

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Glusod 10 mg filmom obložene tablete
Glusod 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Glusod 10 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat
Jedna tableta sadrži 59,00 mg laktoze hidrata.

Glusod 25 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat
Jedna tableta sadrži 147,50 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Glusod 10 mg filmom obložene tablete
Žute, okrugle, konveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm, s utisnutim "E" na jednoj strani i ravne s druge strane.

Glusod 25 mg filmom obložene tablete
Žute, ovalne, konveksne, filmom obložene tablete promjera 11,5 mm x 6,2 mm, s utisnutim "MC" na jednoj strani i ravne s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Šećerna bolest tipa 2

Glusod je indiciran u odraslih i djece u dobi od 10 i više godina za liječenje nedostatno kontrolirane šećerne bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

- kao monoterapija kada se metformin ne smatra prikladnim zbog nepodnošljivosti
- kao dodatak drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinirane terapije, učinke na kontrolu glikemije, kardiovaskularne i bubrežne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

Zatajivanje srca

Glusod je indiciran u odraslih za liječenje simptomatskog kroničnog zatajivanja srca.

Kronična bubrežna bolest

Glusod je indiciran u odraslih za liječenje kronične bubrežne bolesti.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Šećerna bolest tipa 2

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno za monoterapiju i za dodatak kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. U bolesnika koji podnose empagliflozin 10 mg jedanput dnevno, imaju $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² i trebaju jaču kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg (vidjeti niže i dio 4.4).

Zatajivanje srca

Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno.

Kronična bubrežna bolest

Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno.

Sve indikacije

Kada se empagliflozin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U slučaju propuštene doze, doza se treba uzeti čim se bolesnik sjeti; međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog ograničenog iskustva, ne preporučuje se započeti liječenje empagliflozinom u bolesnika s $eGFR$ -om < 20 ml/min/1,73 m².

U bolesnika s $eGFR$ -om < 60 ml/min/1,73 m², dnevna doza empagliflozina je 10 mg.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, djelotvornost empagliflozina u snižavanju glukoze smanjena je u bolesnika s $eGFR$ -om < 45 ml/min/1,73 m², a vjerojatno odsutna u bolesnika s $eGFR$ -om < 30 ml/min/1,73 m². Stoga, ako se $eGFR$ snizi ispod 45 ml/min/1,73 m², treba razmotriti primjenu dodatne terapije za snižavanje glukoze, ukoliko je to potrebno (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem jetre. Izloženost empagliflozinu je povećana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Terapijsko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem jetre je ograničeno i stoga se ne preporučuje za uporabu u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Nije preporučeno prilagođavanje doze prema dobi. U bolesnika u dobi od 75 i više godina, treba uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno. U bolesnika koji podnose empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i trebaju dodatnu kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za djecu s $eGFR$ -om < 60 ml/min/1,73 m² i djecu mlađu od 10 godina.

Sigurnost i djelotvornost empagliflozina za liječenje zatajivanja srca ili za liječenje kronične bubrežne bolesti u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane, progutane cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Empagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 (vidjeti „Ketoacidoza“ u dijelu 4.4).

Ketoacidoza

U bolesnika sa šećernom bolešću liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su slučajevi ketoacidoze, uključujući i slučajeve opasne po život te slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave ketoacidoze veća pri višim dozama empagliflozina. Iako je manje vjerojatno da će ketoacidoza nastati u bolesnika koji nemaju šećernu bolest, prijavljeni su slučajevi i u takvih bolesnika.

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti mora se razmotriti rizik od ketoacidoze. Ako se pojave ovi simptomi, potrebno je ustvrditi radi li se u bolesnika o ketoacidozi, neovisno o razini glukoze u krvi.

U bolesnika u kojih se sumnja na ketoacidozu ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

Prije početka liječenja empagliflozinom, potrebno je u anamnezi bolesnika razmotriti moguće predisponirajuće čimbenike za ketoacidozu.

Uz empagliflozin su opažene ketoacidoza i glukozurija produljenog trajanja. Ketoacidoza može nakon prekida primjene empagliflozina trajati dulje nego što se očekuje s obzirom na njegov poluvijek u plazmi (vidjeti dio 5.2). Na produljeno trajanje ketoacidoze mogu utjecati čimbenici koji nisu povezani s empagliflozinom, kao što je nedostatak inzulina.

Bolesnici koji mogu biti pod većim rizikom od ketoacidoze uključuju bolesnike s niskom rezervom funkcije beta-stanica (npr. bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 koji imaju nisku razinu C-peptida ili bolesnici s latentnom autoimunom šećernom bolešću u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili bolesnici s pankreatitisom u anamnezi), bolesnike sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, bolesnike kojima su snižene doze inzulina i bolesnike s povećanim zahtjevima za inzulinom zbog akutne bolesti, kirurškog zahvata ili zlouporabe alkohola. SGLT2 inhibitore treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika.

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom ketoacidoze tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.

Empagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Podaci iz programa kliničkih ispitivanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 pokazali su povećanu pojavu ketoacidoze koja je po učestalosti bila česta u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg i 25 mg kada su primjenjivani kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom.

Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog ograničenog iskustva, ne preporučuje se započeti liječenje empagliflozinom u bolesnika s eGFR-om $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

U bolesnika s eGFR-om $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dnevna doza empagliflozina je 10 mg (vidjeti dio 4.2).

Djelotvornost empagliflozina u snižavanju glukoze ovisi o bubrežnoj funkciji i smanjena je u bolesnika s eGFR-om $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, a vjerojatno odsutna u bolesnika s eGFR-om $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se procjena funkcije bubrega kako slijedi:

- prije započinjanja terapije empagliflozinom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje (vidjeti dijelove 4.2, 4.8, 5.1 i 5.2)
- prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega

Rizik od deplecije volumena

Na temelju načina djelovanja inhibitora SGLT2, osmotska diureza, koja prati glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Stoga treba biti oprezan u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirani pad krvnog tlaka mogao predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina.

U slučaju stanja koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest), u bolesnika koji primaju empagliflozin preporučuje se pažljivo praćenje statusa volumena (npr. liječnički pregled, mjerenja krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja empagliflozinom dok se gubitak tekućine ne korigira.

Starije osobe

Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Veći broj takvih bolesnika koji su liječeni empagliflozinom, imali su nuspojave povezane s deplecijom volumena u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8). Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Komplicirane infekcije mokraćnog sustava

U bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije empagliflozinom.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

Prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma u bolesnica i bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući empagliflozin (što je poznato i kao Fournierova gangrena). To je rijedak, no ozbiljan i potencijalno po život opasan događaj koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju i liječenje antibioticima.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma boli, osjetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u području genitalija ili perinealnom području, s vrućicom ili malaksalosti. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Fournierovu gangrenu, potrebno je prekinuti uzimanje empagliflozina te hitno započeti s liječenjem (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima s drugim SGLT2 inhibitorom, opaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato spada li taj događaj u učinak skupine lijekova (engl. *class effect*). Kao i kod svih bolesnika s dijabetesom važno je savjetovati bolesnike o rutinskoj, preventivnoj njezi stopala.

Oštećenje funkcije jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre tijekom primjene empagliflozina u kliničkim ispitivanjima. Uzročno-posljedična povezanost između empagliflozina i oštećenja funkcije jetre nije ustanovljena.

Povišeni hematokrit

Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izrazitim povećanjem hematokrita potrebno je pratiti i pregledati zbog moguće podležeće hematološke bolesti.

Kronična bubrežna bolest

Bolesnici s albuminurijom mogu imati više koristi od liječenja empagliflozinom.

Infiltrativna bolest ili Takotsubo kardiomiopatija

Bolesnici s infiltrativnom bolešću ili s Takotsubo kardiomiopatijom nisu posebno proučavani. Stoga, djelotvornost u tih bolesnika nije ustanovljena.

Laboratorijska ispitivanja mokraće

Bolesnici koji uzimaju empagliflozin, zbog njegovog će mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

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

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer mjerenja 1,5-AG nisu pouzdana za procjenu kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Savjetuje se primjena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Laktoza

Tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Jedna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Diuretici

Empagliflozin može pridonijeti diuretskom učinku tiazida i diuretika Henleove petlje te može povećati rizik od dehidracije i hipotenzije (vidjeti dio 4.4).

Inzulini i inzulinski sekretaogici

Inzulin i inzulinski sekretagogi, poput sulfonilureja, mogu povećati rizik od hipoglikemije. Stoga, može biti potrebna niža doza inzulina ili inzulinskog sekretagoga kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije kada se primjenjuju u kombinaciji s empagliflozinom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na empagliflozin

Podaci *in vitro* sugeriraju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 i UGT2B7. Empagliflozin je supstrat humanih prijenosnika za unos OAT3, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne OAT1 i OCT2. Empagliflozin je supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Istodobna primjena empagliflozina s probenecidom, inhibitorom enzima UGT i prijenosnika OAT3, rezultirala je 26%-tnim povećanjem vršne koncentracije empagliflozina u plazmi (C_{max}) i 53%-tnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Učinak indukcije UGT-a (npr. indukcija rifampicinom ili fenitoinom) na empagliflozin nije ispitan. Ne preporučuje se istodobno liječenje poznatim induktorima enzima UGT zbog potencijalnog rizika smanjene djelotvornosti. Ako se mora istodobno primijeniti induktor UGT enzima, prikladno je praćenje kontrole glikemije radi procjene odgovora na empagliflozin.

