KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
EMPANCE 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin Madde:
Empagliflozin……25 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) ……113 mg
Kroskarmeloz sodyum……..……..4 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet.
Açık sarı renkli, oval, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
EMPANCE, erişkinlerde ve 10 yaş ve üzeri çocuklarda yeterli kontrol sağlanamayan Tip-2 diyabetes mellitus tedavisinde, diyet ve egzersizle birlikte;
- İntolerans nedeniyle metformin kullanımının uygun bulunmadığı durumlarda monoterapi olarak
- Diyabet tedavisi için kullanılan ilaçlara ek olarak (insülin hariç)

Kullanılmak üzere endikedir.

Kombinasyonlarla ilgili çalışma sonuçları, glisemik kontrol ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri ve çalışılan popülasyonlar için Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1'e bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Diyabet tedavisinde, monoterapi şeklinde veya diğer ilaçlarla kombinasyonu şeklinde ekleme tedavisi olarak önerilen başlangıç dozu, günde bir kez 10 mg empagliflozindir. Günde bir kez empagliflozin 10 mg dozu tolere eden, eGFR değerleri ≥60 mL/dk/1,73 m^2 olan ve daha sıkı bir glisemik kontrole ihtiyaç duyan hastalarda, doz, günde bir kez 25 mg'a yükseltilebilir.

Maksimum günlük doz 25 mg'dır (Bkz. Aşağıdaki bilgiler ve Bölüm 4.4).

Empagliflozin, bir sülfonilüre ile kombine şekilde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre dozunun düşürülmesi düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Uygulama şekli:
Tabletler yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir. Bütün olarak su ile yutulmalıdır. Eğer bir doz atlanırsa hatırlar hatırlamaz alınmalıdır. Aynı gün içinde iki doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Sınırlı deneyim nedeniyle, eGFR'si <20 mL/dk/1,73 m^2 olan hastalarda empagliflozin ile tedaviye başlanması önerilmemektedir.

Tip 2 diyabetes mellitusu olan eGFR değeri <45 mL/dk/1,73 m^2 hastalarda empagliflozinin glisemik etkililiği azalmaktadır.

Karaciğer yetmezliği:
Hepatik yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda empagliflozin maruziyeti artar. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır, bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 10 mg empagliflozindir. Günde bir kez 10 mg empagliflozini tolere eden ve ek glisemik kontrol gerektiren hastalarda doz günde bir kez 25 mg'a yükseltilebilir (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). eGFR <60 mL/dk/1,73 m^2 olan çocuklar ve 10 yaşın altındaki çocuklar için veri bulunmamaktadır. Empagliflozinin 18 yaşın altındaki çocuklarda, kalp yetersizliği veya kronik böbrek hastalığı tedavisi için güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaş nedeniyle herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda hacim deplesyonu riskinin arttığı dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.3. Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (hipersensitivite) durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Empagliflozin, tip 1 diyabetes mellitusu olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 "Ketoasidoz").

Ketoasidoz

Empagliflozin dahil, SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen diyabetes mellitus hastalarında, hayati tehlike oluşturan ve fatal vakaları da içeren ketoasidoz vakaları bildirilmiştir. Bazı hastalarda ketoasidoz, kan glikoz değerlerinde sadece orta düzeyde (14 mmol/L'nin (250 mg/dL) altında) bir yükselme şeklinde ortaya çıkan atipik bir tablo şeklinde görülmüştür. Ketoasidoz vakalarının ortaya çıkma olasılığının, daha yüksek empagliflozinin dozlarıyla artıp artmadığı bilinmemektedir. Ketoasidozun diyabetes mellitusu olmayan hastalarda ortaya çıkma olasılığı düşük olmasına rağmen, bu hastalarda da vakalar bildirilmiştir.

Bulantı, kusma, anoreksi, abdominal ağrı, aşırı susama, nefes almakta güçlük, konfüzyon, olağan dışı yorgunluk veya uyku hali gibi spesifik olmayan semptomların görülmesi halinde, ketoasidoz riski düşünülmelidir. Bu semptomlar ortaya çıkarsa, hasta, kan şekeri düzeyi ne olursa olsun, derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

Ketoasidoz şüphesi bulunan veya ketoasidoz tanısı konan hastalarda, empagliflozin tedavisi derhal sonlandırılmalıdır.

Majör cerrahi işlemler veya akut ciddi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Bu hastalarda ketonların izlenmesi önerilmektedir. Kan keton düzeylerinin ölçülmesi idrar ölçümlerine tercih edilmelidir. Keton düzeyleri normale döndükten ve hastanın durumu stabilize edildikten sonra empagliflozin tedavisi yeniden başlatılabilir.

Empagliflozin tedavisine başlamadan önce, hastanın geçmişindeki ketoasidoza yatkınlık yaratan faktörler dikkate alınmalıdır.

Empagliflozin ile uzun süreli ketoasidoz ve uzun süreli glukozüri gözlemlenmiştir. Ketoasidoz, empagliflozinin kesilmesinden sonra plazma yarı ömründen beklenenden daha uzun sürebilir (Bkz. Bölüm 5.2). İnsülin eksikliği gibi empagliflozinden bağımsız faktörler, ketoasidozun uzun süreli dönemlerinde rol oynayabilir.

Ketoasidoz riski daha yüksek olan hastalar arasında, beta hücre fonksiyonu rezervi düşük olan hastalar (Örneğin, C-peptid düzeyi düşük tip-2 diyabet hastaları veya erişkinlerde latent otoimmün diyabeti olanlar veya pankreatit öyküsü olan hastalar), besin alımının kısıtlanmasına veya şiddetli dehidratasyona neden olan durumlara sahip hastalar, insülin dozları azaltılmış

hastalar ve akut hastalık, cerrahi veya alkol bağımlılığına bağlı olarak insülin gereksinimleri artmış hastalar bulunur. Bu hastalarda, SGLT-2 inhibitörleri dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Daha önce SGLT-2 inhibitör tedavisi uygulanırken ketoasidoz görülen hastalarda, başka bir tetikleyici faktör net olarak tanımlanıp çözümlenmedikçe, SGLT-2 inhibitör tedavisine yeniden başlanması önerilmez.

EMPANCE, Tip 1 diyabet hastalarının tedavisi için kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, insülin tedavisine ek olarak 10 mg ve 25 mg empagliflozin ile tedavi edilen Tip 1 diyabet hastalarında, plaseboya göre ketoasidozun ortaya çıkma sıklığının arttığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği

Sınırlı deneyim nedeniyle, eGFR'si <20 mL/dk/1,73 m^2 olan hastalarda empagliflozin ile tedaviye başlanması önerilmez.

Empagliflozinin glikoz düşürücü etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlıdır ve eGFR'si <45 mL/dk/1,73 m^2 olan hastalarda azalır ve eGFR'si <30 mL/dk/1,73 m^2 olan hastalarda muhtemelen bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2).

Renal fonksiyonların izlenmesi

Renal fonksiyonların aşağıdaki şekilde değerlendirilmesi önerilir:

- Empagliflozin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak, yani en az yılda bir kez (Bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2).
- Renal fonksiyonlar üzerinde negatif etkisi olabilecek ilaçlarla eş zamanlı herhangi bir tedaviye başlamadan önce.

