

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm “4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JARDIANCE 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 10 mg empagliflozin içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablette, 154,3 mg laktoz anhidre eşdeğer laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1.’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, açık sarı renkte, bikonveks, eğimli kenarlı film tablettir. Bir yüzünde “S10” ve diğer yüzünde Boehringer Ingelheim logosu basılıdır (tablet uzunluğu: 9,1 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip-2 diyabetes mellitus

JARDIANCE, erişkinlerde, 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

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.

Kalp yetersizliği

JARDIANCE, kalp yetersizliği (NYHA sınıf II-IV) ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu bulunan, Tip-2 diabetes mellitus hastası olan veya olmayan yetişkin hastalarda:

- Kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskinin azaltılması
 - Böbrek fonksiyonlarındaki düşüşün yavaşlatılması
- amacıyla kullanılmak üzere endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tip-2 diyabetes mellitus

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 m² 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).

Kalp yetersizliği

Önerilen doz günde bir kez 10 mg empagliflozindir.

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

Eğer bir doz atlanırsa hatırlar hatırlamaz alınmalıdır. Aynı gün içinde iki doz alınmamalıdır.

Uygulama şekli:

Tabletler yiyeceklerle birlikte veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir. Bütün olarak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Tip-2 diyabetes mellitusu olan hastalarda, empagliflozinin glisemik etkililiği renal fonksiyonlara bağlıdır. eGFR ve CrCl'ye göre doz ayarlama önerileri için Tablo 1'e bakınız.

Tablo 1: Doz ayarlama önerileri^a

Endikasyon	eGFR [mL/dakika/1,73 m ²] veya CrCL [mL/dakika]	Toplam günlük doz
Tip-2 diyabetes mellitus	≥ 60	10 mg empagliflozin ile başlanır. 10 mg empagliflozini tolere eden ve ek glisemik kontrol gerektiren hastalarda, doz 25 mg empagliflozine artırılabilir.
	45 ila <60	Empagliflozin başlatılmaz. Hali hazırda JARDIANCE kullanmakta olan hastalarda 10 mg empagliflozin ile devam edilir.
	<45	Empagliflozin önerilmez.
Kalp yetersizliği (Tip-2 diyabetes mellitus ile birlikte veya tek başına)	≥ 20	Önerilen günlük doz, 10 mg empagliflozindir.
	<20	Empagliflozin önerilmez.

^a Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2

Empagliflozin, son dönem böbrek hastalarında (ESRD) veya diyalizdeki hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda kullanımı destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve Bölüm 5.2).

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:

Tip-2 diyabetes mellitusu olan çocuklarda ve ergenlerde empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır. Pediyatrik popülasyonda kalp yetersizliği endikasyonu için empagliflozin kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaş nedeniyle herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda hacim depleasyonu riskinin arttığı dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). 85 yaş ve üzerindeki hastalarda, terapötik deneyimin sınırlı olması nedeniyle, empagliflozin tedavisine başlanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (hipersensitivite).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyabetik ketoasidoz

Empagliflozin dahil, SGLT-2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, hayati tehlike oluşturan ve fatal vakaları da içeren diyabetik ketoasidoz (DKA) vakaları seyrek olarak bildirilmiştir. Bazı hastalarda DKA, kan glikoz değerlerinde sadece orta düzeyde (14 mmol/L’nin (250 mg/dL) altında) bir yükselme şeklinde ortaya çıkan atipik bir tablo şeklinde görülmüştür. DKA vakalarının ortaya çıkma olasılığının, daha yüksek empagliflozinin dozlarıyla artıp artmadığı bilinmemektedir.

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

DKA şüphesi bulunan veya DKA 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.

DKA 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 DKA görülen hastalarda, başka bir tetikleyici faktör net olarak tanımlanıp çözümlenmedikçe, SGLT-2 inhibitör tedavisine yeniden başlanması önerilmez.

Jardiance, 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 I diyabet hastalarında, plaseboya göre DKA'nın ortaya çıkma sıklığının arttığını göstermiştir.

Renal yetmezlik:

eGFR<60 mL/dk/1,73m² veya CrCl<60 mL/dk olan hastalarda JARDIANCE başlanmamalıdır. Empagliflozini tolere eden hastalardan eGFR değerleri sürekli olarak 60 mL/dk/1,73 m²'nin veya CrCl değerleri sürekli olarak 60 mL/dk'nın altına düşen hastalarda empagliflozin dozu, günde bir kez 10 mg'a ayarlanmalı veya bu dozda devam ettirilmelidir. eGFR değerleri sürekli olarak 45 mL/dk/1,73 m²'nin veya CrCl değerleri sürekli olarak 45 mL/dk'nın altına düşerse, empagliflozin tedavisi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve 5.2).

