуваат зголемен метаболизам на протеини и глуконеогенеза, промени во урината како што се полиурија и глюкозурија, како и микроскопски промени, вклучувајќи минерализација во бубрегот и во некои меки и васкуларни ткива. Микроскопскиот доказ на ефектот на прекумерното влијание на лекот на бубрезите кои се забележани кај поединачни видови, вклучувале тубуларна дилатација, тубуларна минерализација и минерализација на певисот при приближно 4-кратна клиничка AUC изложеност на емпаглифлозин, која е поврзана со доза од 25 mg.



Емпаглифлозин не е генотоксичен.

Во 2-годишни студии на канцерогеност, емпаглифлозин не ја зголемил зачестеноста на тумори кај женки стаорци до постигнување на највисока доза од 700 mg/kg/ден, што е приближно 72 пати поголема вредност во однос на максималната клиничка РИК изложеност на емпаглифлозин. Кај стаорци мажјаци биле забележани бенигни васкуларни пролиферативни лезии (хемангиоми) на мезентеријалните лимфни јазли, кои се поврзани со терапијата, при највисока доза, но не при доза од 300 mg/kg/ден, што е приближно 26 пати поголема вредност во однос на максималната клиничка изложеност на емпаглифлозин. Тумори на интерстицијалните клетки на тестисите се забележани со зголемена зачестеност кај стаорци при 300 mg/kg/ден и повеќе, но не при 100 mg/kg/ден што е приближно 18 пати поголема вредност во однос на максималната изложеност на емпаглифлозин. И двата тумура се почести кај стаорци и веројатно не се релевантни за луѓето.

Емпаглифлозин не ја зголемил зачестеноста на тумори кај женки глувци во дози до 1000 mg/kg/ден, што е приближно 62 пати поголема вредност во однос на максималната клиничка изложеност на емпаглифлозин. Емпаглифлозин индицирал тумури на бубрег кај глувци мажјаци при доза од 1000 mg/kg/ден, но не при 300 mg/kg/ден, што е приближно 11 пати поголема вредност во однос на максималната изложеност на емпаглифлозин. Механизмот на дејство на овие тумори зависи од природната предиспозиција на глувците мажјаци за патологијата на бубрезите и метаболитичкиот пат кој не се однесува на луѓето. Тумурите на бубрезите глувците мажјаци не се сметаат за релевантни кај луѓето.

При изложеноста која била во доволна мера над изложеноста кај луѓе после терапевтски дози, емпаглифлозин немал несакани дејства на фертилитетот или на раниот ембрионален развој. Емпаглифлозин, применет во тек на периодот на органогенеза немал тератоген ефект. Само при дози токсични за мајката емпаглифлозин предизвикал свиткување на коските на екстремитетите кај стаорци и зголемена ембриофетална смртност кај зајаци.

Во пренаталните и постнаталните студии на токсичноста кај стаорци забележано е редуцирање на порастот на тежината на потомството при изложеност на мајката приближно 4 пати поголема од максималната клиничка изложеност на емпаглифлозин. Ваквиот ефект не е забележан при системска изложеност која била еднаква на максималната клиничка изложеност на емпаглифлозин. Значењето на овие резултати за луѓето не е јасен.

Во студиите за јувенилна токсичност на стаорци, во кои е применет емпаглифлозин од 21. до 90. дена во постнаталниот период, при доза од 100 mg/kg/ден која е околу 11 пати поголема од максималната клиничка доза од 25 mg, забележана е само безопасна, минимална до умерена ренална тубуларна и пелвична дилатација. Овие наоди биле присутни после 13 седмица од периодот на опоравување од земањето на лекот кај јувенилни стаорци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

Лактоза, монохидрат

Целулоза, микрокристална



Хидроксипропил целулоза
Кроскармелоза, натриум
Магнезиум стеарат
Силициум диоксид, колоиден, безводен

Обвивка на таблетата

Хипромелоза 2910
Титан-диоксид (E171)
Талк
Макрогол 400
Железен(III)-оксид, жолт (E172)

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

Без посебни услови на чување.

6.5. Природа и содржина на пакување

Внатрешното пакување е перфорирани ПВЦ/алуминиумски блистер, деллив на поединачни дози.

Надворешното пакување на лекот е картонска кутија која содржи 3 блистера со по 10 филм обложени таблети (30 филм обложени таблети, 3x10 x 1) и Упатство за пациентот.

6.6. Посебни мерки за ракување и мерки на претпазливост при отстранување на неискористен лек односно отпаден материјал кој потекнува од лекот

Неупотребениот лек или отпадниот материјал се уништува со согласност со важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје
ул. Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Република Северна Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Jardiance, 10mg, филм обложена таблета, блистер, 3x10, филм обложени таблети
Број на одобрение за ставање на готов лек во промет: 11-4115/2 од 21.12.2021

Jardiance, 25mg, филм обложена таблета, блистер, 3x10, филм обложени таблети.
Број на одобрение за ставање на готов лек во промет: 11-4114/2 од 21.12.2021

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

01.11.2016

21.12.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2024

