

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Jardiance 10 mg filmom obložena tableta  
Jardiance 25 mg filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jardiance 10 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži 10 mg empagliflozina.

*Pomoćne supstance s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži laktozu hidrat što odgovara 154,3 mg bezvodne laktoze.

Jardiance 25 mg filmom obložena tableta

Jedna tableta sadrži 25 mg empagliflozina.

*Pomoćne supstance s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži laktozu hidrat što odgovara 107,4 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Jardiance 10 mg filmom obložena tableta

Okrugla, blijedožuta, bikonveksna, filmom obložena tableta ukošenih rubova s oznakom "S10" utisnutom na jednoj te logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (promjer tablete: 9,1 mm).

Jardiance 25 mg filmom obložena tableta

Ovalna, blijedožuta, bikonveksna, filmom obložena tableta s oznakom "S25" utisnutom na jednoj te logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani (dužina tablete: 11,1 mm, širina tablete: 5,6 mm).

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Šećerna bolest tipa 2

Jardiance je indiciran u odraslih i djece u dobi od 10 i više godina za liječenje nedostatno kontrolisanom šećernom bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi

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

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

Zatajivanje srca

Jardiance je indiciran u odraslih za liječenje simptomatskog hroničnog zatajivanja srca.

## Hronična bubrežna bolest

Jardiance je indiciran u odraslih za liječenje hronične bubrežne bolesti.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

##### Šećerna bolest tipa 2

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno za monoterapiju i za dodatak kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. U bolesnika koji podnose empagliflozin 10 mg jedanput dnevno, imaju eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i trebaju jaču kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno. Maksimalna dnevna doza iznosi 25 mg (vidjeti niže i dio 4.4).

##### Zatajivanje srca

Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno.

##### Hronična bubrežna bolest

Preporučena doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno.

##### Sve indikacije

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

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

#### *Posebne populacije*

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Zbog ograničenog iskustva, ne preporučuje se započeti liječenje empagliflozinom u bolesnika s eGFR om  $< 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U bolesnika s eGFR om  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dnevna doza empagliflozina je 10 mg.

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

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

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

##### *Starije osobe*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Preporučena početna doza je 10 mg empagliflozina jedanput dnevno. U bolesnika koji podnose empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i trebaju dodatnu kontrolu glikemije, doza se može povećati na 25 mg jedanput dnevno (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za djecu s eGFR-om  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i djecu mlađu od 10 godina.

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

#### Način primjene

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

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

#### Općenito

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

#### Ketoacidoza

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

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

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

Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih hirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. Kod tih bolesnika se preporučuje praćenje ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi, u odnosu na mjerenje razine ketona u urinu. Liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti kada se vrijednosti ketona vrte na normalnu razinu i kada se stanje bolesnika stabiliziralo.

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

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

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

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

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Zbog ograničenog iskustva, ne preporučuje se započeti liječenje empagliflozinom u bolesnika s eGFR-om < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

U bolesnika s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dnevna doza empagliflozina je 10 mg (vidjeti dio 4.2).

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

#### Praćenje funkcije bubrega

Preporučuje se procjena funkcije bubrega kako slijedi:

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

#### Rizik od deplecije volumena

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

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

#### Starije osobe

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

#### Komplicirane infekcije mokraćnog sistema

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

#### Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

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

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

#### Amputacije donjih ekstremiteta

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

### Oštećenje funkcije jetre

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

### Povišeni hematokrit

Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8).

### Hronična bubrežna bolest

Bolesnici s albuminurijom mogu imati više koristi od liječenja empagliflozinom.

### Infiltrativna bolest ili Takotsubo kardiomiopatija

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

### Laboratorijska ispitivanja mokraće

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

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

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer mjerenja 1,5-AG nisu pouzdana za procjenu kontrole glikemije kod pacijenata koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporučuje se upotreba drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

### Laktoza

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

### Natrij

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Farmakodinamičke interakcije

#### *Diuretici*

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

#### *Inzulin i inzulinski sekretagogi*

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

### Farmakokinetičke interakcije

#### *Učinci drugih lijekova na empagliflozin*

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

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

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

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

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

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

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

#### Učinci empagliflozina na druge lijekove

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

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

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni empagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi placentu tokom kasne trudnoće u vrlo ograničenoj količini, ali ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na rani embrionalni razvoj.

Međutim, ispitivanja na životinjama su pokazala štetne učinke na postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Jardiance tokom trudnoće.

#### Dojenje

Nisu dostupni podaci u ljudi o izlučivanju empagliflozina u majčino mlijeko. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Jardiance se ne smije primjenjivati tokom dojenja.

#### Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### Šećerna bolest tipa 2

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

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

##### Zatajivanje srca

U ispitivanjima EMPEROR bili su uključeni bolesnici sa zatajivanjem srca i smanjenom (N = 3726) ili očuvanom (N = 5985) ejekcijskom frakcijom koji su primali 10 mg empagliflozina ili placebo. Približno polovina bolesnika imala je šećernu bolest tipa 2. Najčešća nuspojava u objedinjenim ispitivanjima EMPEROR-Reduced i EMPEROR-Preserved bila je deplecija volumena (empagliflozin 10 mg: 11,4%, placebo: 9,7%).