Renal fonksiyonların izlenmesi

Etki mekanizmasına bağlı olarak, empagliflozinin glisemik etkililiği renal fonksiyonlara bağlıdır. Bu nedenle 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.

Empagliflozin, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında veya diyalizdeki hastalarda kullanılmamalıdır. Çünkü bu hastalarda etkili olması beklenmez (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2).

Kalp yetersizliği

eGFR<20 ml/dak/1,73 m² değerleri olan hastalarda JARDIANCE önerilmemektedir.

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).

Hacim depleasyonu riski

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

Empagliflozin tedavisi alan 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 depleasyonu açısından daha büyük risk altında olabilirler. Hacim depleasyonu ile ilgili advers etkiler, plasebo ile karşılaştırıldığında, empagliflozin ile tedavi edilen bu grup hastalarda daha fazla bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, sıvı depleasyonuna yol açabilecek ilaçlarla (örneğin, diüretikler, ADE inhibitörleri) birlikte kullanılması halinde, bu hastaların sıvı alımlarına özel bir dikkat gösterilmelidir. 85 yaş ve üzerindeki hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır. Bu hastalarda empagliflozin tedavisine başlanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.2).

İdrar yolu enfeksiyonları:

18-24 hafta süreli plasebo kontrollü, çift kör çalışmaların bir havuzunda, advers olay olarak bildirilen idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığı, empagliflozin 25 mg ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir, empagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastalarda ise daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrasında, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, piyelonefrit ve ürosepsis içeren komplike idrar yolu enfeksiyonu vakaları raporlanmıştır. Komplike idrar yolu enfeksiyonları olan hastalarda empagliflozin tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)

SGLT2 inhibitörü kullanan kadın ve erkek hastalarda, pazarlama sonrası dönemde, 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, JARDIANCE tedavisi kesilmeli ve derhal tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlanmalıdır.

Alt ekstremitte ampuütasyonları:

Başka bir SGLT2 inhibitörü ile devam eden uzun dönemli klinik çalışmada alt ekstremitte amputasyon (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.

Kardiyak yetmezlik:

Empagliflozin ile New York Kalp Vakfı (NYHA) sınıf I-II ile deneyim sınırlıdır. Empagliflozin ile klinik çalışmalarda NYHA sınıf III-IV'de deneyim yoktur. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, hastaların %10,1'nin başlangıçta kardiyak yetmezliği olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda kardiyovasküler ölümden azalma, genel çalışma popülasyonu ile tutarlıdır.

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri:

Etki mekanizmasına bağlı olarak, JARDIANCE 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 tavsiye edilir.

Laktoz:

Tabletler laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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 artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İnsülin ve insülin salgılatıcılar:

İnsülin ve sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcılar hipoglisemi riskini artırabilir. Bu nedenle, hipoglisemi riskini azaltmak için, empagliflozin ile kombine olarak kullanıldığında insülin veya insülin salgılatıcıların daha düşük dozda kullanılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler:

Diğer ilaçların empagliflozin üzerindeki etkileri:

In 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 yükselmeye 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, JARDIANCE'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.

Empagliflozinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

In-vitro çalışmalara dayanarak, empagliflozin, CYP450 izoformlarını inhibe etmez, inaktive etmez veya indüklemeyiz. 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 :

Veri mevcut değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

JARDIANCE 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 kullanımı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

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 JARDIANCE kullanımından kaçınılmalıdır.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. JARDIANCE 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 salındığını göstermiştir. Yenidoğan/infant açısından bir risk göz ardı edilemez. JARDIANCE emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

JARDIANCE 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

JARDIANCE'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi düşüktür. Hastalar, araç ve makine kullanımı sırasında, özellikle JARDIANCE'ı bir sülfonilüre ve/veya insülin ile kombine olarak alıyorlarsa, ortaya çıkabilecek hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Empagliflozinin güvenliliğini değerlendirmek üzere tip-2 diyabeti olan toplam 15.582 hasta klinik çalışmalara dahil edilmiştir. Bu hastalardan 10.004 kişi monoterapi olarak ya da metformin, bir sülfonilüre, pioglitazon, DPP-4 inhibitörleri veya insülin ile kombine şekilde 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 veya insülin ile birlikte kullanıldığında, hipoglisemidir ("seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması" bölümüne bakınız).