Hacim deplesyonu riski

SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizmasına dayanarak, glikozüriye eşlik eden osmotik diürez, kan basıncında orta dereceli bir düşüşe yol açabilir (Bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan, geçmişinde hipotansiyon öyküsü olup antihipertansif tedavi gören hastalar veya 75 yaş ve üzerindeki hastalar gibi, empagliflozine bağlı kan basıncı düşmesinin risk oluşturabileceği hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Empagliflozin tedavisi gören hastalarda, sıvı kaybına yol açan durumlar varsa (örneğin, gastrointestinal hastalıklar), hacim durumunun (örneğin, fiziksel muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri) ve elektrolitlerin dikkatle izlenmesi gerekir. Sıvı kaybı düzeltilinceye kadar, empagliflozin tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

Yaşlı hastalar
Empagliflozinin idrarda glikoz atılımı üzerindeki etkileri osmotik diürez ile ilişkilidir, bu durum hidrasyon durumunu etkileyebilir. 75 yaş ve üzerindeki hastalar, hacim deplesyonu açısından daha büyük risk altında olabilirler. Hacim deplesyonu ile ilgili advers etkiler, plasebo ile karşılaştırıldığında, empagliflozin ile tedavi edilen bu grup hastalarda daha fazla bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, sıvı azalmasına yol açabilecek ilaçlarla (örneğin, diüretikler, ACE inhibitörleri) birlikte kullanılması halinde, bu hastaların sıvı alımlarına özel bir dikkat gösterilmelidir.

Komplike idrar yolu enfeksiyonları
Empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, piyelonefrit ve ürosepsis içeren komplike idrar yolu enfeksiyonu vakaları raporlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.8). Komplike idrar yolu enfeksiyonları olan hastalarda empagliflozin tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)
Empagliflozin dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörü kullanan kadın ve erkek hastalarda, perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni olarak da bilinir) vakaları bildirilmiştir. Bu durum, seyrek ama ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir olaydır ve acil cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisini gerektirir.

Hastalar, genital veya perineal bölgelerde ağrı, hassasiyet, eritem veya şişlik ile birlikte ateş veya kırıklık semptomlarından bazılarını birlikte hissetmeleri halinde doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Ürogenital enfeksiyon veya perineal absenin, nekrotizan fasiitten önce ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Eğer Fournier gangreninden şüphe edilirse, EMPANCE tedavisi kesilmeli ve derhal tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlanmalıdır.

Alt ekstremite ampütasyonları
Başka bir SGLT2 inhibitörü ile devam eden uzun dönemli klinik çalışmalarda alt ekstremite ampütasyon (başlıca, ayak parmağı) vakalarında artış gözlenmiştir. Bu durumun sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Tüm diyabet hastalarında olduğu gibi, hastalar rutin olarak koruyucu ayak bakımı üzerine konsülte edilmelidir.

Hepatik hasar
Klinik çalışmalarda empagliflozin ile hepatik hasar vakaları bildirilmiştir. Empagliflozin ile hepatik hasar arasında bir nedensellik ilişkisi tespit edilmemiştir.

Hematokrit yükselmesi
Empagliflozin tedavisi ile hematokritte yükselme gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hematokritte belirgin artış görülen hastalar izlenmeli ve altta yatan hematolojik hastalık açısından araştırılmalıdır.

İnfiltratif hastalık veya Takotsubo kardiyomiyopatisi
İnfiltratif hastalığı veya Takotsubo kardiyomiyopatisi olan hastalar özel olarak çalışılmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda etkinlik belirlenmemiştir.

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri
Etki mekanizmasına bağlı olarak, EMPANCE alan hastalarda idrarda glikoz testi pozitif çıkacaktır.

1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) testi ile etkileşim
SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda glisemik kontrolün değerlendirilmesinde, 1,5-AG ölçümlerinin güvenilir olmaması nedeniyle, glisemik kontrolün 1,5-AG testi ile izlenmesi önerilmez. Glisemik kontrolü izlemek için alternatif yöntemlerin kullanılması önerilir.

Laktoz
Tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum
Tabletler kroskarmeloz sodyum içerir. Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Farmakodinamik etkileşimler:
Diüretikler:
Empagliflozin, tiyazid ve loop diüretiklerin diüretik etkisine ek etki yapabilir, böylece dehidratasyon ve hipotansiyon riskini arttırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).
İnsülin salgılatıcılar:
Sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcılar hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak için, empagliflozin ile kombine olarak kullanıldığında insülin salgılatıcıların daha düşük dozda kullanılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler:
Diğer ilaçların empagliflozin üzerindeki etkileri:
İn vitro veriler, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun, üridin 5′-difosfoglukuronoziltransferazlar olan UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ve UGT2B7 aracılığı ile glukuronidasyon olduğunu düşündürmektedir. Empagliflozin bir insan uptake taşıyıcısı olan OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 substratıdır, ancak OAT1 ve OCT2'nin substratı değildir.

Empagliflozin, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır.

Empagliflozinin, UGT enzimleri ve OAT3'ün bir inhibitörü olan probenesid ile eş zamanlı uygulanması, empagliflozinin pik plazma konsantrasyonlarında (C_{maks}) %26 oranında artışla ve konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanda (EAA) %53 oranında yükselmeyle sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

UGT indüksiyonunun (örneğin rifampisin veya fenitoin ile indüksiyon) empagliflozin üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Etkililikte muhtemel bir azalma riski nedeniyle, UGT enzimlerinin bilinen indükleyicileriyle eş zamanlı uygulanması önerilmez. Bu UGT enzimlerinin bir indükleyicisinin birlikte uygulanması gerekiyorsa, EMPANCE'a yanıtı değerlendirmek için glisemik kontrolün izlenmesi uygundur.

Gemfibrozil (OAT3 ve OATP1B1/B3 taşıyıcılarının bir *in vitro* inhibitörü) ile yapılan bir etkileşim çalışması, eş zamanlı kullanımı takiben, empagliflozin C_{maks} değerinin %15 ve EAA değerinin %59 oranında arttığını göstermiştir. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Eş zamanlı rifampisin uygulanması ile OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının inhibe edilmesi, empagliflozinin C_{maks} değerinde %75 ve EAA değerinde %35 oranında artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Bir P-gp inhibitörü olan verapamil ile birlikte veya verapamil olmaksızın uygulanması halinde, empagliflozin maruziyeti benzerdir. Bu durum, P-gp inhibisyonunun empagliflozin üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Etkileşim çalışmaları, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, varfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid ve hidroklorotiyazid ile eş zamanlı kullanımlarının, empagliflozinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

<u>Empagliflozinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:</u>
Empagliflozin renal lityum atılımını artırabilir ve kan lityum seviyesi düşebilir. Empagliflozin başlatıldıktan ve doz değişikliklerinden sonra serum lityum konsantrasyonu daha sık izlenmelidir. Lityum serum konsantrasyonunu izlemek için, hasta lityum reçete eden doktora sevk edilmelidir.

İn vitro çalışmalara dayanarak, empagliflozin, CYP450 izoformlarını inhibe etmez, inaktive etmez veya indüklemez. Empagliflozin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 veya UGT2B7'yi inhibe etmez. Bu nedenle, majör CYP450 veya UGT izoformlarının empagliflozin

ile ve bu enzimlerin substratları ile eş zamanlı uygulanması sonucunda ilaç–ilaç etkileşmesi beklenmez.