##### Hronična bubrežna bolest

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

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

#### Tablični popis nuspojava

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

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

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

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>		Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije <sup>a</sup> Infekcija mokraćnog sistema (uključujući pijelonefritis i urosepsu) <sup>a</sup>		Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)*	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipoglikemija (kada je primjena bila sa sulfonilurejom ili inzulinom) <sup>a</sup>	Žeđ	Ketoacidoza*		
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>		Konstipacija			
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Svrbež (generalizirani) Osip	Urtikarija Angioedem		
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Deplecija volumena <sup>a</sup>				
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>		Pojačano mokrenje <sup>a</sup>	Dizurija		Tubulointeristijski nefritis
<i>Pretrage</i>		Povišene razine lipida u serumu <sup>a</sup>	Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije <sup>a</sup> Povišena vrijednost hematokrita <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> za dodatne informacije vidjeti niže navedene odlomke

\* vidjeti dio 4.4

#### Opis izabranih nuspojava

##### Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnoj terapiji u odgovarajućim ispitivanjima i bila je slična u skupinama koje su primale empagliflozin i placebo u obliku monoterapije, kao dodatak metforminu, kao dodatak pioglitazonu sa ili bez metformina, kao dodatak linagliptinu i metforminu i kao dodatak terapiji standardnim liječenjem, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama.



Povećana učestalost je zabilježena kada je lijek primjenjivan kao dodatak uz metformin i sulfonilureju (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%) kao dodatak uz bazalni inzulin sa ili bez metformina te sa ili bez sulfonilureje (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% tokom početnih 18 sedmica liječenja kada se doza inzulina nije mogla prilagođavati; empagliflozin 10 mg i 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% tokom 78-sedmičnog ispitivanja) te kao dodatak uz višekratnu dnevnu primjenu inzulina sa ili bez metformina (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3% placebo: 37,2% tokom početnih 18 sedmica liječenja kada se inzulin nije mogao prilagoditi; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% tokom 52-sedmičnog ispitivanja).

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

#### *Teška hipoglikemija (dogadjaji koji zahtijevaju pomoć)*

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

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

#### *Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije*

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

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

#### *Pojačano mokrenje*

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

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

#### *Infekcija mokraćnog sistema*

Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sistema prijavljenih kao štetni događaj bila je slična u bolesnika koji su liječeni empagliflozinom od 25 mg i placebom (7,0% i 7,2%) te veća u bolesnika liječenih empagliflozinom od 10 mg (8,8%). Slično placebo, infekcija mokraćnog sistema bila je češće prijavljena u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom hroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sistema. Intenzitet (blag, umjeren, jak) infekcije mokraćnog sistema bio je sličan u bolesnika liječenih empagliflozinom i placebom. Infekcija mokraćnog sistema češće je bila prijavljena u žena liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom; dok u muškaraca nije bilo razlika.

### Deplecija volumena

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

### Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije

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

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

Dosljedno tome, bolesnici liječeni empagliflozinom u ispitivanju EMPA REG OUTCOME imali su početni pad vrijednosti eGFR (srednja vrijednost: 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Potom se vrijednost eGFR održala tokom kontinuiranog liječenja. Srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu nakon prekida liječenja, što pokazuje da akutne hemodinamičke promjene mogu imati ulogu u ovim promjenama funkcije bubrega. Ta je pojava opažena i u ispitivanjima EMPEROR kod zatajivanja srca i u ispitivanju EMPA-KIDNEY.

### Povišene razine lipida u serumu

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

### Povišena vrijednost hematokrita

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

### Pedijatrijska populacija

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

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

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na nuspojavu lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi

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

### Terapija

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

### Mehanizam djelovanja

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

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

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

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

Empagliflozin smanjuje i reapsorpciju natrija i povećava količinu natrija koja dopijeva u distalni tubul. To može utjecati na nekoliko fizioloških funkcija, uključujući, među ostalim: povećanje tubuloglomerularne povratne sprege i smanjenje intraglomerularnog pritiska, smanjenje volumnog i tlačnog opterećenja srca, smanjenje simpatičke aktivnosti i smanjenje stresa stijenke lijevog ventrikula

kao što su pokazale niže vrijednosti NT-proBNP-a koje mogu imati korisne učinke na srčano remodeliranje, tlakove punjenja i dijastoličku funkciju, kao i na očuvanje strukture i funkcije bubrega. Drugi efekti poput povećanja hematokrita, smanjenja tjelesne težine i krvnog pritiska mogu dodatno pridonijeti korisnim efektima na srce i bubrege.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Šećerna bolest tipa 2

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

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

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

#### Monoterapija

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

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

U dvostruko slijepom i placebo kontroliranom produžetku ovog ispitivanja, snižene vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog pritiska bila su održane do 76. sedmica.

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti placebo kontroliranog ispitivanja empagliflozina kao monoterapije u trajanju 24 sedmice<sup>a</sup>

	Placebo	Jardiance 10 mg	25 mg	Sitagliptin 100 mg
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,91	7,87	7,86	7,85
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01; -0,69)	-0,73 (-0,88; -0,59) <sup>3</sup>
N	208	204	202	200
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA1c &lt;7% s početnom vrijednošću HbA1c <math>\geq 7\%</math><sup>2</sup></b>	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
<b>Tjelesna težina (kg)</b>				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	78,23	78,35	77,80	79,31

Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,93* (-2,48; -1,38)	-2,15* (-2,70; -1,60)	0,52 (-0,04; 1,00) <sup>3</sup>
N	228	224	224	223
<b>Sistolički krvni pritisak (mmHg)<sup>4</sup></b>				
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,4	133,0	129,9	132,5
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-2,6* (-5,2; -0,0)	-3,4* (-6,0; -0,9)	0,8 (-1,4; 3,1) <sup>3</sup>

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

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

<sup>3</sup> 95% CI

<sup>4</sup> LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog pritiska (engl. *antihypertensive rescue*)

\*p-vrijednost <0,0001

Kombinirana terapija

#### Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu

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

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

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti 24-sedmičnih placebom kontroliranih ispitivanja<sup>a</sup>