Advers reaksiyonların çizelgesi listesi

Plasebo kontrollü çalışmalarda empagliflozin alan hastalarda bildirilen ve sistem-organ sınıfına ve MedDRA tercih edilen terimlerine göre sınıflandırılan advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo1).

Advers reaksiyonlar mutlak sıklık dikkate alınarak listelenmiştir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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 (MedRA)

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
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 birlikte kullanıldığında) ^a	Susama hissi		Diyabetik ketoasidoz*	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Pirürit (jeneralize) Döküntü	Ürtiker		Anjioödem
Vasküler hastalıklar			Hacim depresyonu ^a		
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Ürinyasyonda artış ^a	Dizüri		
Araştırmalar		Serum lipidlerinde yükselme ^b	Kan kreatinin düzeyinde yükselme/ Glomerüler filtrasyon hızında azalma ^a Hematokritte yükselme ^c		

^a Ek bilgi için aşağıdaki alt bölümlere bakınız

^b Başlangıca göre ortalama artış yüzdeleri, empagliflozin 10 mg ve 25 mg'a karşı plasebo için sırası ile şu şekildedir: total kolesterol: %4,9 ve %5,7'ye karşı %3,5, HDL-kolesterol: %3,3 ve %3,6'a karşı %0,4; LDL-kolesterol %9,5 ve %10'a karşı %7,5; trigliseritler: %9,2 ve %9,9'a karşı %10,5.

^c Başlangıca göre hematokrit düzeyindeki ortalama değişiklikler, empagliflozin 10 mg ve 25 mg için sırası ile %3,4 ve %3,6, buna karşılık plaseboda %0,1'dir. EMPA-REG Outcome çalışmasında, tedavinin kesilmesinden sonraki 30 gün süreli takip döneminden sonra hematokrit değerleri, başlangıç değerlerine doğru dönmüştür.

*Bölüm 4.4'e bakınız

Seçilmiş advers etkilerin açıklaması

Hipoglisemi:

Hipoglisemi sıklığı, ilgili çalışmalardaki arka plan tedavisine bağlıdır ve empagliflozin ve plasebo için, monoterapi, metformine ekleme tedavisi, metformin ile birlikte veya birlikte olmayan pioglitazona ekleme tedavisi, linagliptin ve metformine ekleme tedavisi ve standart bakım tedavisine eklenme 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. Metformin ve bir sülfonilüre

tedavisine ekleme tedavisi (empagliflozin 10 mg: %16,1, empagliflozin 25 mg: %11,5, plasebo: %8,4), metformin ile birlikte veya birlikte olmayan ve bir sülfonilüre ile birlikte veya birlikte olmayan bazal insülin tedavisine ekleme tedavisi (insülinin ayarlanamadığı ilk 18 haftalık tedavi döneminde empagliflozin 10 mg: %19,5, empagliflozin 25 mg: %28,4, plasebo: %20,6; 78 hafta süreli çalışma boyunca, empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg: %36,1, plasebo: %35,3) ve metforminle birlikte veya birlikte olmayan MDI (çoklu doz enjeksiyon) insülin tedavisine ekleme tedavisi olarak kullanıldığında (insülinin ayarlanamadığı ilk 18 haftalık tedavi döneminde empagliflozin 10 mg: %39,8, empagliflozin 25 mg: %41,3, plasebo: %37,2; 52 hafta süreli çalışma boyunca, empagliflozin 10 mg: %51,1, empagliflozin 25 mg: %57,7, plasebo: %58) sıklıklarda artış kaydedilmiştir.

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, linagliptin ve metformin 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. Metforminle birlikte olan veya birlikte olmayan ve bir sülfonilüre ile birlikte olan veya birlikte olmayan bazal insülin tedavisine ekleme tedavisi olarak kullanıldığında (insülinin ayarlanamadığı ilk 18 haftalık tedavi döneminde, empagliflozin 10 mg: %0, empagliflozin 25 mg: %1,3, plasebo: %0; 78 hafta süreli çalışma boyunca, empagliflozin 10 mg: %0, empagliflozin 25 mg: %1,3, plasebo: %0) ve metforminle birlikte veya birlikte olmayan çoklu doz insülin enjeksiyonu şeklinde kullanıldığında (insülinin ayarlanamadığı ilk 18 haftalık tedavi döneminde ve 52 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg: %1,6, empagliflozin 25 mg: %0,5, plasebo: %1,6) sıklıkta artış kaydedilmiştir.