Empagliflozin terapötik dozlarda P-gp'yi inhibe etmez. *In-vitro* çalışmalara dayanarak, empagliflozinin P-gp substratları ile etkileşmesi beklenmez. Bir P-gp substratı olan digoksinin empagliflozin ile eş zamanlı kullanılması, digoksinin C_{maks} değerinde %14 ve EAA değerinde %6 oranında artışa yol açmıştır. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Empagliflozin, *in vitro* koşullarda, klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında, OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 gibi insan uptake taşıyıcılarını inhibe etmez ve bu uptake taşıyıcılarının substratları ile ilaç-ilaç etkileşmesi beklenmez.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen etkileşim çalışmaları, empagliflozinin, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, varfarin, ramipril, digoksin, diüretikler ve oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
EMPANCE tedavisi sırasında uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanılabilir. Bölüm 4.5'te açıklandığı gibi empagliflozinin, oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir klinik etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Gebelik dönemi
Empagliflozinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Hayvan çalışmaları empagliflozinin geç gestasyon döneminde çok sınırlı bir oranda plasentaya geçtiğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalar, erken embriyonik gelişim dönemi açısından

direkt veya indirekt zararlı bir etkiyi işaret etmemektedir. Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, postnatal gelişim üzerinde advers etkiler göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bir önlem olarak, gebelik döneminde EMPANCE kullanımından kaçınılmalıdır.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. EMPANCE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsanlarda empagliflozinin süte geçişi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarından elde edilen mevcut toksikolojik veriler, empagliflozinin süte geçtiğini göstermiştir. Yenidoğan/infant açısından bir risk göz ardı edilemez. EMPANCE emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Empagliflozin için insan fertilitesi ile ilgili bir çalışma yürütülmemiştir. Hayvan çalışmaları, fertilite ile ilgili direkt veya indirekt zararlı bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
EMPANCE'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi düşüktür. Hastalar, araç ve makine kullanımı sırasında, özellikle EMPANCE'ı bir sülfonilüre ile birlikte alıyorlarsa, ortaya çıkabilecek hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti

Tip 2 diabetes mellitus
Empagliflozinin güvenliliğini değerlendirmek üzere tip-2 diyabeti olan toplam 15.582 hasta klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Bu hastalardan 10.004 kişi monoterapi olarak veya metformin, bir sülfonilüre, pioglitazon, DPP-4 inhibitörleri ile birlikte empagliflozin almıştır.

18-24 hafta süreli, 3.534 hastanın dahil edildiği 6 plasebo kontrollü çalışmada, 1.183 hasta plasebo ile, 2.351 hasta ise empagliflozin ile tedavi edilmiştir. Empagliflozin ile tedavi edilen hastalardaki genel advers olay insidansı plasebo ile benzer bulunmuştur. En sık bildirilen advers reaksiyon, sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında, hipoglisemidir ("seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması" bölümüne bakınız).

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi

Plasebo kontrollü çalışmalarda empagliflozin alan hastalarda bildirilen ve sistem-organ sınıfına ve MedDRA tercih edilen terimlerine göre sınıflandırılan advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

Advers reaksiyonlar mutlak sıklık dikkate alınarak listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Plasebo kontrollü çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde bildirilen advers reaksiyonların çizelgeli listesi (MedDRA)

Sistem organ sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Vajinal moniliazis, vulvovajinit, balanitis ve diğer genital enfeksiyonlar[a] İdrar yolu enfeksiyonu (piyelonefrit ve ürosepsis dahil)[a]		Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)[*]	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi (sülfonilüre ~~veya insülinle~~ ile birlikte kullanıldığında)[a]	Susama hissi	Ketoasidoz[*]		
Vasküler hastalıklar	Hacim deplesyonu[a]				
Gastrointestinal hastalıklar		Konstipasyon			
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Pirürit (jeneralize) Döküntü	Ürtiker Anjiyoödem[a]		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Ürinasyonda artış[a]	Dizüri		Tübülo-interstisyel nefrit
Araştırmalar		Serum lipidlerinde yükselme[a]	Kan kreatinin düzeyinde artış/ Glomerüler		

			Filtrasyon hızında azalma[a] Hematokrit değerinde yükselme[a]		

[a] ek bilgi için aşağıdaki alt bölümlere bakınız
* Bölüm 4.4'e bakınız

Seçilmiş advers etkilerin açıklaması

Hipoglisemi
Hipoglisemi sıklığı, ilgili çalışmalardaki geçmiş tedaviye bağlıdır ve empagliflozin ve plasebo için, monoterapi, metformine ekleme tedavisi, metformin ile birlikte veya birlikte olmayan pioglitazona ekleme tedavisi ve standart bakım tedavisine ekleme tedavisinde benzer bulunmuştur. Hipoglisemi sıklığı, daha önce ilaçla tedavi edilmemiş hastalarda, empagliflozinin metforminle kombinasyonu ile empagliflozin ve metformin bileşenlerinden her birinin ayrı ayrı uygulanması karşılaştırıldığında da benzer bulunmuştur.

Majör hipoglisemi (yardım gerektiren hipoglisemi)
Plasebo ile karşılaştırıldığında, monoterapi, metformin tedavisine ekleme tedavisi, metformin ve bir sülfonilüre tedavisine ekleme tedavisi ve metformin ile birlikte veya birlikte olmayan pioglitazon tedavisine ekleme tedavisi, standart bakım tedavisine ilave olarak ve daha önce ilaçla tedavi edilmemiş hastalarda, metformin ile empagliflozin kombinasyonu tedavisi, empagliflozin ve metformin bileşenlerinden her birinin ayrı ayrı uygulanmasıyla yapılan tedavi ile karşılaştırıldığında, majör hipoglisemide bir artış gözlenmemiştir.

Vajinal moniliazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar
Vajinal moniliazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar, empagliflozin (empagliflozin 10 mg: %4, empagliflozin 25 mg: %3,9) ile tedavi edilen hastalarda plaseboya (%1) göre daha sık bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar, plasebo ile karşılaştırıldığında, empagliflozin ile tedavi edilen kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Sıklıktaki farklılıklar erkeklerde daha az belirgindir. Genital sistem enfeksiyonları hafif veya orta şiddettedir.

Genital enfeksiyonlarla eş zamanlı olarak fimozis/edinilmiş fimozis vakaları bildirilmiş olup bazı vakalarda sirkumsizyon gerekmiştir.

Ürinasyonda artış
Ürinasyonda artış (önceden tanımlanmış terimler olan pollaküri, poliüri ve noktüri dahil), plaseboya (%1,4) göre, empagliflozin (empagliflozin 10 mg: %3,5, empagliflozin 25 mg: %3,3)

ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. Artmış ürinasyon genellikle hafif veya orta şiddettedir. Bildirilen noktüri sıklığı, empagliflozin ve plasebo için benzerdir (<% 1).

İdrar yolu enfeksiyonu

Advers olay olarak bildirilen idrar yolu enfeksiyonunun genel sıklığı, empagliflozin 25 mg ve plasebo grubunda benzer (%7 ve %7,2) ve empagliflozin 10 mg grubunda daha yüksek bulunmuştur (%8,8). Plaseboya benzer şekilde, empagliflozin grubunda da idrar yolu enfeksiyonları, kronik veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü bulunan hastalarda daha sık bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarının şiddeti (hafif, orta, şiddetli), empagliflozin ve plasebo grubundaki hastalarda benzer olmuştur. İdrar yolu enfeksiyonları kadınlarda, empagliflozin ile tedavi edilen grupta plaseboya göre daha sık bildirilirken, erkeklerde bir farklılık gözlenmemiştir.

Hacim deplesyonu

Hacim deplesyonunun (önceden tanımlanmış terimler olan kan basıncında (ambulatuvar) düşme, sistolik kan basıncında düşme, dehidratasyon, hipotansiyon, hipovolemi, ortostatik hipotansiyon ve senkop dahil) genel sıklığı, empagliflozin (empagliflozin 10 mg: %0,6, empagliflozin 25 mg: %0,4) ve plasebo (%0,3) ile tedavi edilen hastalar arasında benzer bulunmuştur. Hacim deplesyonu olaylarının sıklığı, empagliflozin 10 mg (%2,3) veya 25 mg (%4,3) ile tedavi edilen 75 yaş ve üzerindeki hastalarda, plasebo (%2,1) ile tedavi edilenlere göre artmıştır.

Serum lipidlerinde artış

Plasebo karşısında empagliflozin 10 mg ve 25 mg için başlangıca göre ortalama yüzde artışlar sırasıyla şu şekildedir: Total kolesterol, %3,5'e karşı %4,9 ve %5,7; HDL-kolesterol, %0,4'e karşı %3,3 ve %3,6; LDL-kolesterol, %7,5'e karşı %9,5 ve %10; trigliseritler, %10,5'e karşı %9,2 ve %9,9.