<b>Dodatak terapiji metforminom</b>			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,94	7,86
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA1c &lt;7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,73	81,59	82,21
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
<b>Sistolički krvni pritisak (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,6	129,6	130,0

Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
<b>Dodatak uz terapiju metforminom i sulfonilurejom</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA1c &lt;7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	76,23	77,08	77,50
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
<b>Sistolički krvni pritisak (mmHg)<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,8	128,7	129,3
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)
<b>Dodatak uz terapiju pioglitazonom +/- metformin</b>			
	<b>Placebo</b>	<b>Jardiance</b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,16	8,07	8,06
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,48* (-0,69; -0,27)	-0,61* (-0,82; -0,40)
N	155	151	160
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA1c &lt;7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%<sup>2</sup></b>	7,7	24	30
N	165	165	168
<b>Tjelesna težina (kg)</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	78,1	77,97	78,93
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-1,95* (-2,64; -1,27)	-1,81* (-2,49; -1,13)
N	165	165	168
<b>Sistolički krvni pritisak (mmHg)<sup>3</sup></b>			

Početna vrijednost (srednja vrijednost)	125,7	126,5	126
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,7	-3,1	-4,0
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95% CI)		-3,9 (-6,23; -1,50)	-4,7 (-7,08; -2,37)

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

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

<sup>3</sup> LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog pritiska (engl. *antihypertensive rescue*)

\* p-vrijednost < 0,0001

#### U kombinaciji s metforminom u prethodno neliječenih bolesnika

Ispitivanje s faktorskim dizajnom u trajanju od 24 tjedna provedeno je radi ocjenjivanja djelotvornosti i sigurnosti empagliflozina u prethodno neliječenih bolesnika. Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom (5 mg i 500 mg; 5 mg i 1000 mg; 12,5 mg i 500 mg; te 12,5 mg i 1000 mg davani dvaput dnevno) pružilo je statistički značajna poboljšanja vrijednosti HbA1c (Tablica 4) i dovelo je do većih smanjenja vrijednosti FPG (u usporedbi s pojedinačnim komponentama) i tjelesne težine (u usporedbi s metforminom).

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 24. sedmici za empagliflozin u kombinaciji s metforminom u usporedbi s pojedinačnim komponentama<sup>a</sup>

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

Met = metformin; empa = empagliflozin

<sup>1</sup> srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

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

<sup>b</sup> Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan kada se daje uz metformin

<sup>c</sup> Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan

\*p ≤ 0,0062 za HbA1c

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

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

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

<b>Dodatak metforminu i linagliptinu 5 mg</b>			
	<b>Placebo<sup>5</sup></b>	<b>Empagliflozin<sup>6</sup></b>	
		<b>10 mg</b>	<b>25 mg</b>
N	106	109	110
<b>HbA1c (%)<sup>3</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,96	7,97	7,97
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,14	-0,65	-0,56
Razlika od placeba (95% CI)		-0,79* (-1,02; -0,55)	-0,70* (-0,93; -0,46)
N	100	100	107
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA1c &lt; 7% uz početnu vrijednost HbA1c ≥ 7%<sup>2</sup></b>	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
<b>Tjelesna težina (kg)<sup>3</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	82,3	88,4	84,4
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,3	-3,1	-2,5
Razlika od placeba (95% CI)		-2,8* (-3,5; -2,1)	-2,2* (-2,9; -1,5)
N	106	109	110
<b>Sistolčki krvni pritisak (mmHg)<sup>4</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	130,1	130,4	131,0
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-1,7	-3,0	-4,3
Razlika od placeba (95% CI)		-1,3 (-4,2; 1,7)	-2,6 (-5,5; 0,4)

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testnog postupka za sekundarne mjere ishoda

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

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

<sup>5</sup> Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom

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

\* p-vrijednost < 0,0001

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

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

U ispitivanju u kojem su se usporedili djelotvornost i sigurnost empagliflozina od 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA1c (Tablica 6) te klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom.



Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska te statistički značajnim nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5% za empagliflozin, 24,2% za glimepirid,  $p < 0,0001$ ).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 104. sedmici u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu<sup>a</sup>

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

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

<sup>b</sup> Do 4 mg glimepirida

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog pritiska (engl. *antihypertensive rescue*)

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

\*\* p-vrijednost < 0,0001

#### Dodatak terapiji inzulinom

##### *Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno*

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

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

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

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

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
<b>HbA1c (%) u 18. sedmici</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,33	8,39	8,29
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,50	-0,94	-1,02
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,44* (-0,61; -0,27)	-0,52* (-0,69; -0,35)
N	115	119	118
<b>HbA1c (%) u 52. sedmici<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,25	8,40	8,37
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,81	-1,18	-1,27
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,38*** (-0,62; -0,13)	-0,46* (-0,70; -0,22)
N	113	118	118
<b>Bolesnici (%) s postignutim HbA1c &lt;7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% u 52. sedmici</b>	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
<b>Doza inzulina (IU/dan) u 52. sedmici<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	89,94	88,57	90,38
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	10,16	1,33	-1,06
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-8,83# (-15,69; -1,97)	-11,22** (-18,09; -4,36)
N	115	119	118
<b>Tjelesna težina (kg) u 52. sedmici<sup>2</sup></b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	96,34	96,47	95,37
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,44	-1,95	-2,04
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-2,39* (-3,54; -1,24)	-2,48* (-3,63; -1,33)

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

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

\* p-vrijednost < 0,0001

\*\* p-vrijednost = 0,0003

\*\*\* p-vrijednost = 0,0005

# p-vrijednost = 0,0040

#### *Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu*

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu sa ili bez metformina i/ili sulfonilureje ocijenjena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 sedmica. Tokom početnih 18 sedmica doza inzulina je bila stabilna, ali se prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze natašte (FPG) <110 mg/dl u narednih 60 sedmica.