Vajinal moniliyazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar

Vajinal moniliyazis, 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.

Ürinaryonda artış

Ürinaryonda artış (önceden tanımlanmış terimler olan pollakiuri, 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 ürinyasyon 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 depresyonu

Hacim depresyonunun (önceden tanımlanmış terimler olan kan basıncında (ambulator) 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 depresyonu olaylarının sıklığı, empagliflozin 10mg (%2,3) veya 25 mg (%4,3) ile tedavi edilen 75 yaş ve üzerindeki hastalarda, plasebo (%2,1) ile tedavi edilenlere göre artmıştır.

Kan kreatinin düzeyinde yükselme/glomerüler filtrasyon hızında azalma

Kan kreatinin düzeyinde yükselme ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olan hastaların genel sıklığı, empagliflozin ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında benzer bulunmuştur (kan kreatinininde yükselme: Empagliflozin 10 mg %0,6, empagliflozin 25 mg %0,1, plasebo %0,5; glomerüler filtrasyon hızında azalma: Empagliflozin 10 mg %0,1, empagliflozin 25 mg %0, plasebo %0,3).

Empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, kreatinin düzeyinde başlangıçtaki yükselmeler ve tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızında başlangıçtaki azalmalar, tedavinin devamı sırasında genellikle geçici özellikte veya ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra geri dönüşümlü olmuştur.

Bunlarla tutarlı olarak, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda başlangıçta eGFR düzeyinde bir düşme (ortalama 3 ml/dk/1,73 m²) yaşanmıştır. Sonrasında, devam eden tedavi sırasında eGFR korunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra ortalama eGFR başlangıç düzeylerine dönmüştür, bu durum, akut hemodinamik değişikliklerin bu böbrek fonksiyon değişikliklerinde rol oynayabileceğini düşündürür.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: 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 empagliflozin 800 mg'a kadar tek doz (önerilen en yüksek günlük dozun 32 katına eşdeğer) uygulaması ve tip-2 diyabeti olan hastalarda günde 100 mg'a kadar çoklu doz (önerilen en yüksek günlük dozun 4 katı) uygulaması, herhangi bir toksisite göstermemiştir. Empagliflozin, idrarla glikoz atılımını artırarak 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 : Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri

ATC kodu : A10BK03

Etki mekanizması:

Empagliflozin, geri dönüşlü, oldukça potent (IC_{50} 1,3 nmol) ve selektif kompetitif 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 reabsorpsiyonundan sorumludur. Tip-2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda daha yüksek miktarda glikoz filtre edilir ve reabsorpsiyona uğrar.

Empagliflozin, tip 2 diyabet hastalarında renal glikoz reabsorpsiyonunu azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böbreklerden bu glikoretik mekanizma aracılığı ile uzaklaştırılan glikoz miktarı, kan glikoz konsantrasyonuna ve GFR'ye bağlıdır. Tip-2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda SGLT-2 inhibisyonu, idrarda aşırı glikoz atılımına yol açar. Ayrıca, empagliflozin kullanımına başlanması, sodyum atılımını artırır 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 glukoz atılımı, vücut yağ kaybı ve vücut ağırlığının azalması ile bağlantılı olarak kalori kaybını tetikler. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, diürez ile seyrederek, bu da kan basıncının sürekli bir şekilde orta derecede düşmesine katkıda bulunabilir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, natriürez ve osmotik diürez kardiyovasküler sonuçlarının iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 ve insülin 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. Ayrıca, standart bakım tedavisine ilave olarak uygulanan empagliflozin, Tip 2 diyabeti ve tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olanlarda kardiyovasküler mortaliteyi azaltmıştır.

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 düşmeye (Tablo 2) ve APG değerlerinde klinik olarak önemli bir azalmaya yol açmıştır.

Başlangıç HbA1c değeri $\geq 8,5$ 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	Jardiance		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 yüzdesi²	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
SBP (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

GA: Güven aralığı SBP: Sistolik Kan Basıncı

^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	Jardiance	
		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 hastalarda, 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
SBP (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	Jardiance	
		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 hastalarda, 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
SBP (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	Jardiance	
		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 hastalarda, 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
SBP (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 düşme görülmüştür.