Hematokrit artışı

Hematokritte başlangıca göre ortalama değişimler, plasebo için %0,1 karşısında empagliflozin 10 mg ve 25 mg için sırasıyla %3,4 ve %3,6 olmuştur. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, tedavi kesildikten sonra 30 günlük bir izleme dönemini takiben hematokrit değerleri başlangıç değerlerine dönmüştür.

Pediatrik popülasyon

DINAMO çalışmasında 10 yaş ve üzeri tip 2 diyabetli 157 çocuk tedavi edilmiş ve 52 hasta empagliflozin, 52 hasta linagliptin ve 53 hasta plasebo almıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

Plasebo kontrollü faz sırasında, en sık görülen advers ilaç reaksiyonu hipoglisemi olmuş ve havuzlanmış empagliflozin grubundaki hastalar için genel oranlar plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, sonuç daha yüksek olmuştur (empagliflozin 10 mg ve 25 mg, havuzlanmış: %23,1, plasebo: %9,4). Bu olayların hiçbiri ciddi veya müdahale gerektirecek düzeyde olmamıştır.

Genel olarak, çocuklardaki güvenlilik profili, tip 2 diabetes mellituslu yetişkinlerdeki güvenlilik profiline benzerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Semptomlar
Kontrollü klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde empagliflozinin 800 mg'a kadar tek doz uygulaması ve tip-2 diyabeti olan hastalarda günde 100 mg'a kadar çoklu doz uygulaması, herhangi bir toksisiteye neden olmamıştır. Empagliflozin, idrarla glikoz atılımını arttırarak idrar hacminde artışa yol açmıştır. İdrar hacminde gözlenen artış, doza bağımlı değildir ve klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. İnsanlarda 800 mg'ın üstündeki dozlarda bir deneyim yoktur.

Tedavi
Doz aşımı halinde, hastanın klinik durumuna uygun bir tedavi başlanmalıdır. Empagliflozinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması çalışılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diyabet Tedavisinde Kullanılan İlaçlar, Kan Glikozunu Düşüren İlaçlar, İnsülinler Hariç, Sodyum Glikoz Ko-Transporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri
ATC kodu: A10BK03

Etki mekanizması:
Empagliflozin, geri dönüşlü, oldukça potent (ICR_{50} 1,3 nmol) ve seçici yarışmalı bir sodyum-glikoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörüdür. Empagliflozin, glikozun periferik dokulara taşınması için önemli olan diğer glikoz taşıyıcılarını inhibe etmez ve bağırsakta glikoz absorpsiyonundan sorumlu majör taşıyıcı olan SGLT-2 için SGLT-1'e göre 5000 kat daha seçicidir. SGLT-2 böbrekte oldukça fazla eksprese edilir, diğer dokulardaki ekspresyonu ise ya

yoktur ya da çok düşüktür. Asıl taşıyıcı olarak glikozun glomerüler filtrattan, dolaşıma reabsorbsiyonundan sorumludur. Tip-2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda daha yüksek miktarda glikoz filtre edilir ve geri emilir.

Empagliflozin, tip 2 diyabet hastalarında renal glikoz geri emilimini azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böbreklerden bu gliküretik mekanizma aracılığı ile uzaklaştırılan glikoz miktarı, kan glikoz konsantrasyonuna ve GFR'ye bağımlıdır. Tip-2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda SGLT-2 inhibisyonu, idrarda aşırı glikoz atılımına yol açar. Ayrıca, empagliflozin kullanımına başlanması, sodyum atılımını arttırır ve bu durum da osmotik diürez ve intravasküler hacmin azalması ile sonuçlanır.

Tip-2 diyabeti olan hastalarda, empagliflozinin ilk dozundan hemen sonra idrarda glikoz atılımı artar ve 24 saat süreli doz aralığı boyunca devam eder. 4 haftalık tedavi döneminin sonunda, idrarda glikoz atılımda artış sağlanmıştır ve bu miktar, ortalama yaklaşık 78 g/gün olmuştur. Tip-2 diyabetli hastalarda idrarda glikoz atılımının artması, plazma glikoz düzeylerinin ani düşmesi ile sonuçlanmıştır.

Empagliflozin hem açlık hem de tokluk plazma glikoz düzeylerini iyileştirir. Empagliflozinin etki mekanizması beta hücrelerinin fonksiyonundan ve insülin yolağından bağımsızdır ve bu durum hipoglisemi riskinin düşük olmasına katkıda bulunur. Homeostaz Model Değerlendirmesi-β (HOMA-β) dahil, beta hücre fonksiyonunun yerini tutan göstergelerde de iyileşme kaydedilmiştir. Ayrıca, idrar glikoz atılımı, vücut yağ kaybı ve vücut ağırlığının azalması ile bağlantılı olarak kalori kaybını tetikler. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, diürez ile seyreder, bu da kan basıncının sürekli bir şekilde orta derecede düşmesine katkıda bulunabilir.

Empagliflozin ayrıca sodyum geri emilimini azaltır ve distal tübüle ulaşan sodyum miktarını artırır. Bu durum, tübüloglomerüler geri beslemesinin artırılması ve intraglomerüler basıncın azaltılması, düşük NT-proBNP değerleri ile kanıtlandığı üzere kardiyak yeniden modelleme, dolum basınçları ve diyastolik fonksiyon üzerine faydalı olabilecek kalbin hem ön hem de ard yükünün düşürülmesi, sempatik aktivitenin azaltılması ve sol ventrikül duvar stresinin azaltılması bunların yanı sıra böbrek yapısını ve fonksiyonunu koruma dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere birkaç fizyolojik işlevi etkileyebilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tip-2 diyabetes mellitus

Glisemik kontrolün iyileşmesi ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azalması, Tip 2 diyabet tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.

12 çift kör, plasebo ve aktif kontrollü klinik çalışmada, Tip 2 diyabeti olan toplam 14.663 hastada glisemik etkililik ve kardiyovasküler sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 9.295 hasta empagliflozin kullanmıştır (empagliflozin 10 mg: 4.165 hasta, empagliflozin 25 mg: 5.130 hasta). 5 çalışmanın süresi 24 haftadır. Bu çalışmaların uzatmalarında ve diğer çalışmalarda hastalar, 102 haftaya kadar sürelerle empagliflozin kullanmıştır.

Empagliflozinin monoterapi ve metformin, pioglitazon, bir sülfonilüre, DPP-4 inhibitörleri ile kombine olarak kullanılması, HbA1c, açlık plazma glikozu (APG), vücut ağırlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncında klinik olarak anlamlı iyileşmelere yol açmıştır. Empagliflozin 25 mg grubunda, empagliflozin 10 mg ve plasebo gruplarına göre, %7'den daha düşük HbA1c düzeyi hedefine ulaşan hasta oranı daha yüksektir ve daha az sayıda hasta glisemik kurtarma tedavisine ihtiyaç duymuştur. Başlangıç HbA1c düzeyinin daha yüksek olması HbA1c düzeyinde daha fazla düşme ile ilişkili bulunmuştur.

Monoterapi

Empagliflozinin monoterapi olarak etkililiği ve güvenliliği, daha önce tedavi edilmemiş hastalarda, çift kör, plasebo kontrollü ve aktif kontrollü 24 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Empagliflozin ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) bir düşüşe (Tablo 2) ve APG değerlerinde klinik olarak önemli bir azalmaya yol açmıştır.

Başlangıç HbA1c değeri ≥%8,5 olan hastaların (n=201) önceden tanımlanmış bir analizinde, HbA1c düzeyinde başlangıca göre azalma oranı, empagliflozin 10 mg için -%1,44, 25 mg için -%1,43, sitagliptin için -%1,04'tür ve plasebo grubunda %0,01 oranında artış olmuştur.

Bu çalışmanın çift kör, plasebo kontrollü uzatmasında, HbA1c değerinde azalma, kilo kaybı ve kan basıncında düşme 76 haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 2: 24 hafta süreli plasebo kontrollü empagliflozin monoterapisi çalışmasının etkililik sonuçları[a]

	Plasebo	**Empagliflozin**		**Sitagliptin**
		10 mg	**25 mg**	**100 mg**
n	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Başlangıç (ortalama)	7,91	7,87	7,86	7,85
Başlangıca göre değişiklik[1]	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-0,74* (-0,9, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59)[3]
n	208	204	202	200

Başlangıç HbA1c değeri ≥%7 olan hastalardan, HbA1c değeri <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi[2]	12	35,3	43,6	37,5
n	228	224	224	223
Vücut ağırlığı (kg)				
Başlangıç (ortalama)	78,23	78,35	77,8	79,31
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,7,-1,6)	0,52 (-0,04, 1)[3]
n	228	224	224	223
SKB (mmHg)[4]				
Başlangıç (ortalama)	130,4	133	129,9	132,5
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-2,6* (-5,2, -0)	-3,4* (-6,-0,9)	0,8 (-1,4, 3,1)[3]

SKB: Sistolik Kan Basıncı
GA: Güven Aralığı
[a] Tam analiz seti (FAS), glisemik kurtarma tedavisi öncesinde ileri taşınan son gözlem (LOCF) kullanılmıştır.
[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] Ardışık doğrulama test prosedürünün bir sonucu olarak, istatistiksel anlamlılık için test edilmemiştir.
[3] %95 GA
[4] LOCF, antihipertansif kurtarma sansürlendikten sonraki değerler
*p-değeri<0,0001

Kombinasyon tedavisi

Metformin, sülfonilüre, pioglitazon tedavisine ekleme tedavisi olarak empagliflozin

Metformin, metformin ve bir sülfonilüre veya metformin ile birlikte olan veya birlikte olmayan pioglitazon tedavisine ekleme tedavisi olarak empagliflozin kullanılması, HbA1c düzeylerinde ve vücut ağırlığında, plaseboya göre, istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0001) azalmalarla sonuçlanmıştır (Tablo 3). Ayrıca, APG değerlerinde, sistolik ve diyastolik kan basıncında da, plaseboya göre, klinik olarak anlamlı azalmalar görülmüştür.

Bu çalışmaların çift kör, plasebo kontrollü uzatmalarında, HbA1c, vücut ağırlığı ve kan basıncındaki azalmalar 76. haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 3: 24 hafta süreli plasebo kontrollü çalışmaların etkililik sonuçları[a]

Metformin tedavisine ekleme tedavisi			
	Plasebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
n	207	217	213
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	7,9	7,94	7,86
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,13	-0,7	-0,77
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
n	184	199	191
Başlangıç HbA1c değeri ≥%7 olan hastalardan, HbA1c değeri <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi[2]	12,5	37,7	38,7
n	207	217	213
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	79,73	81,59	82,21
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,45	-2,08	-2,46
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
n	207	217	213
SKB (mmHg)[2]			
Başlangıç (ortalama)	128,6	129,6	130
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,4	-4,5	-5,2
Plaseboya göre farklılık[1] (%95 GA)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Metformin ve bir sülfonilüre tedavisine ekleme tedavisi			
	Plasebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
n	225	225	216
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,15	8,07	8,1
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
n	216	209	202
Başlangıç HbA1c değeri ≥%7 olan hastalardan, HbA1c değeri <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi[2]	9,3	26,3	32,2
n	225	225	216
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	76,23	77,08	77,5
Başlangıca göre değişiklik [1]	-0,39	-2,16	-2,39

Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,5)
n	225	225	216
SKB (mmHg)[2]			
Başlangıç (ortalama)	128,8	128,7	129,3
Başlangıca göre değişiklik[1]	-1,4	-4,1	-3,5
Plaseboya göre farklılık[1] (%95 GA)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4, -0,2)
Pioglitazon +/- metformin tedavisine ekleme tedavisi			
	Plasebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
n	165	165	168
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,16	8,07	8,06
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,11	-0,59	-0,72
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,4)
n	155	151	160
Başlangıç HbA1c değeri ≥%7 olan hastalardan, HbA1c değeri <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi[2]	7,7	24	30
n	165	165	168
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	78,1	77,97	78,93
Başlangıca göre değişiklik[1]	0,34	-1,62	-1,47
Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
n	165	165	168
SKB (mmHg)[3]			
Başlangıç (ortalama)	125,7	126,5	126
Başlangıca göre değişiklik[1]	0,7	-3,1	-4
Plaseboya göre farklılık[1] (%95 GA)		-3,9 (-6,23, -1,5)	-4,7 (-7,08, -2,37)

GA: Güven Aralığı

[a] Glisemik kurtarma tedavisi öncesinde ileri taşınan son gözlemi (LOCF) kullanan Tam Analiz Seti (FAS)

[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

[2] Ardışık doğrulama test prosedürünün bir sonucu olarak istatistiksel anlamlılık için değerlendirilmemiştir.

[3] LOCF, antihipertansif kurtarma sansürlendikten sonraki değerler

* p-değeri <0,0001

Daha önce ilaç tedavisi almamış hastalarda metformin ile kombinasyon

Daha önce ilaç tedavisi almamış hastalarda empagliflozinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 hafta süreli faktöriyel tasarımlı bir çalışma yürütülmüştür. Metformin ile kombine empagliflozin tedavisi (günde iki kez verilen 5 mg ve 500 mg; 5 mg ve 1000 mg; 12,5 mg ve 500 mg, 12,5 mg ve 1000 mg), HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamış (Tablo 4) ve APG değerleri (bileşenlerin her biri ile tek tek karşılaştırıldığında) ve vücut ağırlığında (metforminle karşılaştırıldığında) daha fazla azalmaya neden olmuştur.

Tablo 4: Metformin ve empagliflozin kombinasyonunu her bir bileşen ile karşılaştıran 24. haftadaki etkililik sonuçları[a]

	Empagliflozin 10 mg[b]			Empagliflozin 25 mg[b]			Metformin[c]	
	+ Met 1000 mg[c]	+ Met 2000 mg[c]	Met yok	+ Met 1000 mg[c]	+ Met 2000 mg[c]	Met yok	1000 mg	2000 mg
n	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Başlangıç (ortalama)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Başlangıca göre değişiklik[1]	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Karşılaştırmaya karşı empa (%95 GA)[1]	-0,63* (-0,86, -0,4)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Karşılaştırmaya karşı met (%95 GA)[1]	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,1)			

Met = Metformin; empa = Empagliflozin

[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

[a] Analizler, gözlenen vakalar (OC) yaklaşımı kullanılarak tam analiz setinde (FAS) gerçekleştirilmiştir.

[b] Metformin ile birlikte verildiğinde, günde iki eşit doza bölünmüş olarak uygulanmıştır.

[c] Günde iki eşit doza bölünmüş olarak verilmiştir.

* HbA1c için p ≤0,0062

Metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin için 24 aylık veri - Glimepirid ile karşılaştırma

Tek başına metformin ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda, empagliflozin 25 mg'ın etkililik ve güvenliliğini glimepirid (günde 4 mg'a kadar) ile karşılaştıran bir çalışmada, günlük empagliflozin tedavisi, glimeprid ile karşılaştırıldığında, HbA1c değerinde ortalamanın üzerinde bir azalma (Tablo 5) ve APG değerinde klinik olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Günlük empagliflozin tedavisi, glimepirid ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığında, sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma

sağlamış ve istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az hastada hipoglisemik olaylar ortaya çıkmıştır (empagliflozin için %2,5, glimepirid için %24,2, p<0,0001).

Tablo 5: Metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin ile glimepiridi karşılaştıran bir aktif kontrollü çalışmanın 104. haftada etkililik sonuçları[a]

	Empagliflozin 25 mg	**Glimepirid[b]**
n	765	780
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	7,92	7,92
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,66	-0,55
Glimepiride göre farklılık[1] (%97,5 GA)	-0,11* (-0,2, -0,01)	
n	690	715
Başlangıç HbA1c değeri ≥%7 olan hastalardan, HbA1c değeri <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi[2]	33,6	30,9
n	765	780
Vücut ağırlığı(kg)		
Başlangıç (ortalama)	82,52	83,03
Başlangıca göre değişiklik[1]	-3,12	1,34
Glimepiride göre farklılık[1] (%97,5 GA)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
n	765	780
SKB (mmHg)[2]		
Başlangıç (ortalama)	133,4	133,5
Başlangıca göre değişiklik[1]	-3,1	2,5
Glimepiride göre farklılık[1] (%97,5 GA)	-5,6** (-7,-4,2)	

GA: Güven Aralığı
[a] Glisemik kurtarma tedavisi öncesinde ileri taşınan son gözlemi (LOCF) kullanan Tam Analiz Seti (FAS)
[b] 4 mg glimepirid dozuna kadar
[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] LOCF, antihipertansif kurtarma sansürlendikten sonraki değerler
* Daha aşağı olmadığını (non-inferiority) kanıtlamak için p-değeri<0,0001 ve ortalamanın üzerinde için p-değeri= 0,0153
** p-değeri<0,0001

Renal yetmezliği olan hastalar, 52 hafta süreli plasebo kontrollü veriler
Renal yetmezliği olan hastalarda antidiyabetik tedaviye ekleme tedavisi olarak empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği, 52 hafta süreli, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Empagliflozin tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında, 24. haftada, HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (Tablo 6) ve APG değerlerinde klinik olarak

anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. HbA1c, vücut ağırlığı ve kan basıncındaki iyileşmeler 52. haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 6: Renal bozukluğu olan tip-2 diyabet hastalarında plasebo kontrollü bir empagliflozin çalışmasında 24. hafta sonuçları[a]

	Plasebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**
	eGFR ≥60 - <90 mL/dk/1,73 m²		
n	95	98	97
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,09	8,02	7,96
Başlangıca göre değişiklik[1]	0,06	-0,46	-0,63
Plaseboya göre farklılık[1] (%95 GA)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)
n	89	94	91
Başlangıç HbA1c ≥%7 olan hastalarda, HbA1c <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi[2]	6,7	17	24,2
n	95	98	97
Vücut ağırlığı (kg)[2]			
Başlangıç (ortalama)	86	92,05	88,06
Başlangıca göre değişiklik[1]	-0,33	-1,76	-2,33
Plaseboya göre farklılık[1] (%95 GA)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2 (-2,66, -1,34)
n	95	98	97
SKB (mmHg)[2]			
Başlangıç (ortalama)	134,69	137,37	133,68
Başlangıca göre değişiklik[1]	0,65	-2,92	-4,47
Plaseboya göre farklılık[1] (%95 GA)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)

SKB: Sistolik Kan Basıncı
GA: Güven Aralığı
[a] Tam analiz seti (FAS) - glisemik kurtarma tedavisi öncesinde yapılan ileri taşınan son gözlem (LOCF) kullanılmıştır.
[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] Ardışık doğrulayıcı test prosedürünün bir sonucu olarak istatistiksel anlamlılık için test edilmemiştir.
* p <0,0001

Kardiyovasküler sonuçlar

Çift kör, plasebo kontrollü EMPA-REG OUTCOME çalışması, tip 2 diyabeti ve tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, standart bakım tedavisine ek olarak uygulanan empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg'ın havuzda toplanmış dozlarını plasebo ile karşılaştırmıştır. Toplam 7.020 hasta tedavi edilmiş (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, plasebo: 2.333) ve medyan 3,1 yıl süreyle takip edilmiştir. Ortalama yaş 63,

ortalama HbA1c %8,1'dir ve hastaların %71,5'i erkektir. Başlangıçta hastaların %74'ü metformin, %48'i insülin ve %43'ü bir sülfonilüre ile tedavi edilmiştir. Hastaların yaklaşık yarısının (%52,2) eGFR değeri 60-90 mL/dk/1,73 m^2, %17,8'nin 45-60 mL/dk/1,73 m^2 ve %7,7'sinin 30-45 mL/dk/1,73 m^2 olarak belirlenmiştir.

12. haftada HbA1c'de uyarlanmış ortalamadaki (SE) iyileşme, plasebo grubu için başlangıçtaki %0,11 (0,02) değeri ile karşılaştırıldığında, empagliflozin 10 mg grubunda %0,65 (0,02) ve empagliflozin 25 mg grubunda %0,71 (0,02) olarak gözlenmiştir. İlk 12 haftadan sonra glisemik kontrol, araştırmacı tedaviden bağımsız olarak optimize edilmiştir. Bu nedenle etki 94. haftada azaltılmış, HbA1c değerindeki uyarlanmış ortalama iyileşme, plasebo grubunda %0,08 (0,02), empagliflozin 10 mg grubunda %0,5 (0,02) ve empagliflozin 25 mg grubunda %0,55 (0,02) bulunmuştur.

Nefropati

EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, ilk nefropati olayına kadar olan süre boyunca, empagliflozine (%12,7) kıyasla plasebo (18,8) için TO 0,61 (%95 GA 0,53, 0,7) olmuştur.

Ayrıca, empagliflozin (%49,7) plaseboya kıyasla (%28,8), başlangıçta makroalbuminürisi olan hastalarda, daha yüksek (TO 1,82, %95 GA 1,40, 2,37) sürekli normo- veya mikro-albüminüri oluşumu göstermiştir.

Açlık plazma glikozu

4 adet plasebo kontrollü çalışmada, empagliflozin monoterapisi veya metformin, pioglitazon veya metformin + bir sülfonilüre tedavisine ekleme tedavisi, APG değerinde başlangıca göre, plasebo (7,4 mg/dL [0,41 mmol/L]) ile karşılaştırıldığında, empagliflozin 10 mg için -20,5 mg/dL [-1,14 mmol/L], empagliflozin 25 mg için -23,2 mg/dL [-1,29 mmol/L] ortalama değişiklikle sonuçlanmıştır. Bu etki 24 haftadan sonra gözlenmiştir ve 76 hafta süresince devam etmiştir.

2 saatlik tokluk glikozu

Metformin veya metformin + bir sülfonilüre tedavisine ekleme olarak empagliflozin tedavisi, 24. haftada, 2 saatlik tokluk glikoz düzeylerinde (yemek tolerans testi) klinik olarak anlamlı bir düşme sağlamıştır (metformine ekleme: Plasebo + 5,9 mg/dL, empagliflozin 10 mg: -46 mg/dL, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dL, metformin + bir sülfonilüre tedavisine ekleme: Plasebo -2,3 mg/dL, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dL, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dL).

Başlangıç HbA1c>%10 (yüksek) olan hastalar

3 Faz III çalışmasının önceden tanımlanan havuzda toplanmış analizinde, şiddetli hiperglisemisi olan (n=184, ortalama başlangıç HbA1c %11,15) hastalarda, açık etiketli empagliflozin 25 mg tedavisi, 24. haftada, HbA1c değerinde, başlangıca göre %3,27 oranındaki

klinik olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmalara plasebo veya empagliflozin 10 mg kolları dahil edilmemiştir.