U 18. sedmici empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA1c (Tablica 8).

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

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. sedmici u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu sa ili bez metformina ili sulfonilureje<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	125	132	117
<b>HbA1c (%) u 18. sedmici</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,10	8,26	8,34
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,01	-0,57	-0,71
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,56* (-0,78; -0,33)	-0,70* (-0,93; -0,47)
N	112	127	110
<b>HbA1c (%) u 78. sedmici</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,09	8,27	8,29
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,02	-0,48	-0,64
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-0,46* (-0,73; -0,19)	-0,62* (-0,90; -0,34)
N	112	127	110
<b>Doza bazalnog inzulina (IU/dan) u 78. sedmici</b>			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	47,84	45,13	48,43
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	5,45	-1,21	-0,47
Razlika od placeba <sup>1</sup> (97,5% CI)		-6,66** (-11,56; -1,77)	-5,92** (-11,00; -0,85)

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

<sup>1</sup> srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

\* p-vrijednost <0,0001

\*\* p-vrijednost <0,025

***Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije, podaci iz 52-sedmičnog placebom kontroliranog ispitivanja***  
Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka antidijabetičkoj terapiji ocijenjeni su u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 sedmice. Liječenje empagliflozinom je dovelo do statistički značajnog sniženja vrijednosti HbA1c (Tablica 9) i klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG u usporedbi s placebom u 24. sedmici. Poboljšanje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog pritiska je bilo održano do 52 sedmice.

Tablica 9: Rezultati u 24. sedmici u placebo kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i šećernom bolešću tipa 2<sup>a</sup>

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg	Placebo	Empagliflozin 25 mg
	eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			eGFR ≥30 do <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
N	95	98	97	187	187
<b>HbA1c (%)</b>					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95% CI)		-0,52* (-0,72; -0,32)	-0,68* (-0,88; -0,49)		-0,42* (-0,56; -0,28)
N	89	94	91	178	175
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% <sup>2</sup>	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
<b>Tjelesna težina (kg)<sup>2</sup></b>					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95% CI)		-1,43 (-2,09; -0,77)	-2,00 (-2,66; -1,34)		-0,91 (-1,41; -0,41)
N	95	98	97	187	187
<b>Sistolički krvni pritisak (mmHg)<sup>2</sup></b>					
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Promjena od početne vrijednosti <sup>1</sup>	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Razlika od placeba <sup>1</sup> (95% CI)		-3,57 (-6,86; -0,29)	-5,12 (-8,41; -1,82)		-4,28 (-6,88; -1,68)

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

<sup>1</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost

<sup>2</sup> Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde

\* p<0,0001

#### Kardiovaskularni ishod

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

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

U usporedbi s placebom empagliflozin je bio superioran u sprječavanju primarne kombinirane mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja je bio potaknut značajnim smanjenjem kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo usporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (Slika 1) te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljavanjem (Tablica 10). U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME učinak empagliflozina na primarnu kombinovanu mjeru ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda većinom nije ovisio o glikemijskoj kontroli ili bubrežnoj funkciji (eGFR) i općenito je bio dosljedan u svim kategorijama eGFR a sve do eGFR a od 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

Tablica 10: Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet<sup>a</sup>

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

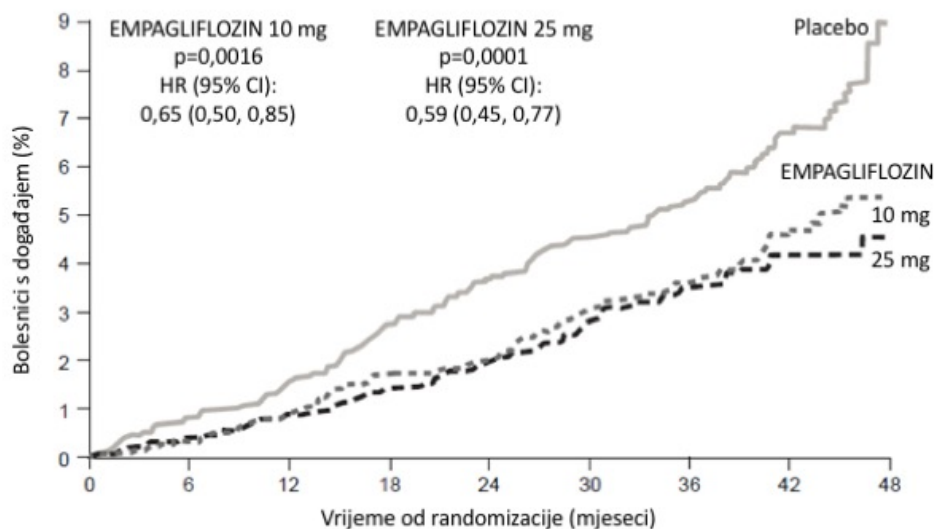
<sup>a</sup> Liječena skupina, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

<sup>b</sup> Združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg.

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

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

## Pojedinačne doze empagliflozina naspram placeba



Br. s rizikom	0		6		12		18		24		30		36		42		48	
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177
Placebo																		

### Zatajivanje srca koje zahtijeva hospitalizaciju

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

### Nefropatija

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

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

### Glukoza u plazmi natašte

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

### Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka

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

### Bolesnici s visokom početnom vrijednošću HbA1c >10%

U prethodno specificiranoj združenoj analizi triju otvorenih ispitivanja faze 3, liječenje empagliflozinom od 25 mg u bolesnika s teškom hiperglikemijom (N=184, srednja početna vrijednost HbA1c 11,15%) rezultiralo je klinički značajnim smanjenjem HbA1c od početne vrijednosti za 3,27% u 24. sedmici; skupine koje su primale placebo ili empagliflozin od 10 mg nisu bile uključene u ova ispitivanja.

### Tjelesna težina

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

### Krvni pritisak

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

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u 12. sedmici u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nereguliranim krvnim pritiskom<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> Potpuni skup za analizu (*Full analysis set*, FAS)

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

<sup>2</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

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

<sup>4</sup> Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog pritiska (SKP), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

<sup>5</sup> Prosječna vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog pritiska (DKP), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova

\* p-vrijednost < 0,0001

\*\* p-vrijednost < 0,001

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

## Zatajivanje srca

### *Empagliflozin u bolesnika sa zatajivanjem srca i smanjenom ejekcijskom frakcijom*

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

Ukupno su 1863 bolesnika bila randomizirana za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 1867), dok je medijan praćenja iznosio 15,7 mjeseci. Ispitivanu populaciju činilo je 76,1% muškaraca i 23,9% žena sa srednjom vrijednošću dobi od 66,8 godina (raspon: 25 - 94 godina), s time da je 26,8% ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 70,5% bili su bijele rase, 18,0% azijske rase i 6,9% crne rase. Pri randomizaciji 75,1% bolesnika imalo je NYHA stepen II, 24,4% NYHA stepen III i 0,5% NYHA stepen IV. Srednja vrijednost LVEF-a iznosila je 27,5%. Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 62,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a medijan omjera albumina i kreatinina u mokraći (engl. *urinary albumin to creatinine ratio*, UACR) iznosio je 22 mg/g. Oko polovina bolesnika (51,7%) imala je eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 24,1% od 45 do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 18,6% od 30 do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i 5,3% od 20 do < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

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

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1867	1863
<b>Vrijeme do prvog događaja ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, N (%)</b>	462 (24,7)	361 (19,4)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)*		0,75 (0,65; 0,86)
p-vrijednost za superiornost		< 0,0001
<b>Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, N (%)</b>	202 (10,8)	187 (10,0)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,92 (0,75; 1,12)
<b>Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva), N (%)</b>	342 (18,3)	246 (13,2)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)		0,69 (0,59; 0,81)
<b>Hospitalizacija zbog zatajivanja srca (prva i ponovljena), N događaja</b>	553	388
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)*		0,70 (0,58; 0,85)
p-vrijednost		0,0003
<b>Nagib krivulje za eGFR (CKD-EPI)<sub>cr</sub>** brzina smanjenja (ml/min/1,73m<sup>2</sup>/godina)</b>	-2,28	-0,55
Terapijska razlika naspram placeba (95% CI)		1,73 (1,10; 2,37)
p-vrijednost		< 0,0001

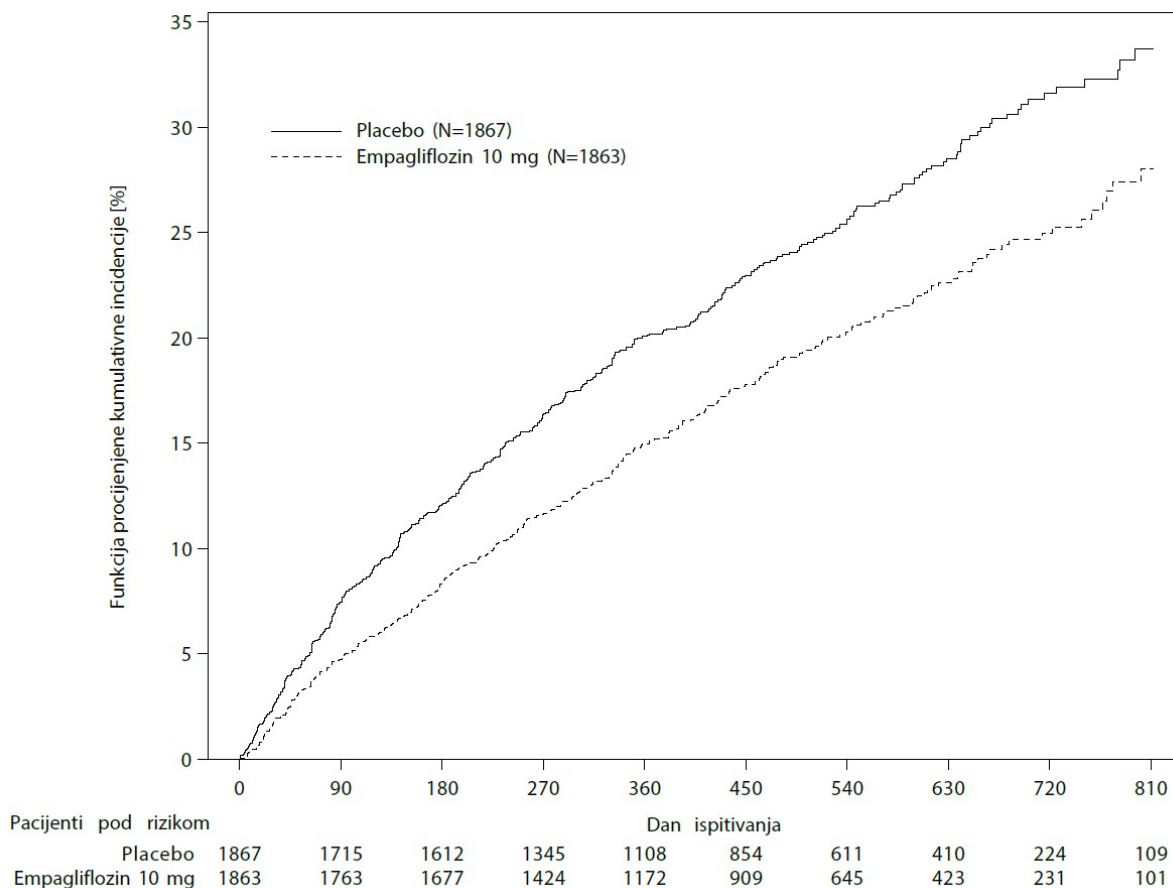
eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije, CKD EPI = kolaboracijska procjena na osnovi epidemiologije hronične bubrežne bolesti



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

\*\*Nagib krivulje (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na temelju liječene skupine. Individualna razina početnih vrijednosti (engl. *intercept*) iznosila je -0,95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za placebo i -3,02 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za empagliflozin. Individualna razina početnih vrijednosti predstavlja akutni učinak na eGFR, dok nagib krivulje predstavlja dugoročni učinak.

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



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

#### *Empagliflozin u bolesnika sa zatajivanjem srca i očuvanom ejekcijskom frakcijom*

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje (EMPEROR Preserved) provedeno je u 5988 bolesnika s hroničnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II - IV) i očuvanom ejekcijskom frakcijom (ejekcijska frakcija lijeve klijetke [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] >40%) s ciljem utvrđivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene 10 mg empagliflozina dnevno kao dodatka standardnoj terapiji. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do utvrđenog prvog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca. Događaj utvrđene hospitalizacije zbog zatajivanja srca (prve i ponovljene) i promjene nagiba krivulje za eGFR(CKD-EPI)cr od početka ispitivanja uključeni su u potvrdno testiranje. Terapija na početku ispitivanja uključivala je inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) / blokatore receptora angiotenzina / inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina (80,7%), beta-blokatore (86,3%), antagoniste mineralokortikoidnih receptora (37,5%) i diuretike (86,2%).

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

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

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

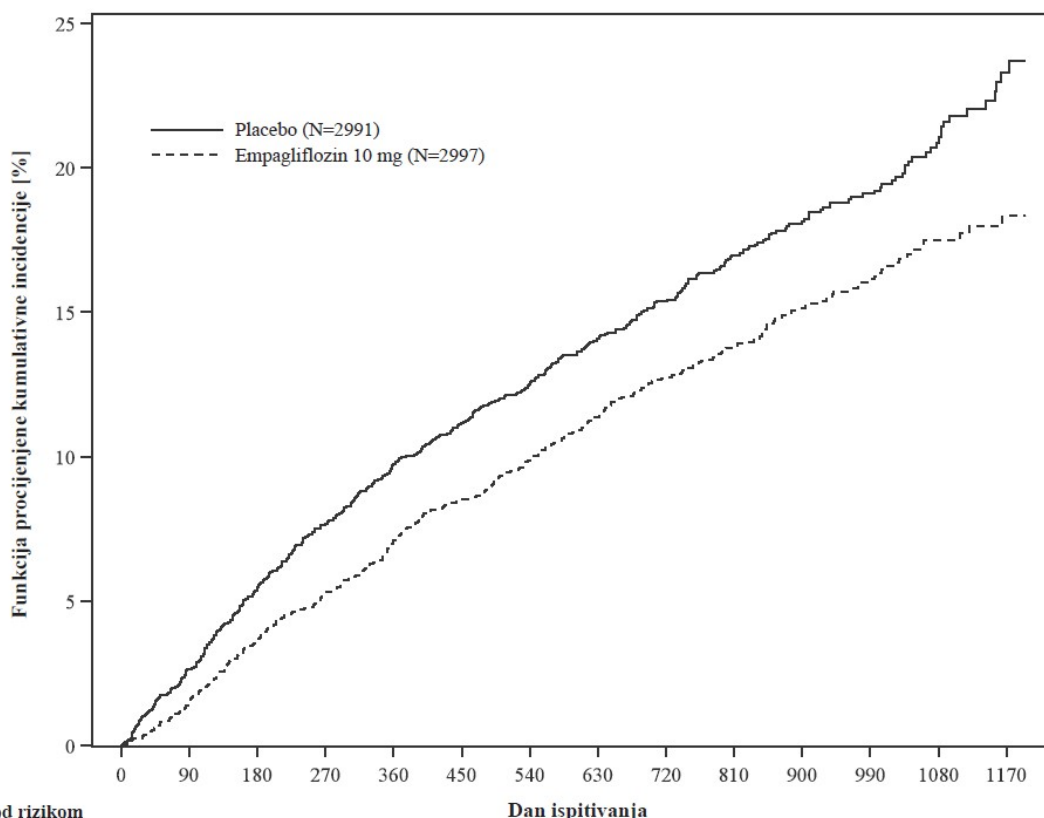
	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	2991	2997
<b>Vrijeme do prvog događaja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka ili hospitalizacije zbog zatajivanja srca, N (%)</b>	511 (17,1)	415 (13,8)
Omjer hazarda naspram placeba (95% CI)*		0,79 (0,69; 0,90)
p-vrijednost za superiornost		0,0003
<b>Smrt zbog kardiovaskularnog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

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

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

\*\*Nagib krivulje (engl. *slope*) za eGFR analiziran je na temelju liječene skupine. Individualna razina početnih vrijednosti (engl. *intercept*) iznosila je -0,18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za placebo i -3,02 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za empagliflozin. Individualna razina početnih vrijednosti predstavlja akutni učinak na eGFR, dok nagib krivulje predstavlja dugoročni učinak.