Ispitivanje interakcija s gemfibrozilom, *in vitro* inhibitorom prijenosnika OAT3 i OATP1B1/1B3, pokazala je da je C_{max} empagliflozina povećan za 15%, a AUC za 59% nakon istodobne primjene. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Inhibicija prijenosnika OATP1B1/1B3 putem istodobne primjene s rifampicinom rezultirala je 75%-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} i 35%-tnim povećanjem vrijednosti AUC za empagliflozin. Ove promjene se ne smatraju klinički značajnima.

Izloženost empagliflozinu je bila slična sa i bez istodobne primjene s verapamilom, inhibitorom P-gp-a, ukazujući da inhibicija P-gp-a nema klinički značajan učinak na empagliflozin.

Ispitivanja interakcija sugeriraju da istodobna primjena s metforminom, glimepiridom, pioglitazonom, sitagliptinom, linagliptinom, varfarinom, verapamilom, ramiprilom, simvastatinom, torasemidom i hidroklorotiazidom nije utjecala na farmakokinetiku empagliflozina.

Učinci empagliflozina na druge lijekove

Empagliflozin može povećati izlučivanje litija putem bubrega pa razine litija u krvi mogu biti snižene. Koncentraciju litija u serumu potrebno je češće pratiti nakon započinjanja liječenja empagliflozinom kao i nakon promjena doze. Bolesnika je potrebno uputiti liječniku koji je propisao litij kako bi mogao pratiti koncentraciju litija u serumu.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, empagliflozin ne inhibira, ne inaktivira niti ne inducira izoforme CYP450. Empagliflozin ne inhibira UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ili UGT2B7. Stoga se interakcije među lijekovima koje uključuju glavne izoforme enzima CYP450 i UGT s empagliflozinom i istodobno primijenjenim supstratima tih enzima, ne smatraju vjerojatnima.

Empagliflozin ne inhibira P-gp pri terapijskim dozama. Na temelju *in vitro* ispitivanja, ne smatra se da empagliflozin izaziva interakcije s djelatnim tvarima koji su P-gp supstrati. Istodobna primjena digoksina, supstrata P-gp-a, s empagliflozinom rezultirala je 6%-tnim povećanjem vrijednosti AUC i 14%-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} za digoksin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.

Empagliflozin ne inhibira humane prijenosnike za unos poput OAT3, OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro* pri klinički značajnim koncentracijama u plazmi, te se kao takve, interakcije među lijekovima sa supstratima tih prijenosnika za unos ne smatraju vjerojatnima.

Ispitivanja interakcija provedena na zdravim dobrovoljcima sugeriraju da empagliflozin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, varfarina, ramiprila, digoksina, diuretika i oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni empagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi placentu tijekom kasne trudnoće u vrlo ograničenoj količini, ali ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na rani embrionalni razvoj. Međutim, ispitivanja na životinjama su pokazala štetne učinke na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu empagliflozina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nisu dostupni podaci u ljudi o izlučivanju empagliflozina u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Empagliflozin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka empagliflozina na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Glusod malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike je potrebno savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima, naročito ako se empagliflozin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Šećerna bolest tipa 2

Ukupno je 15 582 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 bilo uključeno u klinička ispitivanja za ocjenu sigurnosti primjene empagliflozina, od kojih je 10 004 bolesnika primalo empagliflozin, bilo u obliku monoterapije ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom, pioglitazonom, inhibitorima enzima DPP-4 ili inzulinom.

U 6 placebom kontroliranih ispitivanja, u trajanju od 18 do 24 tjedna, bilo je uključeno 3534 bolesnika, od kojih je 1183 bilo liječeno placebom, a 2351 empagliflozinom. Ukupna incidencija štetnih događaja u bolesnika liječenih empagliflozinom bila je slična kao u skupini koja je primala placebo. Kada se empagliflozin primjenjivao sa sulfonilurejom ili inzulinom, najčešće prijavljena nuspojava je bila hipoglikemija (vidjeti opis odabranih nuspojava).

Zatajivanje srca

U ispitivanja EMPEROR bili su uključeni bolesnici sa zatajivanjem srca i smanjenom (N = 3726) ili očuvanom (N = 5985) ejekcijskom frakcijom koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo. Približno polovina bolesnika imala je šećernu bolest tipa 2. Najčešća nuspojava u

objedinjenim ispitivanjima EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved bila je deplecija volumena (empagliflozin 10 mg: 11,4%, placebo: 9,7%).

Kronična bubrežna bolest

U ispitivanje EMPA-KIDNEY bili su uključeni bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću (N = 6609) koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo. Oko 44 % bolesnika imalo je šećernu bolest tipa 2. Najčešće nuspojave u ispitivanju EMPA-KIDNEY bile su ulozi (giht) (empagliflozin 7,0% naspram placeba 8,0%) i akutno oštećenje bubrega (empagliflozin 2,8% naspram placeba 3,5%), koje su bile češće zabilježene u bolesnika koji su primali placebo.

Ukupni sigurnosni profil empagliflozina uglavnom je bio dosljedan u ispitivanim indikacijama.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave, klasificirane prema organskim sustavima i MedDRA preporučenim pojmovima, prijavljene u bolesnika koji su primali empagliflozin u placebom kontroliranim ispitivanjima prikazane su u donjoj tablici (Tablica 1).

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) prijavljenih u placebom kontroliranim ispitivanjima i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije		Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije ^a Infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu) ^a		Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)*	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (kada je primjena bila sa sulfonilurejom ili inzulinom) ^a	Žeđ	Ketoacidoza*		
Poremećaji probavnog sustava		Konstipacija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež (generalizirani) Osip	Urtikarija Angioedem		
Krvožilni poremećaji	Deplecija volumena ^a				
Poremećaji		Pojačano	Dizurija		Tubulointersticijski

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
bubrega i mokraćnog sustava		mokrenje ^a			nefritis
Pretrage		Povišene razine lipida u serumu ^a	Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije ^a Povišena vrijednost hematokrita ^a		

^aza dodatne informacije vidjeti niže navedene odlomke

*vidjeti dio 4.4

Opis izabranih nuspojava

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnoj terapiji u odgovarajućim ispitivanjima i bila je slična u skupinama koje su primale empagliflozin i placebo u obliku monoterapije, kao dodatak metforminu, kao dodatak pioglitazonu sa ili bez metformina, kao dodatak linagliptinu i metforminu i kao dodatak terapiji standardnim liječenjem, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost je zabilježena kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz metformin i sulfonilureju (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), kao dodatak uz bazalni inzulin sa ili bez metformina te sa ili bez sulfonilureje (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati; empagliflozin 10 mg i 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% tijekom 78-tjednog ispitivanja) te kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3% placebo: 37,2% tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% tijekom 52-tjednog ispitivanja).

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR slična učestalost hipoglikemije zabilježena je kad se primjenjivao kao dodatna terapija uz sulfonilureju ili inzulin (empagliflozin 10 mg: 6,5%, placebo: 6,7%).

Teška hipoglikemija (dogadjaji koji zahtijevaju pomoć)

Nije opaženo povećanje epizoda teške hipoglikemije u skupinama koje su primale empagliflozin u odnosu na placebo u obliku monoterapije, kao dodatak uz metformin, kao dodatak uz metformin i sulfonilureju, kao dodatak uz pioglitazon sa ili bez metformina, kao dodatak uz linagliptin i metformin, kao dodatak terapiji standardnim liječenjem te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama. Povećana učestalost je zabilježena kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz bazalni inzulin sa ili bez metformina te sa ili bez sulfonilureje (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% tijekom početnih 18 tjedana liječenja kada se inzulin nije mogao prilagođavati; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% tijekom 78-tjednog ispitivanja), kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% tijekom početnog 18-tjednog liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% tijekom 52-tjednog ispitivanja).

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR, teška hipoglikemija zabilježena je sa sličnom učestalošću u bolesnika sa šećernom bolešću kada su liječeni empagliflozinom i placebom kao dodatnom terapijom uz sulfonilureju ili inzulin (empagliflozin 10 mg: 2,2%, placebo: 1,9%).

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije bile su prijavljene češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 4,0%, empagliflozin 25 mg: 3,9%) u usporedbi s placebom (1,0%). Ove su infekcije češće bile prijavljene u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom, dok su razlike u učestalosti u muškaraca bile manje izražene. Infekcije genitalnog trakta bile su blage ili umjerene u intenzitetu.

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR, učestalost tih infekcija bila je izraženija u bolesnika sa šećernom bolešću (empagliflozin 10 mg: 2,3%, placebo: 0,8%) nego u bolesnika bez šećerne bolesti (empagliflozin 10 mg: 1,7%, placebo: 0,7%) kada su liječeni empagliflozinom u usporedbi s placebom.

Istodobno s genitalnim infekcijama zabilježeni su slučajevi fimoze/stečene fimoze koji su u nekim slučajevima zahtijevali cirkumciziju.

Pojačano mokrenje

Pojačano mokrenje (uključujući prethodno definirane pojmove polakizuriju, poliuriju i nokturiju) bile su opažene češće u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) u usporedbi s placebom (1,4%). Pojačano mokrenje je uglavnom bilo blago do umjereno po intenzitetu. Učestalost prijavljene nokturije je bila slična za placebo i empagliflozin (<1%).

U ispitivanjima zatajivanja srca EMPEROR, pojačano mokrenje opaženo je sa sličnom učestalošću u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom i placebom (empagliflozin 10 mg: 0,9%, placebo: 0,5%).