Vücut ağırlığı

Plasebo-kontrollü dört çalışmanın önceden tanımlanmış, havuzda toplanmış analizinde, empagliflozin tedavisi, 24. haftada vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanmış (plasebo için -0,24 kg, empagliflozin 10 mg için -2,04 kg ve empagliflozin 25 mg için -2,26 kg) ve 52. haftaya kadar (plasebo için -0,16 kg, empagliflozin 10 mg için -1,96 kg ve empagliflozin 25 mg için -2,25 kg) devam etmiştir.

Kan basıncı

Empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği, çeşitli antidiyabetik tedavi alan ve en fazla 2 antihipertansif ilacı kullanan kan basıncı yüksek tip-2 diyabetli hastalarda 12 hafta süreyle yürütülen çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Empagliflozinin günde bir kez uygulanması ile yapılan tedavi, HbA1c değerinde ve ambulatuvar kan basıncı izlenmesi ile tespit edilen 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır (Tablo 7). Empagliflozin tedavisi, otururken ölçülen SKB (Sistolik Kan Basıncı) ve DKB (Diyastolik Kan Basıncı)'de azalmalar sağlamıştır.

Tablo 7: Kan basıncı kontrol altında olmayan tip 2 diyabetli hastalarda, empagliflozinin plasebo kontrollü bir çalışmasında 12. haftadaki etkililik sonuçları[a]

	Plasebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
n	271	276	276
12. haftada HbA1c (%)[1]			
Başlangıç (ortalama)	7,9	7,87	7,92
Başlangıca göre değişiklik[2]	0,03	-0,59	-0,62
Plaseboya göre farklılık[2] (%95 GA)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
12. haftada 24 saatlik SKB[3]			
Başlangıç (ortalama)	131,72	131,34	131,18
Başlangıca göre değişiklik[4]	0,48	-2,95	-3,68
Plaseboya göre farklılık[4] (%95 GA)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,5, -2,83)
12. haftada 24 saatlik DKB[3]			
Başlangıç (ortalama)	75,16	75,13	74,64
Başlangıca göre değişiklik[5]	0,32	-1,04	-1,4
Plaseboya göre farklılık[5] (%95 GA)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

GA: Güven aralığı

[a] Tam analiz seti (FAS)

[1] LOCF, antidiyabetik kurtarma tedavisi alınmasından sonraki sansürlenmiş değerler

[2] Başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısı için uyarlanmış ortalama
[3] LOCF, antidiyabetik kurtarma tedavisi alınmasından sonraki veya antihipertansif kurtarma tedavisinin değiştirilmesinden sonraki sansürlenmiş değerler
[4] Başlangıç SKB, başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısı için uyarlanmış ortalama
[5] Başlangıç DKB, başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısı için uyarlanmış ortalama
* p-değeri <0,0001
** p-değeri <0,001

Plasebo kontrollü 4 çalışmanın önceden tanımlanmış havuzda toplanmış analizinde, empagliflozin tedavisi, 24. haftada, plasebo (-0,5 mmHg) ile karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncında (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) ve diyastolik kan basıncında (plasebo: -0,5 mmHg; empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2 mmHg) azalma ile sonuçlanmış ve bu etki 52. haftaya kadar devam ettirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon
Tip 2 diabetes mellitus
Günde bir kez empagliflozin (10 mg ve 25 mg'a olası doz artışı) ve linagliptinin (5 mg) klinik etkililiği ve güvenliliği, tip 2 diabetes mellitus olan 10 ila 17 yaş arası çocuk ve ergenlerde plasebo kontrollü bir çalışmada (DINAMO) 52 haftaya varan güvenlilik uzatma süresi ile birlikte 26 hafta boyunca incelenmiştir. Diyet ve egzersize ek olarak uygulanan arka plan tedavileri arasında metformin (%51), metformin ve insülin kombinasyonu (%40,1), insülin (%3,2) veya bunlardan hiçbiri (%5,7) yer almıştır.

Empagliflozin (n=52) ve plasebo (n=53) arasında 26. haftada HbA1c'deki -%0,84'lük düzeltilmiş ortalama değişim klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (%95 GA -1,50, -0,19; p=0,0116). Buna ek olarak, plaseboya kıyasla empagliflozin ile tedavi FPG'de -35,2 mg/dL'lik (%95 GA -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/L (-3,25, -0,65)] klinik olarak anlamlı düzeltilmiş ortalama değişim ile sonuçlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Empagliflozinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip-2 diyabetli hastalarda ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Oral uygulamadan sonra, empagliflozin, ortalama t_{maks} 1,5 saatte meydana gelen pik plazma konsantrasyonları ile hızlı bir şekilde emilir. Sonrasında, plazma

konsantrasyonları hızlı bir dağılım fazı ile bifazik tarzda azalır ve terminal fazı göreceli olarak yavaştır. Kararlı durum ortalama plazma EAA ve C_{maks} değerleri, günde bir kez empagliflozin 10 mg için 1870 nmol.saat/L ve 259 nmol/L ve empagliflozin 25 mg için 4740 nmol.saat/L ve 687 nmol/L'dir. Empagliflozinin sistemik maruziyeti dozla orantılı şekilde artar.

Empagliflozinin tek doz ve kararlı durum farmakokinetik parametreleri benzerdir, bu durum zamana göre lineer farmakokinetiği düşündürür. Sağlıklı gönüllülerle tip-2 diyabetli hastalar arasında empagliflozin farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Yüksek oranda yağlı ve yüksek kalorili bir yemekten sonra empagliflozin 25 mg alınması, hafif oranda daha düşük bir maruziyetle sonuçlanmıştır. Açlık koşulları ile karşılaştırıldığında, EAA yaklaşık %16 oranında ve C_{maks} yaklaşık %37 oranında azalmıştır. Yiyeceklerin empagliflozin farmakokinetiği üzerinde gözlenen etkileri, klinik olarak anlamlı kabul edilmez, empagliflozin yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak kullanılabilir.

Dağılım:
Görünür kararlı durum dağılım hacmi, popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, 73,8 L olarak tahmin edilmiştir. Sağlıklı gönüllülere oral [^{14}C]-empagliflozin çözeltisi uygulanmasını takiben kırmızı kan hücre parçalanması yaklaşık %37 ve plazma protein bağlanması %86 bulunmuştur.

Biyotransformasyon:
Empagliflozinin insan plazmasında majör bir metaboliti belirlenmemiştir ve en belirgin metabolitleri 3 glukuronid konjugatıdır (2-,3- ve 6-O glukuronid). Her metabolitin sistemik maruziyeti, ilaca bağlı toplam materyalin %10'undan daha azdır. *In vitro* çalışmalar, empagliflozinin insanlardaki birincil metabolizma yolunun, üridin 5'-difosfo-glukuronosil transferazlar UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ve UGT1A9 aracılığı ile glukuronidasyon olduğunu düşündürmektedir.

Eliminasyon:
Popülasyon farmakokinetik analizlere dayanarak, empagliflozinin görünür terminal yarılanma ömrü 12,4 saat olarak tahmin edilmiştir, görünür oral klerensi 10,6 L/saattir. Empagliflozin oral klerensi açısından kişiler arası ve rezidüel değişkenlikler sırası ile %39,1 ve %35,8'dir. Günde bir kez verilen dozla, empagliflozinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 5. dozla ulaşılmıştır. Yarı ömrü ile uyumlu olarak, kararlı durumda, plazma EAA açısından %22'ye kadar birikim gözlenmiştir. Oral [^{14}C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, ilaçla ilişkili radyoaktivitenin yaklaşık %96'sı, feçes (%41) veya idrarla (%54) atılmıştır. Feçeste geri kazanılan ilaçla ilişkili radyoaktivitenin büyük bir kısmı değişmemiş ana ilaç olmuştur ve idrarla atılan ilaçla ilişkili radyoaktivitenin yaklaşık yarısı değişmemiş ana ilaç olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal yetmezlik:

Hafif, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (eGFR<30 - <90 mL/dk/1,73 m^2) ve böbrek yetmezliği/son dönem böbrek yetmezliği (SDBH) olan hastalarda, renal fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında, empagliflozinin EAA değerleri sırasıyla, yaklaşık olarak, %18, %20, %66 ve %48 oranında artmıştır. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, orta dereceli renal bozukluğu ve böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalar ile renal fonksiyonları normal olan hastalar arasında benzerdir. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, hafif ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda, renal fonksiyonları normal olan hastalara göre, kabaca %20 oranında daha yüksektir. Popülasyon farmakokinetik analizi, empagliflozinin görünür oral klerensinin, eGFR değerindeki azalma ile azaldığını, bunun da ilaç maruziyetinde yükselmeye neden olduğunu göstermiştir.

Hepatik yetmezlik

Child-Pugh sınıflandırmasına göre hafif, orta ve şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda empagliflozinin EAA değeri, hepatik fonksiyonları normal olan hastalara göre, sırasıyla yaklaşık %23, %47 ve %75, C_{maks} değeri ise yaklaşık %4, %23 ve %48 artmıştır.

Vücut kitle indeksi

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, vücut kitle indeksinin empagliflozin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Bu analizde EAA değerinin, BMI 25 kg/m^2 olanlara göre, BMI 30, 35, ve 45 kg/m^2 olan kişilerde sırası ile %5,82, %10,4 ve %17,3 daha düşük olduğu tahmin edilmiştir.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, cinsiyetin empagliflozin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Irk

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, EAA değerinin, BMI 25 kg/m^2 olan Asyalılarda, aynı BMI değerine sahip Asyalı olmayanlarla karşılaştığında, %13,5 oranında daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir.

Geriyatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, yaşın empagliflozinin farmakokinetiği üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bir pediyatrik Faz 1 çalışması, empagliflozinin (5 mg, 10 mg ve 25 mg) farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini, Tip 2 diyabetes mellitus hastası çocuklar ve ≥10-<18 yaşlarındaki

adolesanlarda araştırmıştır. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, erişkin gönüllülerden elde edilen bilgilerle tutarlı bulunmuştur.

Bir pediyatrik Faz 3 çalışmasında, tip 2 diabetes mellitusu olan 10 ila 17 yaş arası çocuk ve ergenlerde 25 mg'a olası bir doz artışıyla empagliflozin 10 mg'ın farmakokinetiği ve farmakodinamiği (başlangıçtan itibaren HbA1c'deki değişim) incelenmiştir. Gözlenen maruziyet-cevap ilişkisi genel olarak yetişkinlerde, çocuklarda ve ergenlerde karşılaştırılabilir olmuştur. Empagliflozinin oral yoldan uygulanması erişkin hastalarda gözlenen aralıkta bir maruziyetle sonuçlanmıştır.

Geometrik ortalama çukur konsantrasyonu ve uygulama sonrası 1,5 saatteki kararlı durumda geometrik ortalama konsantrasyon günde bir kez 10 mg empagliflozin ile 26,6 nmol/L ve 308 nmol/L ve günde bir kez 25 mg empagliflozin ile 67,0 nmol/L ve 525 nmol/L olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, fertilite ve erken embriyonik gelişimle ilgili klasik çalışmalardaki klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir.

Köpeklerde ve kemirgenlerde yapılan uzun dönem toksisite çalışmalarında, empagliflozinin klinik dozunun 10 katına eşit veya daha yüksek maruziyetlerinde toksisite belirtileri gözlenmiştir. Toksisitenin çoğu, vücut ağırlığı ve vücut yağ düzeyinde azalma, yiyecek tüketiminde artış, diyare, dehidratasyon, serum glikoz düzeyinde azalmayı da kapsayan idrarda glikoz kaybı ve elektrolit dengesizlikleri, protein metabolizmasındaki ve glikoneogenezdeki artışla görülen diğer serum proteinlerinde yükselme, poliüri ve glikozüri gibi idrar değişiklikleri ve böbreklerle bazı yumuşak ve vasküler dokuların mineralizasyonunu da içeren mikroskobik değişiklikler ile ilişkili ikincil farmakoloji ile uyumludur. Bazı türlerde, empagliflozinin 25 mg ile ilişkili olarak, empagliflozinin klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 4 katında, böbrekler üzerindeki, abartılı farmakolojik etkilerin mikroskobik kanıtları gözlenmiştir. Bu kanıtlar arasında, tübüler dilatasyon ve tübüler ve pelvik mineralizasyon bulunur.

Empagliflozin genotoksik değildir.

2 yıl süreli bir karsinojenite çalışmasında empagliflozin, dişi sıçanlarda, maksimum klinik empagliflozin EAA maruziyetinin 72 kat fazlasına karşılık gelen, 700 mg/kg/gün düzeyindeki en yüksek doza kadar, tümör insidansını arttırmamıştır. Erkek sıçanlarda, en yüksek dozda, mezenterik lenf nodlarında, tedaviye bağlı benign vasküler proliferatif lezyonları (hemanjiyomlar) gözlenmiştir. Ancak empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 26 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozda bu etki gözlenmemiştir. Sıçanlarda, 300 mg/kg/gün ve üzerindeki dozlarda, testislerde interstisyel hücre tümörleri daha yüksek insidansta gözlenmiş, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 18 katına

karşılık gelen 100 mg/kg/gün dozda ise gözlenmemiştir. Her iki tümör de sıçanlarda yaygındır ve insanlarla ilişkili olması beklenmez.

Empagliflozin, dişi farelerde, maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 62 katına karşılık gelen 1000 mg/kg/gün doza kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Erkek farelerde 1000 mg/kg/gün dozda renal tümörleri indüklemiştir, ancak empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 11 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozda bu indükleme görülmemiştir. Bu tümörlerin etki mekanizması, erkek farelerin renal patolojiye doğal predispozisyonuna ve bir metabolik yolağa bağlı olup, insanlarda karşılığı yoktur. Erkek farelerdeki renal tümörler insanlarla ilişkili bulunmamıştır.

İnsanlarda, terapötik dozlardan sonraki maruziyetin yeterli derecedeki maruziyet miktarlarında, empagliflozinin fertilite veya erken embriyolojik gelişme üzerinde herhangi bir advers etkisi olmamıştır. Organogenez dönemi sırasında verilen empagliflozinin teratojen etkisi saptanmamıştır. Sadece maternal olarak toksik dozlarda verildiğinde empagliflozin, sıçanlarda kaburga kemiklerinde eğriliğe ve tavşanlarda embriyofetal kayıplarda artışa neden olmuştur.

Sıçanlarda yapılan pre- ve postnatal toksisite çalışmalarında, empagliflozine maksimum klinik maruziyetin yaklaşık 4 katındaki maternal maruziyetlerde, yavruların kilo alımında azalma gözlenmiştir. Empagliflozine maksimum klinik maruziyete eşdeğer bir sistemik maruziyette böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi belirsizdir.

Sıçanlarda yapılan bir juvenil toksisite çalışmasında, postnatal 21. günden postnatal 90. güne kadar empagliflozin uygulanması halinde, juvenil sıçanlarda sadece maksimum klinik doz olan 25 mg'ın yaklaşık 11 katına karşılık gelen 100 mg/kg/gün dozlarda advers olmayan, minimal-hafif dereceli renal tübüler ve pelvik dilatasyon görülmüştür. İlaçsız 13 haftalık bir dönem sonrasında bu bulgular ortadan kalkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil selüloz
Kroskarmeloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Opadry sarı 02B38190 [Hipromelloz, titanyum dioksit, talk, makrogol, demir oksit sarı]

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü
36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 tablet içeren PVC – Alüminyum folyo blister ambalajda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156 34885
Sancaktepe/İstanbul
Telefon: (0216) 398 10 63
Faks: (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI
2024/5

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 19.01.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