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



Rezultati primarne kompozitne mjere ishoda su bili dosljedni u svim prethodno specificiranim podskupinama kategoriziranim prema npr. vrijednosti LVEF, statusu s obzirom na šećernu bolest ili bubrežnoj funkciji (do eGFR-a od 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### Hronična bubrežna bolest

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

Ukupno su 3304 bolesnika bila randomizirana za liječenje empagliflozinom u dozi od 10 mg (placebo: 3305), dok je medijan praćenja iznosio 24,3 mjeseca. Ispitivanu populaciju činilo je 66,8 % muškaraca i 33,2 % žena sa srednjom vrijednošću dobi od 63,3 godina (raspon: 18 - 94 godine), s time da je 23,0 % ispitanika imalo 75 ili više godina. Među ispitivanom populacijom 58,4 % bili su bijele rase, 36,2 % azijske rase i 4,0 % crne rase/Afroamerikanci.

Na početku ispitivanja srednja vrijednost eGFR a iznosila je 37,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 21,2 % bolesnika je imalo eGFR  $\geq$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 44,3 % od 30 do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 34,5 % < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uključujući 254 bolesnika s eGFR om < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Medijan UACR a iznosio je 329 mg/g, 20,1 % bolesnika je imalo UACR < 30 mg/g, 28,2 % imalo je UACR 30 do  $\leq$  300 mg/g, a 51,7 % imalo je UACR > 300 mg/g; 41,1 % bolesnika imalo je UACR < 200 mg/g.

Primarni uzroci hronične bubrežne bolesti bili su dijabetička nefropatija / dijabetička bubrežna bolest (31 %), glomerularna bolest (25 %), hipertenzivna/renovaskularna bolest (22 %) i drugo/nepoznato (22 %).

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

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

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

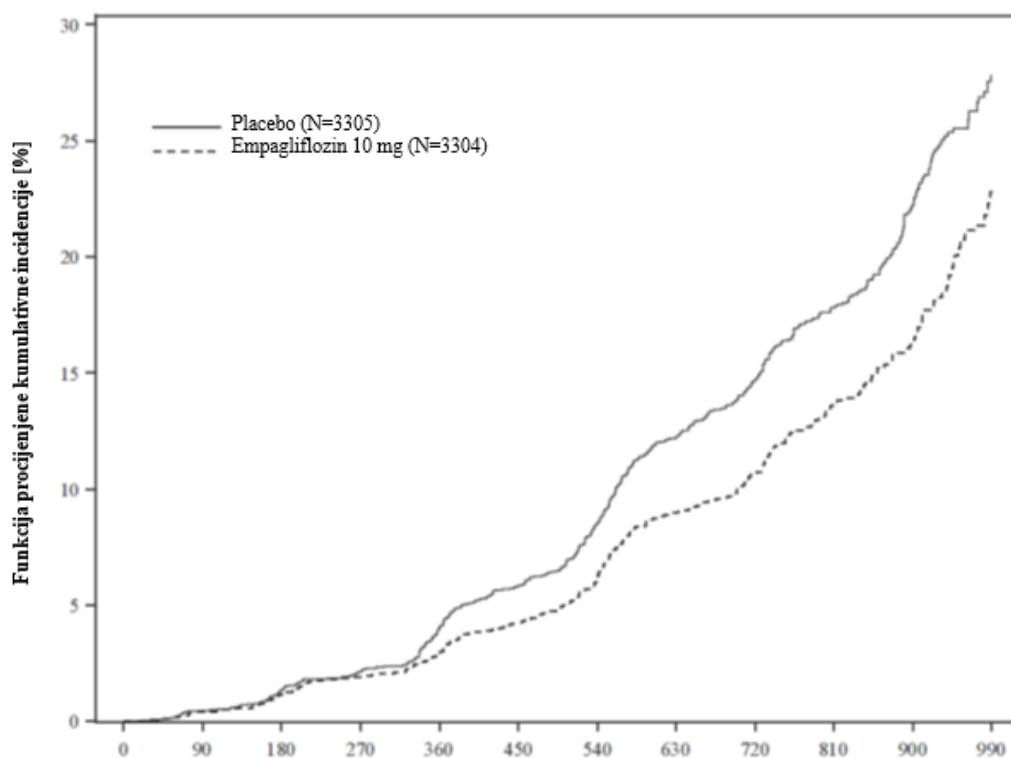
eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije;

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

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

# Prethodno definirano kao jedan od dva kriterija prekida liječenja (engl. *stopping criteria*) u unaprijed planiranoj interim-analizi.

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

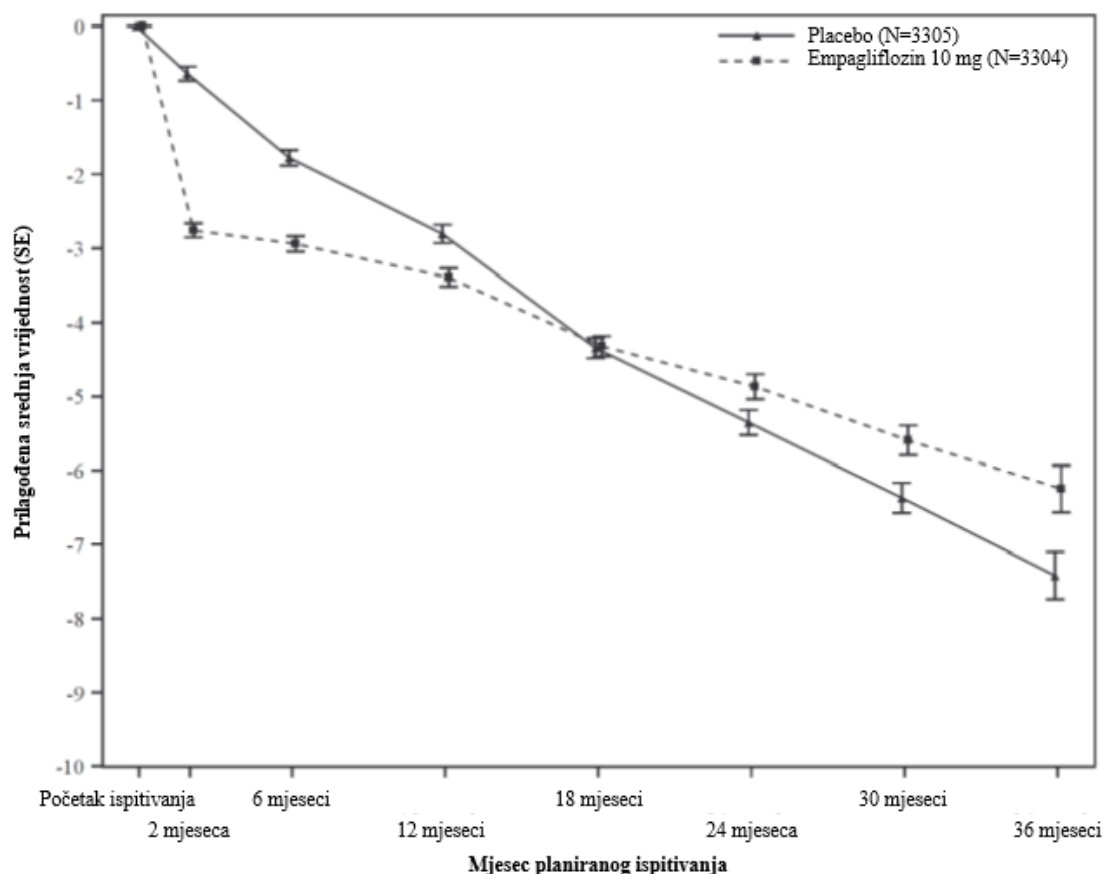


Bolesnici pod rizikom	Dan ispitivanja											
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990
Placebo	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Empagliflozin 10 mg	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

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

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

Slika 5: Promjena eGFR-a tokom vremena\*



\* Rezultati modela miješanih učinaka za ponovljena mjerenja za eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tokom vremena - randomizirana skupina

#### Pedijatrijska populacija

##### Šećerna bolest tipa 2

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

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

##### Zatajivanje srca i hronična bubrežna bolest

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Farmakokinetika empagliflozina opsežno je ispitana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Nakon peroralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu  $t_{max}$  od 1,5 sati nakon primijenjene doze. Potom su se koncentracije u plazmi smanjile na bifazni način s brzom distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednja plazmatska AUC vrijednost i  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h/l i 259 nmol/l s empagliflozinom od 10 mg te 4740 nmol.h/l i 687 nmol/l s empagliflozinom 25 mg primijenjenim jedanput dnevno. Sistemska izloženost empagliflozinu povećala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

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

### Distribucija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

### Posebne populacije

#### Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (eGFR <30 do <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i bolesnika sa zatajivanjem bubrega/završnim stadijem bubrežne bolesti (ZSBB), AUC empagliflozina se povećao za približno 18%, 20%, 66% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i zatajivanjem bubrega/ZSBB u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20% veće u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem vrijednosti eGFR dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

#### Oštećenje jetrene funkcije

U ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, prema klasifikaciji Child-Pugh, AUC empagliflozina se povećao za približno 23%, 47% odnosno 75%, a  $C_{max}$  za približno 4%, 23% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

### *Indeks tjelesne mase (BMI)*

Na osnovi farmakokinetičke analize populacije, indeks tjelesne mase (BMI) nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku empagliflozina. U ovoj analizi procijenjeno je da je AUC bio 5,82%, 10,4% i 17,3% niži u ispitanika s BMI 30, 35 odnosno 45 kg/m<sup>2</sup> u usporedbi sa ispitanicima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Spol*

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

### *Rasa*

U farmakokinetičkoj analizi populacije procijenjeno je da je AUC bio 13,5% viši u Azijata s indeksom tjelesne mase 25 kg/m<sup>2</sup> u usporedbi s ne-Azijatima s indeksom tjelesne mase od 25 kg/m<sup>2</sup>.

### *Starije osobe*

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

### *Pedijatrijska populacija*

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

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA1c od početne vrijednosti) empagliflozina u dozi od 10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u odraslih i djece i adolescenata. Peroralna primjena empagliflozina rezultirala je izloženosti u rasponu opaženom u odraslih bolesnika.

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

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

Empagliflozin nije genotoksičan.

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



strukoj maksimalnoj izloženosti empagliflozinu. Oba tumora su česti u štakora i vjerojatno nisu relevantni za ljude.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
celuloza mikrokristalična  
hidroksipropilceluloza  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
makrogol 400  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uslove čuvanja.

## 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

PVC/aluminij perforirani blisteri djeljivi na pojedinačne doze.  
Veličina pakovanja 30 x 1 filmom obloženih tableta.

## 6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

## 6.7 Režim izdavanja

Rp- Lijek se izdaje uz ljekarski recept

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co.KG  
Dr.Boehringer Gasse 5-11, Beč, Austrija

### Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173,D-55216 Ingelheim am Rhein, Njemačka

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.  
5th km Paiania - Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Grčka

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Str. 51-61, 59320 Ennigerloh, Njemačka

### Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Boehringer Ingelheim BH d.o.o.  
Grbavička 4, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

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

Jardiance 10mg filmom obložena tableta x 30 broj rješenja: 04-07.3-2-7182/19 od 19.02.2020  
Jardiance 25mg filmom obložene tablete x 30 broj rješenja: 04-07.3-2-7181/19 od 19.02.2020.

## 9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

03.07. 2024.godine