Infekcija mokraćnog sustava

Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaj bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom od 25 mg i placebom (7,0% i 7,2%) te veća u bolesnika liječenih empagliflozinom od 10 mg (8,8%). Slično placebo, infekcija mokraćnog sustava bila je češće prijavljena u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom kroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava. Intenzitet (blag, umjeren, jak) infekcije mokraćnog sustava bio je sličan u bolesnika liječenih empagliflozinom i placebom.

Infekcija mokraćnog sustava češće je bila prijavljena u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom; dok u muškaraca nije bilo razlika.

Deplecija volumena

Sveukupna učestalost deplecije volumena (uključujući prethodno definirane pojmove sniženi krvni tlak (izmjereno ambulantno), sniženi sistolički krvni tlak, dehidraciju, hipotenziju, hipovolemiju, ortostatsku hipotenziju i sinkopu) bila je slična u bolesnika liječenih empagliflozinom (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) i placebom (0,3%). Učestalost događaja deplecije volumena je bila povećana u bolesnika u dobi 75 ili više godina, koji su liječeni empagliflozinom od 10 mg (2,3%) ili empagliflozinom od 25 mg (4,3%) u usporedbi s placebom (2,1%).

Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije

Ukupna učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi i sniženom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba (povišena razina kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; snižena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Početna povišenja kreatinina i početna sniženja procijenjenih brzina glomerularne filtracije u bolesnika liječenih empagliflozinom općenito su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilna nakon prekida liječenja.

Dosljedno tome, bolesnici liječeni empagliflozinom u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME imali su početni pad vrijednosti eGFR (srednja vrijednost: 3 ml/min/1,73 m²). Potom se vrijednost eGFR održala tijekom kontinuiranog liječenja. Srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu nakon prekida liječenja, što pokazuje da akutne hemodinamičke promjene mogu imati ulogu u ovim promjenama funkcije bubrega. Ta je pojava opažena i u ispitivanjima EMPEROR kod zatajivanja srca i u ispitivanju EMPA-KIDNEY.

Povišene razine lipida u serumu

Srednje vrijednosti postotnih povećanja od početne vrijednosti za empagliflozin 10 mg odnosno 25 mg naspram placeba bile su: ukupni kolesterol 4,9% i 5,7% naspram 3,5%; HDL-kolesterol 3,3% i 3,6% naspram 0,4%; LDL-kolesterol 9,5% i 10,0% naspram 7,5%; trigliceridi 9,2% i 9,9% naspram 10,5%.

Povišena vrijednost hematokrita

Srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita bile su 3,4% za empagliflozin 10 mg, i 3,6% za empagliflozin 25 mg, u usporedbi s 0,1% za placebo. U ispitivanju EMPA-REG Outcome, vrijednosti hematokrita vratile su se prema početnim vrijednostima nakon razdoblja praćenja od 30 dana nakon prekida liječenja.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju DINAMO liječeno je 157 djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2, pri čemu je 52 bolesnika primalo empagliflozin, 52 linagliptin, a 53 placebo (vidjeti dio 5.1).

Tijekom faze kontrolirane placebom, najčešća nuspojava bila je hipoglikemija čija je ukupna stopa bila viša u bolesnika u objedinjenoj skupini koja je primala empagliflozin u usporedbi s placebom (empagliflozin 10 mg i 25 mg, objedinjeno: 23,1 %, placebo: 9,4 %). Nijedan od tih slučajeva nije bio težak niti je zahtijevao pomoć.

Sigurnosni profil u djece uglavnom je bio sličan sigurnosnom profilu u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, jednokratne doze do 800 mg empagliflozina u zdravih dobrovoljaca i višekratne dnevne doze do 100 mg u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze mokraćom dovodeći do povećanja volumena mokraće. Opaženo povećanje volumena mokraće nije bilo ovisno o dozi i nije klinički značajno. Ne postoje iskustva s dozama višim od 800 mg u ljudi.

Terapija

U slučaju predoziranja potrebno je započeti liječenje ovisno o bolesnikovom kliničkom statusu. Eliminacija empagliflozina hemodijalizom nije ispitivana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), ATK oznaka: A10BK03

Mehanizam djelovanja

Empagliflozin je reverzibilni, visoko potentni (IC_{50} iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2). Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji za SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu. SGLT2 je jako izražen u bubregu, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo nizak. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.

Empagliflozin poboljšava kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija prijenosnika SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u mokraću. Povrh toga, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrija što rezultira osmotskom diurezom i smanjenim intravaskularnim volumenom.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, izlučivanje glukoze mokraćom povećalo se neposredno nakon prve doze empagliflozina i stabilno je tijekom 24-satnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći održalo se pri kraju 4-tjednog perioda liječenja, iznoseći u prosjeku približno 78 g/dan. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći rezultiralo je trenutnim smanjenjem razina glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Empagliflozin snižava razinu glukoze natašte i nakon jela. Mehanizam djelovanja empagliflozina neovisan je o funkciji beta-stanica i inzulinskom putu, a to doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Zabilježeno je poboljšanje surogatnih biljega funkcije beta-stanica uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment- β*). Uz to, izlučivanje glukoze mokraćom pokreće gubitak kalorija koji je povezan s gubitkom tjelesne masti i smanjenjem tjelesne težine. Glukozurija, koja je opažena s empagliflozinom, bila je praćena diurezom koja može doprinijeti trajnom i umjerenom snižavanju krvnog tlaka.

Empagliflozin smanjuje i reapsorpciju natrija i povećava količinu natrija koja dopijeva u distalni tubul. To može utjecati na nekoliko fizioloških funkcija, uključujući, među ostalim: povećanje tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenje intraglomerularnog tlaka, smanjenje volumnog i tlačnog opterećenja srca, smanjenje simpatičke aktivnosti i smanjenje stresa stijenke lijevog ventrikula kao što su pokazale niže vrijednosti NT-proBNP-a koje mogu imati korisne učinke na srčano remodeliranje, tlakove punjenja i diastoličku funkciju, kao i na očuvanje strukture i funkcije bubrega. Drugi učinci poput povećanja hematokrita, smanjenja tjelesne težine i krvnog tlaka mogu dodatno pridonijeti korisnim učincima na srce i bubrege.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Šećerna bolest tipa 2

Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta integralni su dio liječenja šećerne bolesti tipa 2.

Glikemijska djelotvornost i kardiovaskularni ishodi bili su ocijenjeni u ukupno 14 663 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su bili liječeni u 12 dvostruko slijepih, placebom i aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja od kojih je 9295 primalo empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4165 bolesnika; empagliflozin 25 mg: 5130 bolesnika). Trajanje liječenja u pet ispitivanja iznosilo je 24 tjedna; s produžetkom tih i drugih ispitivanja bolesnici su bili izloženi empagliflozinu do 102 tjedna.

Liječenje empagliflozinom u obliku monoterapije i u kombinaciji s metforminom, pioglitazonom, sulfonilurejom, inhibitorima enzima DPP-4 i inzulinom, dovelo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), smanjenja tjelesne težine te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Primjena empagliflozina od 25 mg rezultirala je većim udjelom bolesnika s postignutom ciljnom vrijednosti HbA1c nižom od 7% i manjim brojem bolesnika koji su trebali dodatno liječenje u cilju postizanja zadovoljavajuće glikemije (eng. *Glycaemic rescue*) u usporedbi s primjenom empagliflozina od 10 mg i placeba. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem vrijednosti HbA1c. Povrh toga, empagliflozin kao dodatak terapiji standardnim liječenjem je smanjio kardiovaskularni mortalitet u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti.

Monoterapija

Djelotvornost i sigurnost monoterapije empagliflozinom ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom i aktivno kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna u prethodno neličenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom rezultiralo je statistički značajnim ($p < 0,0001$) smanjenjem vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (Tablica 2) i klinički značajnim smanjenjem vrijednosti FPG.

U prethodno određenoj analizi bolesnika ($N=201$) s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 8,5\%$ liječenje je rezultiralo sniženjem vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost u iznosu od -1,44% za empagliflozin od 10 mg, -1,43% za empagliflozin od 25 mg, -1,04% za sitagliptin te povećanjem od 0,01% za placebo.

U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovog ispitivanja, snižene vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bila su održane do 76. tjedna.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti placebom kontroliranog ispitivanja empagliflozina kao monoterapije u trajanju 24 tjedna^a

	Placebo	Empagliflozin		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,91	7,87	7,86	7,85
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Razlika od placeba 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
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 7\%$ ²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Tjelesna težina (kg)				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	78,23	78,35	77,80	79,31
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Razlika od placeba 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
Sistolički krvni tlak (mmHg)⁴				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,4	133,0	129,9	132,5
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-2,6*	-3,4*	0,8

	Placebo	Empagliflozin		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100 mg
		(-5,2; -0,0)	(-6,0; -0,9)	(-1,4; 3,1) ³

^a Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *Last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ 95% CI

⁴ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

*p-vrijednost <0,0001

Kombinirana terapija

Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu

Empagliflozin kao dodatak metforminu, metforminu i sulfonilureji ili pioglitazonu sa ili bez metformina rezultirao je statistički značajnim ($p < 0,0001$) sniženjem vrijednosti HbA1c i smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 3). Uz to, došlo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovih ispitivanja, sniženje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bilo je održano do 76. tjedna.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti 24-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja^a

Dodatak terapiji metforminom			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,94	7,86
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% ²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,73	81,59	82,21
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Sistolički krvni tlak (mmHg)²			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,6	129,6	130,0
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Dodatak uz terapiju metforminom i sulfonilurejom			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10

Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% ²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<i>Tjelesna težina (kg)</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	76,23	77,08	77,50
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<i>Sistolički krvni tlak (mmHg)²</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,8	128,7	129,3
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<i>Dodatak uz terapiju pioglitazonom ± metformin</i>			
	<i>Placebo</i>	<i>Empagliflozin</i>	
		<i>10 mg</i>	<i>25 mg</i>
N	165	165	168
<i>HbA1c (%)</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,16	8,07	8,06
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% ²	7,7	24	30
N	165	165	168
<i>Tjelesna težina (kg)</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	78,1	77,97	78,93
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,34	-1,62	-1,47
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<i>Sistolički krvni tlak (mmHg)³</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	125,7	126,5	126
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,7	-3,1	-4,0
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

^a Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *Last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

* p-vrijednost <0,0001

U kombinaciji s metforminom u prethodno neliječenih bolesnika

Ispitivanje s faktorskim dizajnom u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti empagliflozina u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje

empagliflozinom u kombinaciji s metforminom (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg; te 12,5 mg i 1000 mg davani dvaput dnevno) pružilo je statistički značajna poboljšanja vrijednosti HbA1c (Tablica 4) i dovelo je do većih smanjenja vrijednosti FPG (u usporedbi s pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi s metforminom).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 24. tjednu za empagliflozin u kombinaciji s metforminom u usporedbi s pojedinačnim komponentama^a

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^c	
	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	+ Met 1000 mg ^c	+ Met 2000 mg ^c	Bez Met	1000 mg	2000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Usporedba naspram empa (95% CI) ¹	-0,63* (-0,86; -0,40)	-0,72* (-0,96; -0,49)		-0,57* (-0,81; -0,34)	-0,72* (-0,95; -0,48)			
Usporedba naspram met (95% CI) ¹	-0,79* (-1,03; -0,56)	-0,33* (-0,56; -0,09)		-0,75* (-0,98; -0,51)	-0,33* (-0,56; -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

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

^b Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan kada se daje uz metformin

^c Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan

*p≤0,0062 za HbA1c

Empagliflozin u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina

U bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg, liječenje empagliflozinom 10 mg ili 25 mg rezultiralo je statistički značajnim (p<0,0001) smanjenjima HbA1c i tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 5). Liječenje je dodatno rezultiralo klinički značajnim smanjenjima vrijednosti FPG, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti placebom kontroliranog ispitivanja koje je trajalo 24 tjedna u bolesnika u kojih se nije postigla odgovarajuća kontrola glikemije pomoću metformina i linagliptina 5 mg

Dodatak metforminu i linagliptinu 5 mg			
	Placebo ⁵	Empagliflozin ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,96	7,97	7,97

Dodatak metforminu i linagliptinu 5 mg			
	Placebo ⁵	Empagliflozin ⁶	
		10 mg	25 mg
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,14	-0,65	-0,56
Razlika od placeba (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% uz početnu vrijednost HbA1c ≥7% ²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Tjelesna težina (kg) ³			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,3	88,4	84,4
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika od placeba (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
Sistolički krvni tlak (mmHg) ⁴			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,1	130,4	131,0
Promjena od početne vrijednosti ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika od placeba (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testnog postupka za sekundarne mjere ishoda

³ Modeli miješanih učinaka za ponovljena mjerenja (MMRM model od engl. *mixed effects models for repeated measurements*) na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS; pomoću pristupa opaženih slučajeva, engl. *observed cases*, OC) uključivao je početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR (MDRD od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*), zemljopisno područje, posjetu, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete (engl. *treatment by visit interaction*). Za težinu je uključena početna vrijednost težine.

⁴ MMRM model je uključivao početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka i početnu vrijednost HbA1c kao linearnu(e) kovarijantu(e), te početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje, liječenje, posjetu i posjetu s obzirom na interakciju tijekom liječenja (engl. *visit by treatment interaction*) kao fiksne učinke.

⁵ Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

⁶ Bolesnici randomizirani u skupine empagliflozin 10 mg ili 25 mg primali su empagliflozin 10 mg ili 25 mg i linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

* p-vrijednost <0,0001

U prethodno određenoj podskupini bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c većom ili jednakom 8,5% smanjenje od početne vrijednosti HbA1c bilo je -1,3% uz empagliflozin 10 mg ili 25 mg u 24. tjednu (p<0,0001) u usporedbi s placebom.

Podaci iz 24-mjesečne terapije empagliflozinom kao dodatkom metforminu u usporedbi s glimepiridom

U ispitivanju u kojem su se usporedili djelotvornost i sigurnost empagliflozina od 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom, svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA1c (Tablica 6) te klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom. Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te statistički značajnim nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5% za empagliflozin, 24,2% za glimepirid, p<0,0001).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 104. tjednu u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu^a

	<i>Empagliflozin 25 mg</i>	<i>Glimepirid^b</i>
N	765	780
<i>HbA1c (%)</i>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,92	7,92
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,66	-0,55
Razlika od glimepirida ¹ (97,5% CI)	-0,11* (-0,20; -0,01)	
N	690	715
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednišću HbA1c ≥7% ²	33,6	30,9
N	765	780
<i>Tjelesna težina (kg)</i>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,52	83,03
Promjena od početne vrijednosti ¹	-3,12	1,34
Razlika od glimepirida ¹ (97,5% CI)	-4,46** (-4,87; -4,05)	
N	765	780
<i>Sistolički krvni tlak (mmHg)²</i>		
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	133,4	133,5
Promjena od početne vrijednosti ¹	-3,1	2,5
Razlika od glimepirida ¹ (97,5% CI)	-5,6** (-7,0 ; -4,2)	

^a Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *Last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

^b Do 4 mg glimepirida

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)

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

** p-vrijednost <0,0001

Dodatak terapiji inzulinom

Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno sa ili bez istodobne terapije metforminom ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana i posljednjih 12 tjedana, doza inzulina je bila stalna, ali se između 19. i 40. tjedna prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze <100 mg/dl [5,5 mmol/l] preprandijalno i razine glukoze <140 mg/dl [7,8 mmol/l] postprandijalno.

U 18. tjednu, empagliflozin je pružio statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (Tablica 7).

U 52. tjednu, liječenje empagliflozinom je rezultiralo statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i uštedom inzulina u usporedbi s placebom te sniženjem vrijednosti FPG i tjelesne težine.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u 18. i 52. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka uz višekratne dnevne doze inzulina sa ili bez metformina

	<i>Placebo</i>	<i>Empagliflozin</i>	
		<i>10 mg</i>	<i>25 mg</i>
N	188	186	189
<i>HbA1c (%) u 18. tjednu</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,39	8,29
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,44*	-0,52*

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
		(-0,61; -0,27)	(-0,69; -0,35)
N	115	119	118
<i>HbA1c (%) u 52. tjednu²</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,25	8,40	8,37
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% u 52. tjednu	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<i>Doza inzulina (IU/dan) u 52. tjednu²</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	89,94	88,57	90,38
Promjena od početne vrijednosti ¹	10,16	1,33	-1,06
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<i>Tjelesna težina (kg) u 52. tjednu²</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	96,34	96,47	95,37
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,44	-1,95	-2,04
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² 19.-40. tjedan: režim liječenja usmjerenog ka cilju (engl. *treat-to-target*) za prilagođavanje doze inzulina kako bi se postigle prethodno definirane ciljane razine glukoze u krvi (<100 mg/dl (5,5 mmol/l) preprandijalno, <140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandijalno)

* p-vrijednost <0,0001

** p-vrijednost = 0,0003

*** p-vrijednost = 0,0005

p-vrijednost = 0,0040

Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu sa ili bez metformina i/ili sulfonilureje ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana, doza inzulina je bila stabilna, ali se prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze natašte (FPG) <110 mg/dl u narednih 60 tjedana. U 18. tjednu, empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA1c (Tablica 8).

U 78. tjednu, empagliflozin je postigao statistički značajno sniženje vrijednosti HbA1c i uštedu inzulina u usporedbi s placebom. Nadalje, terapija empagliflozinom rezultirala je sniženjem vrijednosti FPG, tjelesne težine i krvnog tlaka.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu sa ili bez metformina ili sulfonilureje^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	125	132	117
<i>HbA1c (%) u 18. tjednu</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,10	8,26	8,34
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,56*	-0,70*

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
		(-0,78; -0,33)	(-0,93; -0,47)
N	112	127	110
<i>HbA1c (%) u 78. tjednu</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,09	8,27	8,29
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
<i>Doza bazalnog inzulina (IU/dan) u 78. tjednu</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	47,84	45,13	48,43
Promjena od početne vrijednosti ¹	5,45	-1,21	-0,47
Razlika od placeba ¹ (97,5% CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

^a Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS) – ispitanici koji su završili ispitivanje, prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *Last observation carried forward*, LOCF) prije pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

* p-vrijednost <0,0001

** p-vrijednost <0,025

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije, podaci iz 52-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka antidijabetičkoj terapiji ocijenjeni su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Liječenje empagliflozinom je dovelo do statistički značajnog sniženja vrijednosti HbA1c (Tablica 9) i klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka je bilo održano do 52 tjedna.