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
Başlangıça göre değişiklik	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Karşılaştırmaya karşı empa (%95 GA)	-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)	-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 yaklaşımı kullanılarak tam analiz setinde gerçekleştirilmiştir

^b Metformin ile birlikte verildiğinde, günde iki eşit doza bölünmüş olarak uygulanmıştır

^c Günde iki eşit doza bölünmüş olarak verilmiştir

* HbA1c için $p \leq 0,0062$

Metformin ve linagliptin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda empagliflozin

Metformin ve 5 mg linagliptin tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, gerek empagliflozin 10 mg, gerekse empagliflozin 25 mg ile uygulanan tedavi, plaseboyla karşılaştırıldığında, HbA1c düzeylerinde ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0001$) düşmeyle sonuçlanmıştır (Tablo 5). Ek olarak, APG, sistolik ve diyastolik kan basıncında da, plaseboya göre klinik olarak anlamlı düşme sağlamıştır.

Tablo 5: Metformin ve linagliptin 5 mg tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda 24 hafta süreli plasebo kontrollü bir çalışmanın etkililik sonuçları

Metformin ve linagliptin 5 mg tedavisine ekleme tedavisi			
	Plasebo ⁵	Empagliflozin ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Başlangıç (ortalama)	7,96	7,97	7,97
Başlangıca göre değişiklik ¹	0,14	-0,65	-0,56
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,7* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Başlangıç HbA1c değeri ≥%7 olan hastalardan, HbA1c değeri <%7² hedefine ulaşan hastaların yüzdesi	17	37	32,7
N	106	109	110
Vücut ağırlığı (kg)³			
Başlangıç (ortalama)	82,3	88,4	84,4
Başlangıca göre değişiklik ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9,-1,5)
N	106	109	110
SBP (mmHg)⁴			
Başlangıç (ortalama)	130,1	130,4	131
Başlangıca göre değişiklik ¹	-1,7	-3	-4,3
Plaseboya göre farklılık (%95 GA)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5 0,4)

¹ Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

² İstatistiksel anlamlılık için değerlendirilmemiştir. İkincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir

³ FAS (OC) üzerinde MMRM modeli, başlangıç HbA1c değerini, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, ziyaret, tedavi ve tedavi ile ziyaret etkileşimini kapsamıştır. Vücut ağırlığı için, başlangıç ağırlığı dahil edilmiştir.

⁴ MMRM modeli, lineer kovaryatlar olarak başlangıç SBP ve başlangıç HbA1c değerini ve sabit etkiler olarak, başlangıç eGFR, coğrafi bölge, tedavi, ziyaret ve tedavi ile ziyaret etkileşimini içine almıştır

⁵ Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, plasebo + linagliptin 5 mg ile birlikte arka planda metformin almıştır

⁶ Empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg gruplarına randomize edilen hastalar, empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg ve arka plandaki metformin ile birlikte linagliptin 5 mg almıştır

*p değeri <0,0001

Başlangıç HbA1c değeri %8,5 veya daha yüksek olan önceden belirlenmiş bir hasta alt grubunda, HbA1c değerinde 24. haftada başlangıca göre düşme oranı, plaseboya göre, empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg ile -%1,3 olmuştur (p<0,0001).

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, glimepirid ile karşılaştırıldığında, HbA1c değerinde daha üstün bir azalma (Tablo 6) 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 6: Metformine eklemeye 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 $\geq$ %7 olan hastalardan, HbA1c $<$ %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
SBP (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) kullanılan 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 üstünlük için p-değeri= 0,0153

** p-değeri $<0,0001$

İnsüline eklemeye tedavisi

Çoklu günlük dozda insülin tedavisine eklemeye tedavisi olarak empagliflozin

Metformin tedavisi ile birlikte olan veya olmayan çoklu günlük dozdaki insülin tedavisine eklemeye tedavisi olarak kullanılan empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği, çift kör, plasebo kontrollü, 52 hafta süreli bir çalışmada değerlendirilmiştir. İlk 18 hafta ve son 12 hafta boyunca, insülin dozu stabil tutulmuş ancak 19-40. haftalar arasında açlık glikoz düzeyleri <100 mg/dL'ye [5,5 mmol/L] ve tokluk glikoz düzeyleri <140 mg/dL'ye [7,8 mmol/L] ulaşmak üzere ayarlanmıştır.

18. haftada empagliflozin, plaseboya göre, HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır (Tablo 7).

52. haftada empagliflozin tedavisi, plaseboya göre, HbA1c düzeylerinde ve insülin kullanımında anlamlı bir azalma sağlamış ve APG değerinde düşme ve kilo kaybı ile sonuçlanmıştır.

Tablo 7: Metformin ile birlikte veya birlikte olmayan çoklu günlük dozlardaki insüline eklemeye tedavisi olarak kullanılan empagliflozin için yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada 18. ve 52. haftadaki etkililik sonuçları

	Plasebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
18. haftada HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,33	8,39	8,29
Başlangıca göre değişiklik ¹	-0,5	-0,94	-1,02
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
52. haftada HbA1c (%)²			
Başlangıç (ortalama)	8,25	8,4	8,37
Başlangıca göre değişiklik ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,7, -0,22)
N	113	118	118
52. haftada başlangıç HbA1c ≥%7 olan hastalarda, HbA1c <%7 hedefine ulaşan hastaların yüzdesi			
N	115	118	117
52. haftada insülin dozu (IU/gün)²			
Başlangıç (ortalama)	89,94	88,57	90,38
Başlangıca göre değişiklik ¹	10,16	1,33	-1,06
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-8,83 [#] (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
52. haftada vücut ağırlığı (kg)²			
Başlangıç (ortalama)	96,34	96,47	95,37
Başlangıca göre değişiklik ¹	0,44	-1,95	-2,04
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

GA: Güven aralığı

1 Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

2 19.-40. hafta: önceden tanımlanmış glikoz hedef düzeyleri (açlık <100 mg/dl (5,5 mmol/l), tokluk <140 mg/dl (7,8 mmol/l)) hedefine ulaşmak için insülin dozu ayarlamasına yönelik hedefe yönelik tedavi rejimi

* p-değeri <0,0001

** p-değeri =0,0003

*** p-değeri =0,0005

p-değeri =0,0040

Bazal insülin tedavisine eklemeye tedavisi olarak empagliflozin

Metformin ve/veya bir sülfonilüre ile birlikte veya birlikte olmayan bazal insülin tedavisine eklemeye tedavisi olarak empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği, 78 hafta süreli bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. İlk 18 haftada insülin dozu stabil tutulmuş, ancak sonraki 60 hafta süresince APG <110 mg/dL düzeylerini sağlamak üzere ayarlanmıştır.

18. haftada empagliflozin, HbA1c düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı oranda iyileştirmiştir (Tablo 8).

78. haftada empagliflozin, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA1c değerinde ve insülin kullanımında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Ayrıca empagliflozin, APG, vücut ağırlığı ve kan basıncında da düşme sağlamıştır.

Tablo 8: Metformin veya bir sülfonilüre ile birlikte veya birlikte olmayan bazal insülin tedavisine ekleme tedavisi olarak kullanılan empagliflozin için yürütülen bir plasebo kontrollü çalışmanın 18. ve 78. haftalardaki etkililik sonuçları^a

	Plasebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
18. haftada HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,1	8,26	8,34
Başlangıca göre değişiklik ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,7* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
78. haftada HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	8,09	8,27	8,29
Başlangıca göre değişiklik ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,9, -0,34)
N	112	127	110
78. haftada bazal insülin dozu (IU/gün)			
Başlangıç (ortalama)	47,84	45,13	48,43
Başlangıca göre değişiklik ¹	5,45	-1,21	-0,47
Plaseboya göre farklılık ¹ (%97,5 GA)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11, -0,85)

GA: Güven aralığı

^a Tam analiz seti (FAS)- glisemik kurtarma tedavisinden önceki ileri taşınan son gözlem (LOCF) kullanılarak belirlenen tamamlayanlar

¹ Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

* p-değeri <0,0001

** p-değeri <0,025

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 9) ve APG değerlerinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. HbA1c, vücut ağırlığı ve kan basıncındaki iyileşmeler 52. haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 9: Renal bozukluğu olan tip-2 diyabet hastalarında plasebo kontrollü bir empagliflozin çalışmasında 24. hafta sonuçları

	Plasebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Plasebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥ 60 - < 90 mL/dk/1,73 m ²			eGFR ≥ 30 - < 60 mL/dk/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Başlangıç (ortalama)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Başlangıca göre değişiklik ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Plaseboya göre farklılık ¹ (%95 GA)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Başlangıç HbA1c $\geq 7\%$ olan hastalarda, HbA1c $< 7\%$ hedefine ulaşan hastaların yüzdesi²	6,7	17	24,2	7,9	12
N	95	98	97	187	187
Vücut ağırlığı (kg)²					
Başlangıç (ortalama)	86	92,05	88,06	82,49	83,22
Başlangıca göre değişiklik ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Plaseboya göre farklılık ¹ (%95 GA)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
SBP (mmHg)²					
Başlangıç (ortalama)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Başlangıca göre değişiklik ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,4	-3,88
Plaseboya göre farklılık ¹ (%95 GA)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

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 bulgular

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 m², %17,8'nin 45-60 mL/dk/1,73 m² ve %7,7'sinin 30-45 mL/dk/1,73 m² olarak tespit edilmiştir.

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.

Empagliflozin, primer kombine sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmenin azaltılmasında, plaseboya göre üstün bulunmuştur. Tedavi etkisi, kardiyovasküler ölümden anlamlı bir azalma ile sağlanmış, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmede anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Kardiyovasküler ölümden azalma empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg için karşılaştırılabilir bulunmuştur (Şekil 1) ve genel yaşam süresindeki iyileşme ile de doğrulanmıştır (Tablo 10).

Kardiyovasküler mortaliteyi önlemedeki etkililiği, empagliflozin ile birlikte DPP-4 inhibitörü kullanan hastalarda veya siyah ırktan olanlarda tam olarak belirlenmemiştir, çünkü bu grupların EMPA-REG OUTCOME çalışmasındaki temsilleri sınırlıdır.

Tablo 10: Primer bileşik sonlanım noktası için tedavi etkisi, bileşenleri ve mortalite^a

	Plasebo	Empagliflozin^b
N	2.333	4.687
İlk KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme olayına kadar geçen süre N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Tehlike oranı, plaseboya karşı (%95.02 GA)*		0,86 (0,74, 0,99)
Üstünlük için p değeri		0,0382
KV ölüm N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Tehlike oranı, plaseboya karşı (%95 GA)		0,62 (0,49, 0,77)
p değeri		<0,0001
Fatal olmayan MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Tehlike oranı, plaseboya karşı (%95 GA)		0,87 (0,7, 1,09)
p değeri		0,2189
Fatal olmayan inme N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Tehlike oranı, plaseboya karşı (%95 GA)		1,24 (0,92, 1,67)
p değeri		0,1638
Tüm nedenlere bağlı mortalite N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Tehlike oranı, plaseboya karşı (%95 GA)		0,68 (0,57, 0,82)
p değeri		<0,0001
KV olmayan mortalite N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Tehlike oranı, plaseboya karşı (%95 GA)		0,84 (0,6, 1,16)

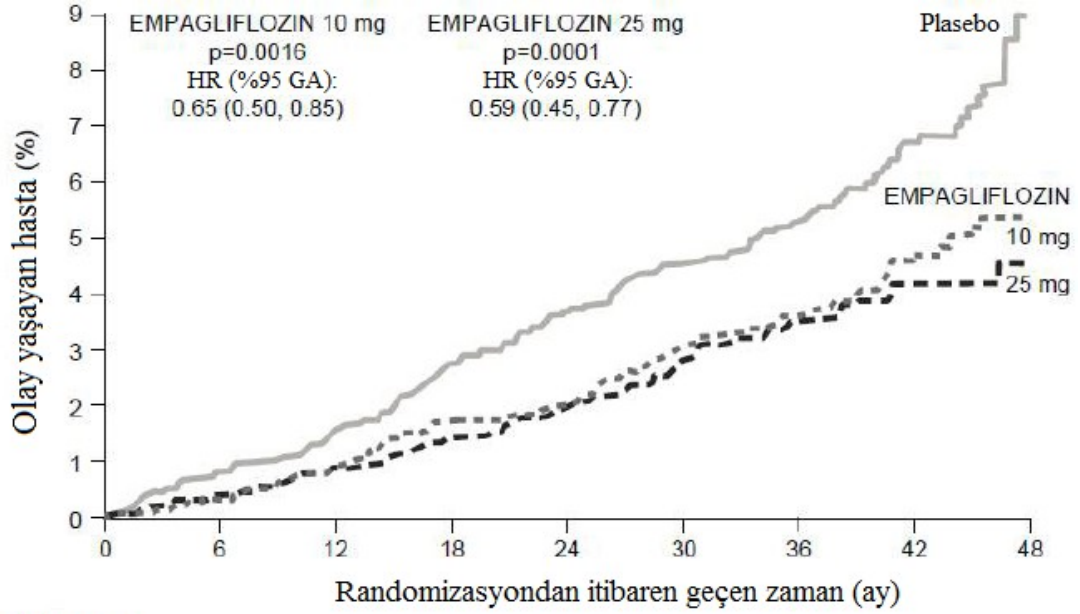
KV: kardiyovasküler, MI: Miyokard enfarktüsü