Tablica 9: Rezultati u 24. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i šećernom bolešću tipa 2^a

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	<i>eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m²</i>			<i>eGFR ≥30 do <60 ml/min/1,73m²</i>	
N	95	98	97	187	187
<i>HbA1c (%)</i>					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Razlika od placeba 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
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	$eGFR \geq 60$ do <90 ml/min/1,73 m ²			$eGFR \geq 30$ do <60 ml/min/1,73 m ²	
$HbA1c \geq 7\%^2$					
N	95	98	97	187	187
Tjelesna težina (kg)²					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Promjena od početne vrijednosti ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Razlika od placeba 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
Sistolički krvni tlak (mmHg)²					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Promjena od početne vrijednosti ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Razlika od placeba ¹ (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

^a Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *Last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)

¹ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

² Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

* $p < 0,0001$

Kardiovaskularni ishod

Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje EMPA-REG OUTCOME usporedilo je združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg s placebo, kao dodatak terapiji standardnim liječenjem u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i već ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti. Ukupno 7020 bolesnika je bilo liječeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tijekom medijana od 3,1 godine. Srednja dob je bila 63 godine, srednja vrijednost HbA1c je bila 8,1%, a 71,5% su bili muškarci. Na početku ispitivanja, 74% bolesnika je bilo liječeno metforminom, 48% inzulinom, a 43% sulfonilurejom. Oko polovica bolesnika (52,2%) imala je vrijednost eGFR 60-90 ml/min./1,73 m², 17,8% njih 45-60 ml/min./1,73 m² te 7,7% njih 30-45 ml/min./1,73 m².

U 12. tjednu, u usporedbi s početnom vrijednosti od 0,11% (0,02) u placebo skupini, opaženo je prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 tjedana, kontrola glikemije se optimizirala neovisno o liječenju u ispitivanju. Stoga je učinak bio oslabljen u 94. tjednu uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,08% (0,02) u placebo skupini, 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg.

U usporedbi s placebo, empagliflozin je bio superioran u sprječavanju primarne kombinirane

mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja je bio potaknut značajnim smanjenjem kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo usporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (Slika 1) te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (Tablica 10). U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME učinak empagliflozina na primarnu kombiniranu mjeru ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda, većinom nije ovisio o glikemijskoj kontroli ili bubrežnoj funkciji (eGFR) i općenito je bio dosljedan u svim kategorijama eGFR-a sve do eGFR-a od 30 ml/min/1,73 m².

Djelotvornost u sprječavanju kardiovaskularnog mortaliteta nije bila uvjerljivo ustanovljena u bolesnika koji su istodobno primjenjivali empagliflozin i DPP-4 inhibitore niti u bolesnika crne rase, jer je zastupljenost ovih skupina u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME bila ograničena.

Tablica 10: Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet^a

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

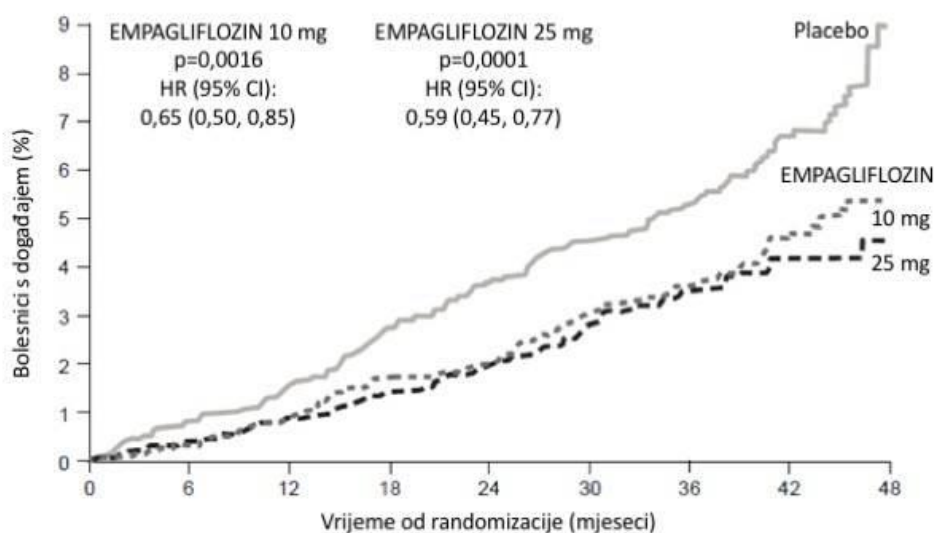
^a Liječena skupina, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

^b Združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg.

* Budući da su podaci iz ispitivanja bili uključeni u interim analizu, primijenjen je dvostrani 95,02%-tni interval pouzdanosti što odgovara p-vrijednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

Slika 1 Vrijeme do pojave kardiovaskularne smrti u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME

Pojedinačne doze empagliflozina naspram placeba



Br. s rizikom									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Zatajivanje srca koje zahtijeva hospitalizaciju

U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin je smanjio rizik od zatajivanja srca koje zahtijeva hospitalizaciju u usporedbi s placebom (empagliflozin 2,7%; placebo 4,1%; HR 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropatija

U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, HR je za razdoblje do prvog događaja nefropatije iznosio 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7%) naspram placeba (18,8%).

Povrh toga, uz empagliflozin je bila učestalija (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) pojava perzistirajuće normoalbuminurije ili mikroalbuminurije (49,7%) u bolesnika s početnom makroalbuminurijom u usporedbi s placebom (28,8%).

Glukoza u plazmi natašte

U četiri placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom u obliku monoterapije ili kao dodatna terapija uz metformin, pioglitazon ili metformin plus sulfonilureja rezultiralo je srednjom promjenom početne vrijednosti FPG-a u iznosu -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] za empagliflozin od 10 mg i -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] za empagliflozin od 25 mg u usporedbi s placebom (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Ovaj učinak je opažen nakon 24 tjedana, a održan je 76 tjedana.

Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka

Liječenje empagliflozinom kao dodatnom terapijom uz metformin ili metformin i sulfonilureju rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem vrijednosti glukoze 2 sata nakon obroka (test tolerancije nakon obroka) u 24. tjednu (dodatak uz metformin: placebo +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatak uz metformin i sulfonilureju: placebo -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Bolesnici s visokom početnom vrijednošću HbA1c >10%

U prethodno specificiranoj združenoj analizi triju otvorenih ispitivanja faze 3, liječenje empagliflozinom od 25 mg u bolesnika s teškom hiperglikemijom (N=184, srednja početna

vrijednost HbA1c 11,15%) rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem HbA1c od početne vrijednosti za 3,27% u 24. tjednu; skupine koje su primale placebo ili empagliflozin od 10 mg nisu bile uključene u ova ispitivanja.

Tjelesna težina

U prethodno specificiranim združenim analizama 4 placebo kontroliranih studija, liječenje empagliflozinom rezultiralo je smanjenjem tjelesne težine (-0,24 kg za placebo, -2,04 kg za empagliflozin 10 mg i -2,26 kg za empagliflozin 25 mg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna (-0,16 kg za placebo, -1,96 kg za empagliflozin 10 mg i -2,25 kg za empagliflozin 25 mg).

Krvni tlak

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim krvnim tlakom na različitim antidijabetičkim lijekovima i do 2 antihipertenzivna lijeka. Liječenje empagliflozinom jedanput dnevno rezultiralo je statistički značajnim sniženjem vrijednosti HbA1c i 24-satnog srednjeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka utvrđenog ambulantnim praćenjem krvnog tlaka (Tablica 11). Liječenje empagliflozinom dovelo je do sniženja sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka mjerenog u sjedećem položaju.

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu u placebo kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nereguliranim krvnim tlakom^a

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
<i>HbA1c (%) u 12. tjednu¹</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,87	7,92
Promjena od početne vrijednosti ²	0,03	-0,59	-0,62
Razlika od placeba ² (95% CI)		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
<i>24-satni SKT u 12. tjednu³</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	131,72	131,34	131,18
Promjena od početne vrijednosti ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Razlika od placeba ⁴ (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
<i>24-satni DKT u 12. tjednu³</i>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	75,16	75,13	74,64
Promjena od početne vrijednosti ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Razlika od placeba ⁵ (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

^a Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS)

¹ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*)

² Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

³ LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promjene pomoćne antihipertenzivne terapije (engl. *antihypertensive rescue therapy*)

⁴ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

⁵ Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

* p-vrijednost <0,0001

** p-vrijednost <0,001

U prethodno specificiranim združenim analizama 4 placebo kontrolirana ispitivanja, liječenje empagliflozinom rezultiralo je sniženjem sistoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) u usporedbi s placebo (-0,5 mmHg) i dijastoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) u usporedbi s placebo (-0,5 mmHg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna.

Zatajivanje srca

Empagliflozin u bolesnika sa zatajivanjem srca i smanjenom ejekcijskom frakcijom

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje (EMPEROR-Reduced) provedeno je u 3730 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (funkcionalni stupanj II – IV prema klasifikaciji Njujorskog kardiološkog društva [engl. *New York Heart Association*, NYHA]) i smanjenom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijeve klijetke [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] $\leq 40\%$) s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji zatajivanja srca. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do utvrđenog prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i promjene nagiba krivulje za eGFR (CKD-EPI)_{cr} od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje. Terapija zatajivanja srca na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) / blokatore receptora angiotenzina / inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (88,3%), beta-blokatore (94,7%), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (71,3%) i diuretike (95,0%).

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

Empagliflozin je bio superioran placebo u sprječavanju rizika od primarne kompozitne mjere ishoda koja je obuhvaćala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i značajno je smanjio brzinu smanjenja eGFR-a (tablica 12, slika 2).

Tablica 12: Učinci liječenja prema primarnim kompozitnim mjerama ishoda, njihovim sastavnicama i dvjema ključnim sekundarnim mjerama ishoda uključenim u prethodno specificirano potvrdno testiranje

	<i>Placebo</i>	<i>Empagliflozin 10 mg</i>
N	1867	1863
<i>Vrijeme do prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, N (%)</i>	462 (24,7)	361 (19,4)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-vrijednost za superiornost		<0,0001
<i>Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, N (%)</i>	202 (10,8)	187 (10,0)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,92 (0,75; 1,12)
<i>Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva), N (%)</i>	342 (18,3)	246 (13,2)

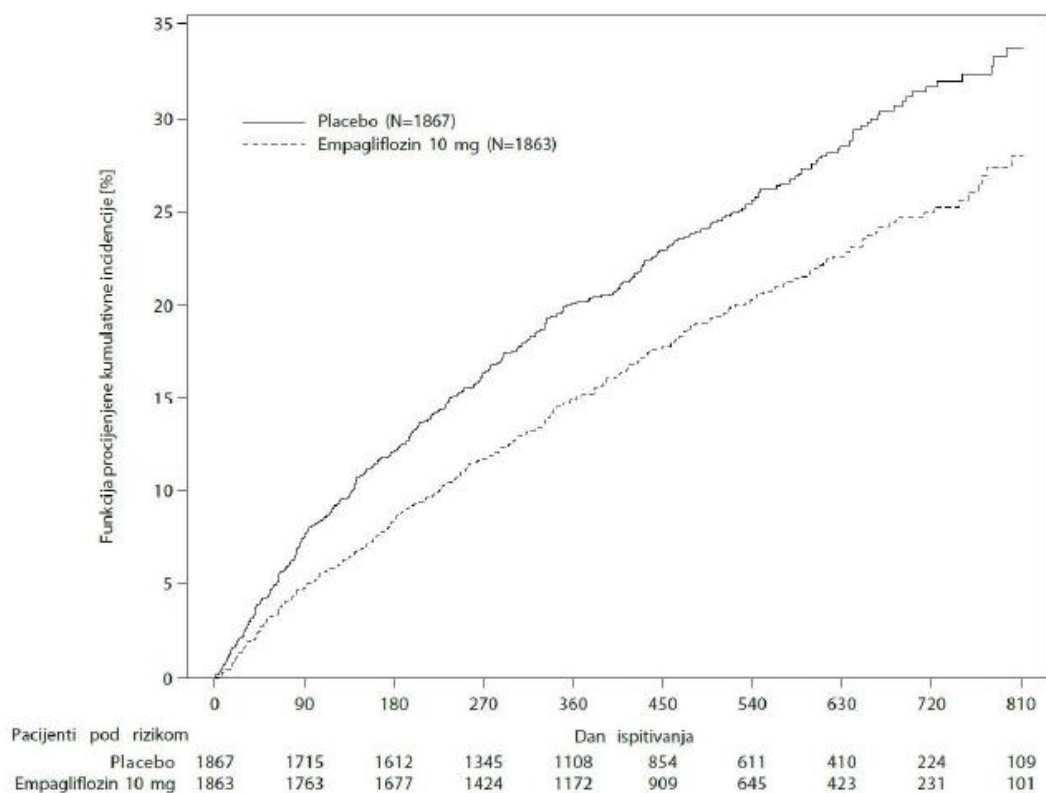
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,69 (0,59; 0,81)
Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva i ponovljena), N događaja	553	388
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-vrijednost		0,0003
Nagib krivulje za eGFR (CKD-EPI) _{cr**} , brzina smanjenja (ml/min/1,73m ² /godina)	-2,28	-0,55
Terapijska razlika naspram placeba (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-vrijednost		< 0,0001

eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti

* Nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog zatajivanja srca utvrdilo je neovisno vijeće za kliničke događaje i analiziralo na temelju randomizirana skupa.

** Nagib krivulje (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na temelju liječene skupine. Individualna razina početnih vrijednosti (engl. *intercept*) iznosila je -0,95 ml/min/1,73 m² za placebo i -3,02 ml/min/1,73 m² za empagliflozin. Individualna razina početnih vrijednosti predstavlja akutni učinak na eGFR, dok nagib krivulje predstavlja dugoročni učinak.

Slika 2: Vrijeme do prvog događaja utvrđene smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca



Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda uglavnom su bili u skladu s omjerom hazarda manjim od 1 u prethodno specificiranim podskupinama, uključujući bolesnike sa zatajivanjem srca, sa šećernom bolešću tipa 2 ili bez nje, i s oštećenjem ili bez oštećenja bubrežne funkcije (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 m²).

Empagliflozin u bolesnika sa zatajivanjem srca i očuvanom ejekcijskom frakcijom

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje (EMPEROR-Preserved) provedeno je u 5988 bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II – IV) i očuvanom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijeve klijetke [engl. *left ventricular*

ejection fraction, LVEF] >40%) s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do utvrđenog prvog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i promjene nagiba krivulje za eGFR (CKD-EPI)_{cr} od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje. Terapija na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) / blokatore receptora angiotenzina / inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (80,7%), beta-blokatore (86,3%), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (37,5%) i diuretike (86,2%).

Ukupno je 2997 bolesnika bilo randomizirano za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 2991), dok je medijan praćenja iznosio 26,2 mjeseca. Ispitivanu populaciju činilo je 55,3% muškaraca i 44,7% žena sa srednjom vrijednošću dobi od 71,9 godina (raspon: 22 – 100 godina), s time da je 43,0% ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 75,9% bili su bijele rase, 13,8% azijske rase i 4,3% crne rase/Afroamerikanci. Pri randomizaciji 81,5% bolesnika imalo je NYHA stupanj II, 18,1% NYHA stupanj III i 0,3% NYHA stupanj IV. Populacija u ispitivanju EMPEROR-Preserved uključivala je bolesnike s vrijednošću LVEF-a <50% (33,1%), s vrijednošću LVEF 50 do <60% (34,4%) i s vrijednošću LVEF ≥60% (32,5%). Na početku ispitivanja, srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 60,6 ml/min/1,73 m², a medijan omjera albumina i kreatinina u mokraći (UACR) iznosio je 21 mg/g. Oko polovina bolesnika (50,1%) imala je eGFR ≥60 ml/min/1,73 m², 26,1% od 45 do < 60 ml/min/1,73 m², 18,6% od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² i 4,9% od 20 do < 30 ml/min/1,73 m².

Empagliflozin je bio superioran placebo u sprječavanju rizika od primarne kompozitne mjere ishoda koja je obuhvaćala smrt zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizaciju zbog zatajivanja srca. Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i značajno je smanjio brzinu smanjenja eGFR-a (tablica 13, slika 3).

Tablica 13: Učinci liječenja prema primarnoj kompozitnoj mjeri ishoda, njenim sastavnicama i dvjema ključnim sekundarnim mjerama ishoda uključenim u prethodno specificirano potvrdno testiranje

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

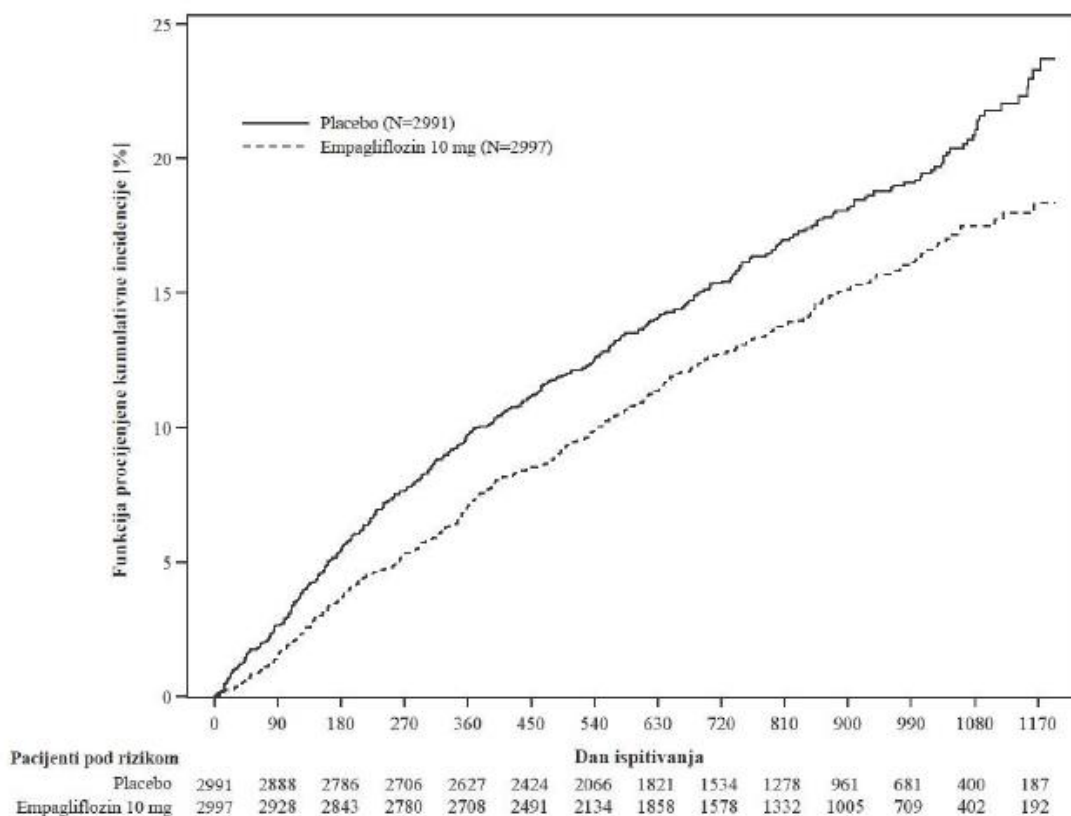
eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije kronične bubrežne bolesti

* Nastup smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog zatajivanja srca utvrdilo je

neovisno vijeće za kliničke događaje i analiziralo na temelju randomizirana skupa.

** Nagib krivulje (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na temelju liječene skupine. Individualna razina početnih vrijednosti (engl. *intercept*) iznosila je -0,18 ml/min/1,73 m² za placebo i -3,02 ml/min/1,73 m² za empagliflozin. Individualna razina početnih vrijednosti predstavlja akutni učinak na eGFR, dok nagib krivulje predstavlja dugoročni učinak.

Slika 3: Vrijeme do prvog događaja utvrđene smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca



Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda su bili dosljedni u svim prethodno specificiranim podskupinama kategoriziranim prema npr. vrijednosti LVEF, statusu s obzirom na šećernu bolest ili bubrežnoj funkciji (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 m²).

Kronična bubrežna bolest

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje empagliflozina u dozi od 10 mg primjenjivanog jedanput dnevno kao dodatak standardnom liječenju (EMPA-KIDNEY) provedeno je u 6609 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (eGFR $\geq$ 20 - < 45 ml/min/1,73 m²; ili eGFR $\geq$ 45 - < 90 ml/min/1,73 m² s omjerom albumina i kreatinina u mokraći (UACR) $\geq$ 200 mg/g) radi ocjene kardiorrenalnih ishoda. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prve pojave progresije bubrežne bolesti (održano smanjenje eGFR-a $\geq$ 40% od randomizacije, održani eGFR < 10 ml/min/1,73 m², završni stadij bubrežne bolesti ili smrt zbog bubrežnog uzroka) ili kardiovaskularna smrt. Potvrдно testiranje obuhvatilo je prvu hospitalizaciju zbog zatajivanja srca ili kardiovaskularnu smrt, hospitalizaciju svih uzroka (prve i ponovljene) i smrtnost svih uzroka. Terapija na početku ispitivanja uključivala je odgovarajuću primjenu RAS-inhibitora (85,2 % ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora).

Ukupno su 3304 bolesnika bila randomizirana za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 3305), dok je medijan praćenja iznosio 24,3 mjeseca. Ispitivanu populaciju činilo je 66,8 % muškaraca i 33,2 % žena sa srednjom vrijednošću dobi od 63,3 godina (raspon: 18 - 94

godine), s time da je 23,0 % ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 58,4 % bili su bijele rase, 36,2 % azijske rase i 4,0 % crne rase/Afroamerikanci.

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

Empagliflozin je bio superioran placebo u snižavanju rizika od primarne kompozitne mjere ishoda koja je obuhvaćala progresiju bubrežne bolesti ili kardiovaskularnu smrt (vidjeti tablicu 14). Osim toga, empagliflozin je značajno smanjio rizik od hospitalizacije (prve i ponovljene) uslijed svih uzroka.

Tablica 14: Učinci liječenja prema primarnoj kompozitnoj mjeri ishoda i ključnim sekundarnim mjerama ishoda uključenim u prethodno specificirano potvrdno testiranje i njezine sastavnice

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

eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije

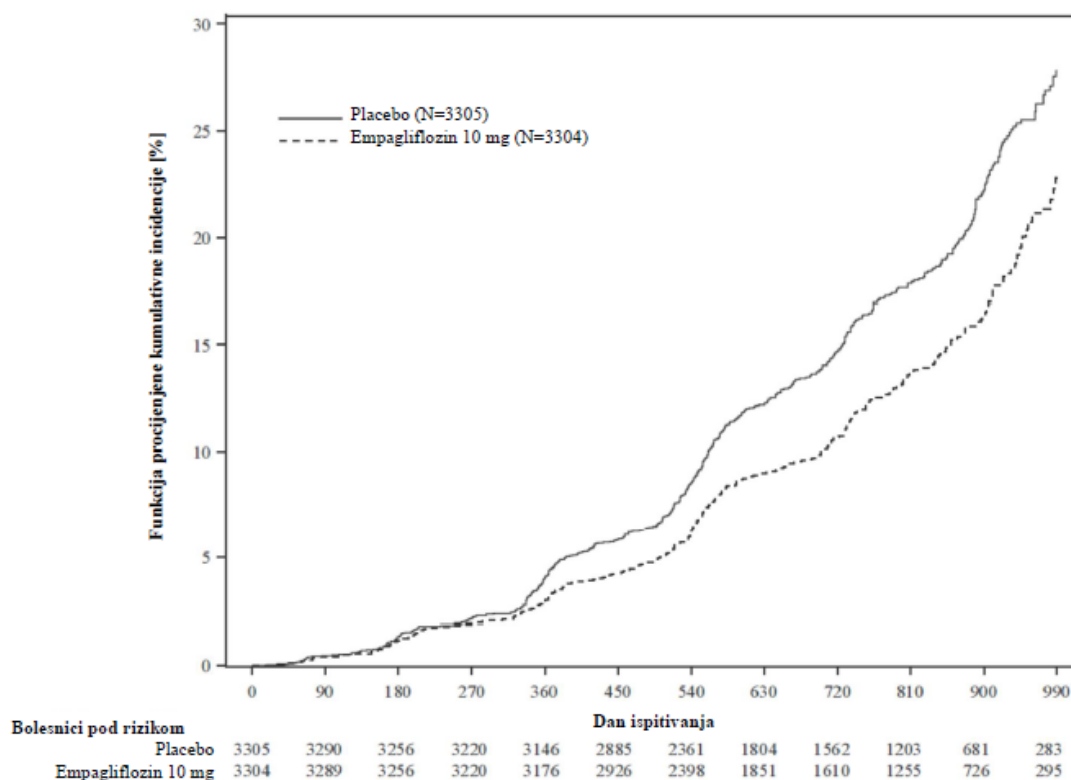
* Završni stadij bubrežne bolesti (ZSBB, engl. *end-stage kidney disease*, ESKD) definiran je kao početak održavanja dijalizom ili dobivanje presatka bubrega.

** Za izračun pouzdanog omjera hazarda bilo je premalo događaja smrti zbog bubrežnih uzroka.

Prethodno definirano kao jedan od dva kriterija prekida liječenja (engl. *stopping criteria*) u

unaprijed planiranoj interim-analizi.

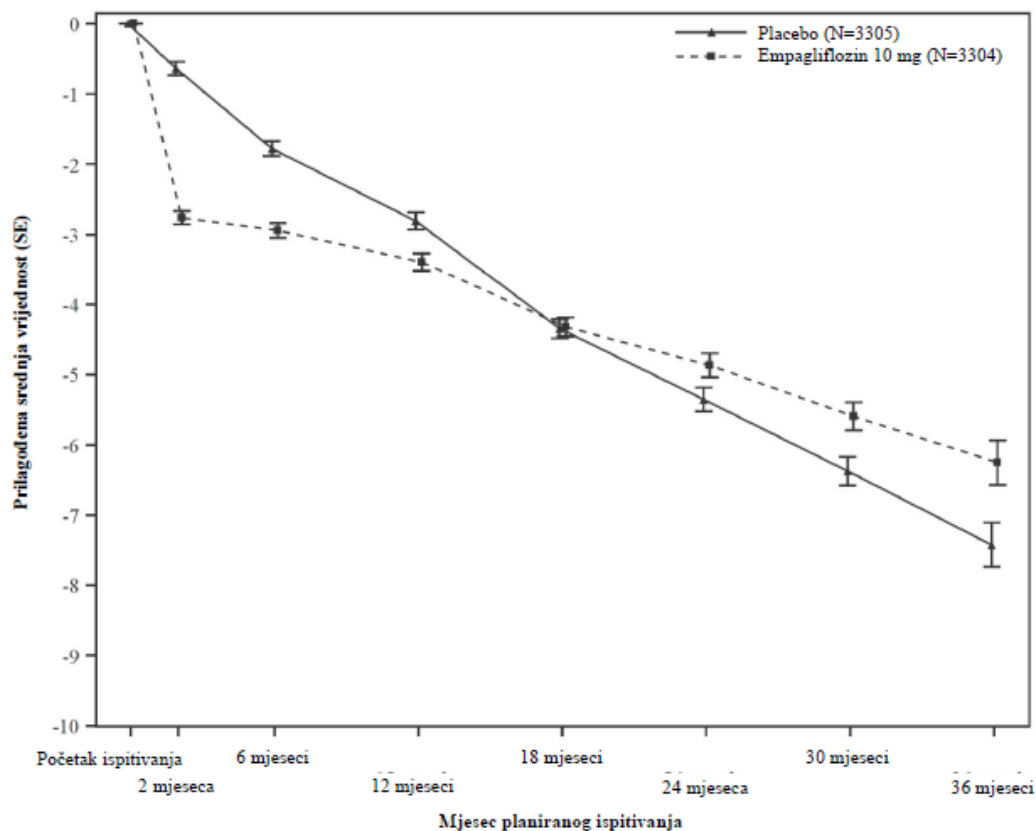
Slika 4: Vrijeme do progresije bubrežne bolesti ili utvrđene kardiovaskularne smrti, procijenjena funkcija kumulativne incidencije



Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda uglavnom su bili dosljedni u svim prethodno specificiranim podskupinama, uključujući podskupine prema kategoriji eGFR-a, osnovnom uzroku bubrežne bolesti, dijabetičkom statusu ili osnovnoj terapiji RAS inhibitorima. Koristi liječenja bile su očiglednije u bolesnika s višim razinama albuminurije.

Tijekom liječenja sniženje eGFR-a s vremenom se usporilo u skupini liječenoj empagliflozinom u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (slika 5). Na temelju unaprijed definirane analize svih mjerenja eGFR-a obavljenih od pregleda u 2. mjesecu praćenja do posljednjeg pregleda, empagliflozin je usporio godišnju stopu smanjenja eGFR-a u usporedbi s placebom za 1,37 ml/min/1,73 m²/godina (95% CI 1,16; 1,59). U bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeno je početno sniženje eGFR-a koji se vratio prema početnim vrijednostima nakon prekida liječenja, što se pokazalo i u nekoliko drugih ispitivanja empagliflozina, a što potvrđuje da hemodinamičke promjene imaju ulogu u akutnim učincima empagliflozina na eGFR.

Slika 5: Promjena eGFR-a tijekom vremena*



* Rezultati modela miješanih učinaka za ponovljena mjerenja za eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) tijekom vremena – randomizirana skupina

Pedijatrijska populacija

Šećerna bolest tipa 2

Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina (10 mg uz moguće povećanje doze na 25 mg) i linagliptina (5 mg) jedanput dnevno ispitana je u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u placebom kontroliranom ispitivanju (DINAMO) tijekom 26 tjedana, nakon čega je uslijedio produžetak ispitivanja sigurnosti u razdoblju do 52 tjedna. Osnovne terapije kao dodatak dijeti i tjelovježbi uključivale su metformin (51 %), kombinaciju metformina i inzulina (40,1 %), inzulin (3,2 %) ili ništa (5,7 %).

Prilagođena srednja vrijednost promjene za HbA1c u 26. tjednu između empagliflozina (N = 52) i placeba (N = 53) od -0,84 % bila je klinički značajna i statistički značajna (95 % CI -1,50; -0,19; p = 0,0116). Povrh toga, liječenje empagliflozinom naspram placeba rezultiralo je klinički značajnom prilagođenom srednjom vrijednošću promjene za FPG od -35,2 mg/dl (95 % CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)].

Zatajivanje srca i kronična bubrežna bolest

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja empagliflozina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju zatajivanja srca i kronične bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Farmakokinetika empagliflozina opsežno je ispitana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon peroralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu t_{max} od 1,5 sati nakon primijenjene doze. Potom su se

koncentracije u plazmi smanjile na bifazni način s brzom distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednja plazmatska AUC vrijednost i $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h/l i 259 nmol/l s empagliflozinom od 10 mg te 4740 nmol.h/l i 687 nmol/l s empagliflozinom 25 mg primijenjenim jedanput dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Primjena empagliflozina od 25 mg nakon unosa obroka s visokim sadržajem masti i kalorija rezultirala je neznatno nižom izloženosti; AUC se smanjio za približno 16%, a $C_{\max}$ za približno 37% u usporedbi sa stanjem natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim te se empagliflozin može primijenjivati sa ili bez hrane.

Distribucija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije, procijenjeno je da je prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio 73,8 l. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C]-empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, raspodjela u crvene krvne stanice je iznosila približno 37%, a vezanje na proteine plazme 86%.

Biotransformacija

U humanoj plazmi nisu pronađeni glavni metaboliti empagliflozina, a najzastupljeniji metaboliti bila su tri konjugata glukuronida (2-, 3-, i 6- O-glukuronid). Sistemska izloženost svakom metabolitu je iznosila manje od 10% ukupnog materijala povezanog s lijekom. *In vitro* ispitivanja ukazuju da je primarni put metabolizma empagliflozina u ljudi glukuronidacija pomoću uridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaza UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacija

Na temelju farmakokinetičke analize populacije, procijenjeno je da prividni terminalni poluvijek eliminacije empagliflozina iznosi 12,4 sati, a prividni oralni klirens je iznosio 10,6 l/sat. Interindividualne i rezidualne varijabilnosti za oralni klirens empagliflozina iznosile su 39,1% odnosno 35,8%. Doziranjem jedanput na dan, plazmatske koncentracije empagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže postignute su petom dozom. U skladu s poluvijekom, u stanju dinamičke ravnoteže opažena je akumulacija do 22% u odnosu na plazmatski AUC. Nakon primjene oralne otopine [^{14}C] empagliflozina u zdravih dobrovoljaca, oko 96% radioaktivnosti povezane s lijekom bilo je izlučeno putem fecesa (41%) ili urina (54%). Većina radioaktivnosti povezane s lijekom, koja je pronađena u fecesu, bio je nepromijenjeni roditeljski lijek, a približno polovica radioaktivnosti povezane s lijekom, koja se izlučila mokraćom, bila je nepromijenjeni roditeljski lijek.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 do <90 ml/min/1,73 m²) i bolesnika sa zatajivanjem bubrega/završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB), AUC empagliflozina se povećao za približno 18%, 20%, 66% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i zatajivanjem bubrega/ZSBB u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20% veće u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem vrijednosti eGFR dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

Oštećenje jetrene funkcije

U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, prema klasifikaciji Child-Pugh, AUC empagliflozina se povećao za približno 23%, 47% odnosno 75%, a $C_{\max}$ za približno 4%,

23% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

Indeks tjelesne mase (BMI)

Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase (BMI) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procijenjeno je da je AUC bio 5,82%, 10,4% i 17,3% niži u ispitanika s BMI 30, 35 odnosno 45 kg/m² u usporedbi sa ispitanicima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m².

Spol

Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi farmakokinetičke analize populacije.

Rasa

U farmakokinetičkoj analizi populacije, procijenjeno je da je AUC bio 13,5% viši u Azijata s indeksom tjelesne mase 25 kg/m² u usporedbi s ne-Azijatima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m².

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina na osnovi farmakokinetičke analize populacije.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju faze 1, istražila se farmakokinetika i farmakodinamika empagliflozina (5 mg, 10 mg i 25 mg) u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3, istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA_{1c} od početne vrijednosti) empagliflozina u dozi od 10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u odraslih i djece i adolescenata. Peroralna primjena empagliflozina rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika.

Opažene geometrijske srednje vrijednosti najnižih koncentracija i geometrijske srednje vrijednosti koncentracije 1,5 sata nakon primjene u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 26,6 nmol/l odnosno 308 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i 67,0 nmol/l odnosno 525 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 25 mg jedanput dnevno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.

U dugoročnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i pasa, opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima većima ili jednakima od 10-struke kliničke doze empagliflozina. Većina toksičnosti je bila konzistentna sa sekundarnom farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze putem mokraće i neravnotežom elektrolita uključujući smanjenu tjelesnu težinu i tjelesnu masnoću, povećanu konzumaciju hrane, dijareju, dehidraciju, sniženu vrijednost glukoze u serumu i povećanje drugih serumskih parametara koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promjene u mokraći poput poliurije i glukozurije, te mikroskopske promjene uključujući mineralizaciju u bubregu i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz učinaka pretjerane farmakologije na bubreg, koji su opaženi u pojedinim vrstama, uključivali su tubularnu dilataciju te tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4-strukoj kliničkoj AUC izloženosti empagliflozinu koja je povezana s dozom od 25 mg.

Empagliflozin nije genotoksičan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti, empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki štakora do najviše doze od 700 mg/kg/dan, što približno odgovara 72-strukom iznosu maksimalne kliničke AUC izloženosti empagliflozinu. U mužjaka štakora, benigne vaskularne proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova koje su povezane s liječenjem, bile su opažene pri najvišoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 26-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Tumori intersticijskih stanica testisa opaženi su s višom incidencijom u štakora pri 300 mg/kg/dan i više, ali ne pri 100 mg/kg/dan što odgovara približno 18-strukoj maksimalnoj izloženosti empagliflozinu. Oba tumora su česti u štakora i vjerojatno nisu relevantni za ljude.

Empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki miša u dozama do 1000 mg/kg/dan, što približno odgovara 62-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Empagliflozin je inducirao tumore bubrega u mužjaka miša pri dozi od 1000 mg/kg/dan, ali ne pri 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 11-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Način djelovanja za ove tumore ovisan je o prirodnoj predispoziciji mužjaka miša za bubrežnu patologiju i metaboličkom putu koji se ne odnosi na ljude. Tumori bubrega u mužjaka miša ne smatraju se relevantnim za ljude.

Pri izloženostima koje su bile dostatno više od izloženosti u ljudi nakon terapijskih doza, empagliflozin nije imao štetnih učinaka na plodnost ili rani embrionalni razvoj. Empagliflozin, koji se primijenio tijekom razdoblja organogeneze, nije imao teratogeni učinak. Samo pri dozama toksičnim za majku, empagliflozin je prouzročio savijene kosti udova u potomaka štakora i povećanu embriofetalnu smrtnost u kunića.

U pre- i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti u štakora, zapaženo je smanjeno povećanje težine potomstva pri maternalnoj izloženosti približno 4 puta većoj od maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Takav učinak nije opažen pri sistemske izloženosti koja je bila jednaka maksimalnoj kliničke izloženosti empagliflozinu. Značaj ovog rezultata za ljude nije jasan.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, kada se empagliflozin primijenio od 21. postnatalnog dana do 90. postnatalnog dana, opažena je neštetna, minimalna do blaga dilatacija bubrežnih tubula i pelvisa u mladunčadi štakora tek pri 100 mg/kg/dan, što je približno 11 puta veća doza od maksimalne kliničke doze od 25 mg. Ovi nalazi nisu bili prisutni nakon razdoblja oporavka od 13 tjedana bez primjene lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična (E460)

karmelozanatrij, umrežena (E468)

hidroksipropil celuloza (E463)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol (E1521)

talk (E553b)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC-aluminij blisteri, pakiranja sa 7, 10, 14, 28, 30, 60, 70, 90 i 100 tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glusod 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-082854994
Glusod 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-553867166

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

19. ožujka 2024./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06/2025