a Tedavi edilmiş set, yani çalışma ilacından en az 1 doz almış olan hastalar

b Empagliflozin 10 mg ve 25 mg’ın havuzda toplanmış dozları

* Çalışmadan elde edilen veriler bir ara analize dahil edildiğinden, anlamlılık için 0,0498’den düşük bir p değerine karşılık gelen bir iki yanlı %95,02 güven aralığı uygulanmıştır.

Her bir empagliflozin dozuna karşılık plasebo



Risk altında olanların sayısı									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2,342	2,324	2,303	2,282	2,073	1,537	1,314	875	213
Plasebo	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177

Şekil 1 - EMPA-REG OUTCOME çalışmasında ilk kardiyovasküler ölüme kadar geçen zaman

Hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliği

EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, empagliflozin plasebo ile karşılaştırıldığında, hastaneye yatış gerektiren kalp yetmezliği riskini düşürmüştür (empagliflozin %2,7, plasebo %4,1; HR (Risk Oranı) 0,65, %95 GA = 0,5, 0,85).

Nefropati

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

Ayrıca, empagliflozin (%49,7) plaseboya kıyasla (%28,8), başlangıçta makroalbuminüri olan hastalarda, daha yüksek (HR 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 başlangıça 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 değişikliklerle 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 ambulator kan basıncı izlenmesi ile tespit edilen 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme ile sonuçlanmıştır (Tablo 11). Empagliflozin tedavisi, otururken ölçülen SBP (Sistolik Kan Basıncı) ve DBP (Diyastolik Kan Basıncı)'de azalmalar sağlamıştır.

Tablo 11: Kan basıncı kontrol altında olmayan tip-2 diyabetli hastalarda, empagliflozinin plasebo kontrollü bir çalışmada 12. haftadaki etkililik sonuçları^a

	Plasebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
12. haftada HbA1c (%)¹			
Başlangıç (ortalama)	7,90	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 SBP³			
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 DBP³			
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 SBP, başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısı için uyarlanmış ortalama

⁵ Başlangıç DBP, 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 analizlerinde, 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

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicine Agency-EMA), JARDIANCE ile tip-2 diyabeti olan pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için bkz.Bölüm 4.2).

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 partisiyonu yaklaşık %37 ve plazma protein bağlanması %86 bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Empagliflozinin insan plazmasında majör bir metaboliti tespit edilmemiştir 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 primer 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 birikme 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 m²) ve böbrek yetmezliği /son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) 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 yetmezliği/ESRD hastaları 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/m² olanlara göre, BMI 30, 35, ve 45 kg/m² 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.

İrk

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, EAA değerinin, BMI 25 kg/m² olan Asyalılarda, aynı BMI değerine sahip Asyalı olmayanlarla karşılaştırıldığında, %13,5 oranında daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir.

Geriatrik 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 diabetes mellitus hastası çocuklar ve ≥10 - <18 yaşlarındaki adolesanlarda araştırmıştır. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, erişkin gönüllülerden elde edilen bilgilerle tutarlı bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, fertilité ve erken embriyonik gelişimle ilgili konvansiyonel çalışmalarda klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

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 yağında 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 sekonder 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 karsinogenite 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 insidansla 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 indüklemeye 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. Organogenezis 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

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Koloidal anhidr silika
Magnezyum stearat

Film kaplama

Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171) Talk
Makrogol (400)
Demir oksit, sarı (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/aluminyum perfore birim doz blisterler.

Piyasaya 30 film tabletlik ambalaj büyüklükleri ile sunulur.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.

Esentepe Mah. Harman 1 Sok. Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15 34394 Şişli / İstanbul

Tel: (0 212) 329 1100

Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2017/241

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.04.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: