REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emlygexa 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine empagliflozin 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)
Comprimat filmat oval (diametru aproximativ de 13 mm x 8 mm), de culoare galben-maroniu deschis, biconvex, inscripționat cu „25” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat de tip 2

Emlygexa este indicat la adulți și copii cu vârsta de 10 ani și peste pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic:
- ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței
- în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat

Pentru rezultatele studiilor referitoare la asocierea de tratamente, efectele legate de controlul glicemiei, evenimentele cardiovasculare și renale, precum și populațiile studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

Insuficiență cardiacă

Emlygexa este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică.

Boală renală cronică

Emlygexa este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze
Diabet zaharat de tip 2
Doza inițială recomandată de empagliflozin este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și în terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă RFGe ≥60 ml/minut/1,73 m^2 și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg (vezi mai jos și pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă
Doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

Boală renală cronică
Doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

Toate indicațiile
Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte; cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu empagliflozin la pacienții cu o valoare a RFGe <20 ml/minut/1,73 m^2.

La pacienții cu o valoare a RFGe <60 ml/minut/1,73 m^2, doza zilnică de empagliflozin este de 10 mg.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea empagliflozinului în ceea ce privește reducerea glicemiei este scăzută la pacienții cu o valoare a RFGe <45 ml/minut/1,73 m^2 și este probabil absentă la pacienții cu o valoare a RFGe <30 ml/minut/1,73 m^2. De aceea, dacă valoarea RFGe scade sub 45 ml/minut/1,73 m^2, dacă este necesar, trebuie avut în vedere un tratament suplimentar de reducere a glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii şi adolescenţi
Doza inițială recomandată este empagliflozin 10 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de empagliflozin 10 mg o dată pe zi și necesită control suplimentar al glicemiei, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.1 și 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea la copii cu RFGe estimată <60 ml/minut/1,73 m^2 și la copii cu vârsta sub 10 ani.

Siguranța și eficacitatea empagliflozinului în tratamentul insuficienței cardiace sau al bolii renale cronice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, înghițite întregi cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienții enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Date generale
Empagliflozinul nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (vezi „Cetoacidoză” la pct. 4.4).

Cetoacidoză
Au fost raportate cazuri de cetoacidoză, inclusiv cazuri cu risc vital și cazuri letale la pacienții cu diabet zaharat tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă cetoacidoza are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin. Deși este mai puțin probabil ca cetoacidoza să apară la pacienții fără diabet zaharat, au fost raportate cazuri și la acești pacienți.

Riscul de cetoacidoză trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți, se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge față de valoarea din urină. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înaintea inițierii tratamentului cu empagliflozin, antecedentele pacientului care pot predispune la cetoacidoză trebuie luate în considerare.

Au fost observate cetoacidoză prelungită și glicozurie prelungită în cazul administrării de empagliflozin. Cetoacidoza poate dura mai mult după întreruperea tratamentului cu empagliflozin decât se aștepta din timpul de înjumătățire plasmatică (vezi pct. 5.2). Factori independenți de empagliflozin, cum este deficitul de insulină, pot fi implicați în perioadele prelungite de cetoacidoză.

Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de cetoacidoză sunt pacienții cu rezervă funcțională a celulelor beta scăzută (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu nivele scăzute ale peptidului C sau diabet autoimun latent la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de cetoacidoză dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1. Datele provenite dintr-un program de studii clinice privind diabetul zaharat de tip 1 au arătat o creștere a incidenței cetoacidozei, care apare frecvent la pacienții cărora li se administrează empagliflozin 10 mg și 25 mg ca adjuvant la insulină, comparativ cu placebo.

Insuficiență renală
Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu empagliflozin la pacienții cu o valoarea a RFGe < 20 ml/minut/1,73 m^2.

La pacienții cu o valoare a RFGe <60 ml/minut/1,73 m^2, doza zilnică de empagliflozin este de 10 mg (vezi pct. 4.2).

Eficacitatea empagliflozinului în ceea ce privește reducerea glicemiei depinde de funcția renală și este scăzută la pacienții cu o valoare a RFGe <45 ml/minut/1,73 m^2 și este probabil absentă la pacienții cu o valoare a RFGe <30 ml/minut/1,73 m^2 (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Monitorizarea funcției renale
Evaluarea funcției renale se recomandă după cum urmează:
- Înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual (vezi pct. 4.2, 4.8, 5.1 și 5.2).
- Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

Risc de depleție volemică
Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor SGLT2, diureza osmotică asociată cu glicozuria poate duce la o scădere moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul unor afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu, afecțiuni gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurători ale tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit) și a electroliților la pacienții cărora li se administrează empagliflozin. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu empagliflozin.

Vârstnici
Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureză osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare. Pacienții cu vârsta de 75 ani și peste pot prezenta un risc crescut de depleție volemică. Comparativ cu placebo, un număr mai mare dintre acești pacienți tratați cu empagliflozin au prezentat reacții adverse legate de depleția volemică (vezi pct. 4.8). Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială aportului volemic în cazul administrării concomitente de medicamente care pot determina depleție volemică (de exemplu, diuretice, inhibitori ai ECA).

Infecții complicate ale căilor urinare
La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin s-au raportat cazuri de infecții complicate ale căilor urinare, inclusiv pielonefrită și urosepsis (vezi pct. 4.8). Întreruperea temporară a tratamentului cu empagliflozin trebuie avută în vedere la pacienții cu infecții complicate ale căilor urinare.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)
S-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea empagliflozin și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Amputații la nivelul membrelor inferioare
O creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. La fel ca în cazul tuturor pacienților diabetici, este important ca pacienții să primească consiliere privind îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

Leziuni hepatice
Cazuri de leziuni hepatice au fost raportate atunci când s-a administrat empagliflozin în cadrul studiilor clinice. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate între empagliflozin și leziunea hepatică.

Valori crescute ale hematocritului
Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu empagliflozin (vezi pct. 4.8). Pacienții cu creșteri marcate ale valorilor hematocritului trebuie monitorizați și investigați pentru afecțiunea hematologică de bază.

Boală renală cronică
Pacienții cu albuminurie pot avea un beneficiu mai mare în urma tratamentului cu empagliflozin.

Boală infiltrativă sau cardiomiopatie Takotsubo
Pacienții cu boală infiltrativă sau cu cardiomiopatie Takotsubo nu au fost studiați în mod specific. Prin urmare, eficacitatea la acești pacienți nu a fost stabilită.

Evaluarea analizelor de laborator ale urinei
Pe baza mecanismului de acțiune al acestui medicament, pacienții care urmează tratament cu empagliflozin vor avea teste pozitive pentru glucoză în urină.

Interferențe cu analiza 1,5-anhidroglucitolului (1,5-AG)
Nu se recomandă monitorizarea controlului glicemiei prin analiza 1,5-AG, întrucât determinările 1,5-AG nu sunt fiabile în ceea ce privește evaluarea controlului glicemiei la pacienții care iau inhibitori ai SGLT2. Se recomandă utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemiei.

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice
Empagliflozin poate accentua efectul diuretic al diureticelor tiazidice și de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct.4.4).

Insulina și secretagogi ai insulinei
Insulina și secretagogi ai insulinei de tipul sulfonilureelor pot crește riscul de hipoglicemie. De aceea, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau un secretagog de insulină pentru reducerea riscului de hipoglicemie în cazul administrării în asociere cu empagliflozin (vezi pct.4.2 și 4.8).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra empagliflozin
Datele *in vitro* sugerează faptul că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronoconjugarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 și UGT2B7. Empagliflozin este un substrat al transportorilor implicați în procesul de absorbție la om, OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, dar nu OAT1 și OCT2. Empagliflozin este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Administrarea concomitentă de empagliflozin și probenecid, un inhibitor al enzimelor UGT și al OAT3, a determinat o creștere cu 26% a concentrațiilor plasmatice maxime ale empagliflozinului (C_{max}) și cu 53% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Aceste modificări nu au fost considerate semnificative clinic.

Efectul inducției enzimatice a UGT (de exemplu, inducția de către rifampicină sau fenitoină) asupra empagliflozin nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai enzimelor UGT nu este recomandată din cauza riscului potențial de eficacitate scăzută. Dacă trebuie să fie administrat concomitent un inductor al acestor enzime UGT, se recomandă monitorizarea controlului glicemiei, pentru a evalua răspunsul la empagliflozin.

Un studiu de interacțiune cu gemfibrozil, un inhibitor *in vitro* al transportorilor OAT3 și OATP1B1/1B3, a demonstrat o creștere a valorii C_{max} a empagliflozinului cu 15% și a valorii ASC cu 59% în urma administrării concomitente. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative clinic.

Inhibarea transportorilor OATP1B1/1B3 prin administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat o creștere cu 75% a valorii C_{max} și cu 35% a valorii ASC a empagliflozinului. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative clinic.

Expunerea la empagliflozin a fost similară cu și fără administrarea concomitentă de verapamil, un inhibitor al gp-P, ceea ce indică faptul că inhibarea gp-P nu are un efect relevant clinic asupra empagliflozinului.

Studiile de interacțiune sugerează faptul că farmacocinetica empagliflozinului nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu metformină, glimepiridă, pioglitazonă, sitagliptină, linagliptin, warfarină, verapamil, ramipril, simvastatină, torasemidă și hidroclorotiazidă.

Efecte ale empagliflozinului asupra altor medicamente
Empagliflozinul poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile plasmatice ale litiului pot fi scăzute. Concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată mai frecvent după inițierea administrării empagliflozinului și după modificări ale dozei. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiul, în vederea monitorizării concentrației serice de litiu.

Pe baza studiilor *in vitro*, empagliflozin nu inhibă, inactivează sau induce izoformele CYP450. Empagliflozin nu inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 sau UGT2B7. Prin urmare, se consideră că interacțiunile medicamentoase care implică izoformele majore ale CYP450 și UGT sunt improbabile în cazul administrării concomitente a empagliflozinului cu substraturile acestor enzime.

Empagliflozin nu inhibă gp-P la doze terapeutice. Pe baza studiilor *in vitro*, se consideră că este puțin probabil ca empagliflozin să producă interacțiuni cu substanțe active care sunt substraturi ale gp-P.
Administrarea concomitentă de digoxină, un substrat al gp-P, împreună cu empagliflozin, a determinat o creștere cu 6% a valorii ASC și cu 14% a valorii C_{max} a digoxinei. S-a considerat că aceste modificări nu sunt semnificative clinic.

In vitro, empagliflozin nu inhibă transportorii implicați în procesul de absorbție la om, cum sunt OAT3, OATP1B1 și OATP1B3 la concentrații plasmatice relevante clinic și, prin urmare, interacțiunile medicamentoase cu substraturile acestor transportori implicați în procesul de absorbție sunt considerate improbabile.

Studiile cu privire la interacțiuni, efectuate la voluntari sănătoși, sugerează faptul că empagliflozin nu a avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii metforminului, glimepiridei, pioglitazonei, sitagliptinei, linagliptinei, simvastatinei, warfarinei, ramiprilului, digoxinei, diureticelor și contraceptivelor orale.

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Nu există date despre utilizarea empagliflozinului la gravide. Studiile la animale demonstrează faptul că empagliflozin traversează placenta în ultima fază a gestației într-o măsură foarte limitată, dar nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la prima fază de dezvoltare a embrionului. Cu toate acestea, studiile la animale au indicat reacții adverse asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea empagliflozinului în timpul sarcinii.

Alăptarea
Nu sunt disponibile date privind excreția empagliflozinului în laptele uman. Datele toxicologice la animale au evidențiat excreția empagliflozinului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Empagliflozinul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea
Nu s-au efectuat studii privind efectele empagliflozinului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Empagliflozin are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, în special atunci când empagliflozinul este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Diabet zaharat de tip 2
Siguranța administrării empagliflozinului a fost evaluată la un număr total de 15 582 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 incluși în studiile clinice, dintre care la 10 004 pacienți s-a administrat empagliflozin fie în monoterapie, fie în asociere cu metformină, o sulfoniluree, pioglitazonă, inhibitori ai DPP-4 sau insulină.

În 6 studii clinice placebo-controlate cu durata de 18 până la 24 de săptămâni au fost incluși 3 534 pacienți, dintre care la 1 183 s-a administrat placebo și la 2 351 s-a administrat empagliflozin. Incidența generală a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu empagliflozin a fost similară cu cea observată atunci când s-a administrat placebo. Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost hipoglicemia, atunci când se asociază cu sulfoniluree sau insulină (vezi descrierea reacțiilor adverse selectate).

Insuficiență cardiacă
Studiile EMPEROR au inclus pacienți cu insuficiență cardiacă atât cu fracție de ejecție redusă (N=3 726), cât și cu fracție de ejecție păstrată (N=5 985), tratați cu empagliflozin 10 mg sau placebo. Aproximativ jumătate dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2. Cea mai frecventă reacție adversă din analiza comună a studiilor EMPEROR-Reduced și EMPEROR-Preserved a fost depleția volemică (empagliflozin 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%).

Boală renală cronică
Studiul EMPA-KIDNEY a inclus pacienți cu boală renală cronică (N = 6 609) tratați cu empagliflozin 10 mg sau placebo. Aproximativ 44% dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2. Cele mai frecvente evenimente adverse frecvente din studiul EMPA-KIDNEY au fost gută (empagliflozin 7,0% față de placebo 8,0%) și leziune renală acută (empagliflozin 2,8% față de placebo 3,5%), care au fost raportate mai frecvent la pacienții din grupul cu placebo.

Profilul de siguranță global al empagliflozin a fost, în general, consistent pentru indicațiile studiate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat MedDRA, raportate la pacienți cărora li s-a administrat empagliflozin în studii clinice controlate prin placebo sunt prezentate în tabelul de mai jos (Tabelul 1).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100); rare (≥1/10 000 și <1/1 000) sau foarte rare (<1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Lista tabelară a reacţiilor adverse (MedDRA) derivate din cadrul studiilor placebo-controlate și din experiența ulterioară punerii pe piaţă

Clasa de aparate, sisteme şi organe	**Foarte frecvente**	**Frecvente**	**Mai puțin frecvente**	**Rare**	**Foarte rare**
Infecții și infestări		Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale[a] Infecție a căilor urinare (inclusiv pielonefrită și urosepsis)[a]		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)[*]	
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie (când este utilizat împreună cu sulfoniluree sau insulină)[a]	Sete	Cetoacidoză[*]		
Tulburări gastro-intestinale		Constipaţie			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit (generalizat) Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Angioedem		
Tulburări vasculare	Depleție volemică[a]				
Tulburări renale și ale căilor urinare		Diureză crescută[a]	Disurie		Nefrită tubulointerstițială
Investigații diagnostice		Creştere a lipidelor serice[a]	Creşterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară[a] Creşterea hematocritului[a]		

[a]vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

[*]vezi pct. 4.4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie
Frecvența hipoglicemiei a depins de tratamentul de fond administrat în studiile respective și a fost similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două medicamente s-au administrat în monoterapie, suplimentar la tratamentul cu metformină, suplimentar la tratamentul cu pioglitazonă cu sau fără metformină, suplimentar la tratamentul cu linagliptin și metformină și ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire, precum și pentru asocierea empagliflozin și metformină la pacienții naivi la medicament, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină în calitate de componente individuale. S-a observat o frecvență crescută atunci când administrarea s-a efectuat suplimentar la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), suplimentar la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină și cu sau fără o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo 20,6% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg și 25 mg: 36,1%, placebo: 35,3% pe parcursul perioadei de studiu de 78 de săptămâni) și suplimentar la tratamentul cu insulină MDI cu sau fără metformină (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni).

În studiile EMPEROR pentru insuficiența cardiacă a fost observată o frecvență similară a hipoglicemiei când empagliflozin a fost adăugat suplimentar la tratamentul cu sulfoniluree sau insulină (empagliflozin 10 mg: 6,5%, placebo: 6,7%).

Hipoglicemie majoră (evenimente care necesită asistență medicală)
Nu s-a observat o creștere a cazurilor de hipoglicemie majoră pentru empagliflozin comparativ cu placebo atunci când cele două medicamente s-au administrat în monoterapie, suplimentar la tratamentul cu metformină, suplimentar la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree, suplimentar la tratamentul cu pioglitazonă, cu sau fără metformină, suplimentar la tratamentul cu linagliptin și metformină, ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformină la pacienții naivi la medicament, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformină în calitate de componente individuale. S-a observat o frecvență crescută atunci când administrarea s-a efectuat suplimentar la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină și cu sau fără o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% pe parcursul perioadei de studiu de 78 de săptămâni) și suplimentar la tratamentul cu insulină MDI cu sau fără metformină (empagliflozin 10 mg: 0,5%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni).

În studiile EMPEROR pentru insuficiența cardiacă, hipoglicemia majoră a fost observată cu frecvențe similare la pacienții cu diabet zaharat când au fost tratați cu empagliflozin și placebo suplimentar la tratamentul cu sulfoniluree sau insulină (empagliflozin 10 mg: 2,2%, placebo: 1,9%).

Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale
Candidoza vaginală, vulvovaginita, balanita și alte infecții genitale au fost raportate mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (4,0%) și empagliflozin 25 mg (3,9%), comparativ cu placebo (1,0%). Aceste infecții au fost raportate mai frecvent la paciente în cazul administrării empagliflozin, comparativ cu placebo, iar diferența în ceea ce privește frecvența a fost mai puțin pronunțată la pacienții de sex masculin. Infecțiile tractului genital au fost ușoare și moderate ca intensitate.

În studiile EMPEROR pentru insuficiența cardiacă, frecvența acestor infecții a fost mai pronunțată la pacienții cu diabet zaharat (empagliflozin 10 mg: 2,3%, placebo: 0,8%) decât la pacienții fără diabet zaharat (empagliflozin 10 mg: 1,7%, placebo: 0,7%), când aceștia au fost tratați cu empagliflozin, comparativ cu placebo.

Au fost raportate cazuri de fimoză/fimoză dobândită concomitent cu infecţii genitale şi, în unele cazuri, a fost necesară circumcizia.

Diureză crescută
Diureza crescută (incluzând termenii predefiniți polakiurie, poliurie și nicturie) a fost observată cu frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) comparativ cu placebo (1,4%). În general, diureza crescută a fost de intensitate ușoară sau moderată. Frecvența cazurilor de nicturie raportate a fost similară pentru placebo și empagliflozin (<1%).

În studiile EMPEROR pentru insuficiența cardiacă, diureza crescută a fost observată cu frecvențe similare la pacienții tratați cu empagliflozin și placebo (empagliflozin 10 mg: 0,9%, placebo: 0,5%).

Infecții ale căilor urinare
Frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 25 mg și placebo (7,0% și 7,2%) și mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (8,8%). Similar administrării de placebo, infecția căilor urinare a fost raportată mai frecvent în cazul administrării de empagliflozin la pacienți cu antecedente de infecții ale căilor urinare cronice sau recurente. Intensitatea (ușoară, moderată, severă) infecțiilor căilor urinare a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin și placebo. Infecțiile căilor urinare au fost raportate mai frecvent la femeile cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo; nu au existat diferențe la bărbați.

Depleție volemică
Frecvența generală a cazurilor de depleție volemică (incluzând termenii predefiniți de tensiune arterială (măsurată în ambulator) scăzută, tensiune arterială sistolică scăzută, deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, hipotensiune arterială ortostatică și sincopă) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) și placebo (0,3%). Frecvența evenimentelor de depleție volemică a fost crescută la pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (2,3%) sau empagliflozin 25 mg (4,3%) comparativ cu placebo (2,1%).

Creşterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară
Frecvența globală a pacienților cu creștere a creatininei sanguine și scădere a ratei de filtrare glomerulară a fost similară în grupurile cu administrare de empagliflozin și placebo (creșterea creatininei sanguine: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; scăderea ratei de filtrare glomerulară: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).
Creșterile inițiale ale creatininei serice și scăderile inițiale ale ratelor estimate ale filtrării glomerulare la pacienții cărora li s-a administrat empagliflozin au fost, în general, tranzitorii în cursul tratamentului continuu sau au fost reversibile după întreruperea administrării medicamentului.
În mod similar, în cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME, pacienții tratați cu empagliflozin au prezentat o scădere inițială a valorii RFGe (medie: 3 ml/minut/1,73 m^2). Ulterior, valoarea RFGe s-a menținut pe parcursul continuării tratamentului. Valoarea RFGe medie a revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului, ceea ce sugerează că modificările hemodinamice acute pot influența aceste modificări ale funcției renale. Acest fenomen s-a observat și în studiile EMPEROR pentru insuficiență cardiacă și în studiul EMPA-KIDNEY.

Creşterea lipidelor serice
Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg, comparativ cu placebo, au fost colesterol total 4,9%, respectiv 5,7% față de 3,5%; colesterol HDL 3,3%, respectiv 3,6% față de 0,4%; colesterol LDL 9,5%, respectiv 10,0%, față de 7,5%; trigliceride 9,2%, respectiv 9,9% față de 10,5%.

Creşterea hematocritului
Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială a hematocritului au fost de 3,4%, respectiv 3,6% pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg, comparativ cu 0,1% pentru placebo. În studiul EMPA-REG

Outcome, valorile hematocritului au revenit spre valorile inițiale după o perioadă de monitorizare de 30 zile de la oprirea tratamentului.

Copii și adolescenți

În studiul DINAMO au fost tratați 157 copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, în care 52 pacienți au primit empagliflozin, 52 linagliptin și 53 placebo (vezi pct. 5.1). În timpul fazei controlate cu placebo, cea mai frecventă reacție la medicament a fost hipoglicemia cu frecvențe generale mai mari la pacienții din grupul cumulat cu empagliflozin comparativ cu placebo (empagliflozin 10 mg și 25 mg, cumulate: 23,1%, placebo: 9,4%). Niciunul dintre aceste evenimente nu a fost sever și nu a necesitat asistență medicală.

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți a fost similar cu profilul de siguranță la adulți cu diabet zaharat de tip 2.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

În cadrul studiilor clinice controlate, dozele unice de empagliflozin de până la 800 mg la voluntari sănătoși și dozele zilnice repetate de empagliflozin de până la 100 mg la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu au evidențiat semne de toxicitate. Empagliflozin a crescut glicozuria, ceea ce a dus la o creștere a volumului urinar. Creșterea observată a volumului urinar nu a fost dependentă de doză și nu prezintă semnificație clinică. Nu există experiență privind utilizarea de doze mai mari de 800 mg la om.

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie inițiat în mod adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului. Nu a fost studiată elimininarea empagliflozinului prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), codul ATC: A10BK03.

Mecanism de acțiune
Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută (CI_{50} de 1,3 nmol) și selectiv al co-transportorului 2 de sodiu- glucoză (SGLT2). Empagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de 5 000 ori mai selectiv pentru SGLT2, față de SGLT1, principalul transportor responsabil pentru absorbția glucozei în intestin. SGLT2 este foarte bine reprezentat la nivel renal, în timp ce reprezentarea în alte țesuturi este absentă sau foarte redusă. Acesta este responsabil, în calitate de transportor predominant, de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie, o cantitate mai mare de glucoză este filtrată și reabsorbită.

Empagliflozin ameliorează controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin scăderea reabsorbției glucozei la nivel renal. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin intermediul acestui mecanism glicozuric depinde de glicemie și de RFGe. Inhibarea SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie duce la glicozurie excesivă. În plus, inițierea tratamentului cu empagliflozin determină creșterea excreției de sodiu, ceea ce duce la diureză osmotică și reducerea volumului intravascular.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicozuria a crescut imediat după administrarea primei doze de empagliflozin și este continuă în intervalul de administrare al dozelor de 24 ore. Glicozuria crescută s-a menținut la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni, cu valori medii de aproximativ 78 g/zi. Glicozuria crescută a determinat o scădere imediată a concentrațiilor plasmatice de glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Empagliflozin îmbunătățește atât valorile glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar, cât și pe cele postprandiale. Mecanismul de acțiune al empagliflozinului este independent de funcțiile celulelor beta și de metabolizarea insulinei și acest lucru contribuie la un risc scăzut de hipoglicemie. S-a observat o ameliorare a markerilor surogat ai funcțiilor celulelor beta, incluzând Evaluarea B a modelului de homeostazie [Homeostasis Model Assessment-β (HOMA-β)]. În plus, glicozuria declanșează pierderea calorică, asociată cu pierderea țesutului adipos și scăderea greutății corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale.

Empagliflozinul reduce, de asemenea, reabsorbția sodiului și crește eliminarea de sodiu la nivelul tubulului distal. Aceasta poate influența mai multe funcții fiziologice, inclusiv, fără a se limita la acestea: creșterea feedbackului tubulo-glomerular și reducerea presiunii intraglomerulare, scăderea pre-sarcinii și a post-sarcinii cardiace, inducerea diminuării activității simpatice și reducerea solicitării peretelui ventricular stâng, după cum dovedesc valorile mai scăzute ale NT-proBNP, care este posibil să aibă efecte benefice asupra remodelării cardiace, presiunilor de umplere și funcției diastolice, precum și conservarea structurii și funcției renale. Alte efecte, de exemplu o creștere a valorii hematocritului, o reducere a greutății corporale și a tensiunii arteriale, pot contribui și mai mult la efectele benefice cardiace și renale.

Eficacitate și siguranță clinică

Diabet zaharat de tip 2
Atât îmbunătățirea controlului glicemiei, cât și scăderea morbidității și mortalității de etiologie cardiovasculară sunt parte integrantă a tratamentului diabetului zaharat de tip 2.

Eficacitatea glicemică și rezultatele cardiovasculare au fost evaluate la un număr de 14 663 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care au fost tratați în cadrul a 12 studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă; dintre aceștia, la 9 295 pacienți s-a administrat empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 4 165 de pacienți; empagliflozin 25 mg: 5 130 de pacienți). În cadrul a cinci studii, durata de tratament a fost de 24 de săptămâni; extensiile acestora și ale altor studii au determinat o expunere a pacienților la empagliflozin de până la 102 săptămâni.

Tratamentul cu empagliflozin în monoterapie și în asociere cu metformină, pioglitazonă, o sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4 și insulină a determinat îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c, glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar (FPG), greutății corporale și tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Administrarea de empagliflozin 25 mg a dus la un procent mai mare de pacienți la care s-a atins obiectivul terapeutic privind valorile HbA1c sub 7% și la un număr mai mic de pacienți care au necesitat tratament antidiabetic de urgență, comparativ cu administrarea de empagliflozin 10 mg și placebo. O valoare inițială mai mare a HbA1c a fost asociată cu o scădere mai mare a HbA1c. În plus, empagliflozinul administrat ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire a determinat scăderea mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boli cardiovasculare diagnosticate.

Monoterapie
Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu empagliflozin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo și cu substanță activă, cu durata de 24 de săptămâni, la care au participat pacienți neexpuși anterior la tratament. Tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic (p<0,0001) a HbA1c, comparativ cu placebo (Tabelul 2) și o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG.
În cadrul unei analize prespecificate la pacienți (N=201) cu o valoare inițială a HbA1c ≥8,5%, tratamentul a dus la o scădere a valorilor HbA1c față de valoarea inițială de -1,44% pentru empagliflozin 10 mg, -1,43% pentru empagliflozin 25 mg, -1,04% pentru sitagliptin și la o creștere de 0,01% pentru placebo.
În faza de extensie dublu-orb, controlată cu placebo, a acestui studiu, scăderile valorii HbA1c, greutății corporale și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 2: Rezultate privind eficacitatea din cadrul unui studiu de 24 de săptămâni controlat prin placebo cu empagliflozin în monoterapie[a]

	Placebo	**Empagliflozin**		**Sitagliptin**
		10 mg	**25 mg**	**100 mg**
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valoare (medie)	7,91	7,87	7,86	7,85
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59)[3]
N	208	204	202	200
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoarea inițială a HbA1c ≥7%[2]	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Greutate corporală (kg)				
Valoare (medie)	78,23	78,35	77,80	79,31
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00)[3]
N	228	224	224	223
TA sistolică (mmHg)[4]				
Valoare (medie)	130,4	133,0	129,9	132,5
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1)[3]

[a] Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență
[1] Medie ajustată pentru valoarea inițială
[2] Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare pentru confirmare secvențială
[3] IÎ 95%
[4] LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență
*valoare p <0,0001

Terapie asociată

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, sulfoniluree, pioglitazonă

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, metformină și o sulfoniluree sau pioglitazonă cu sau fără metformină a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic (p<0,0001) a HbA1c și a greutății corporale, comparativ cu placebo (Tabelul 3). În plus, acesta a determinat o scădere semnificativă clinic a valorii FPG și a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, comparativ cu placebo.
În faza de extensie dublu-orb, controlată cu placebo, a acestor studii, scăderile HbA1c, greutății corporale și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 3: Rezultate privind eficacitatea din cadrul studiilor de 24 săptămâni, controlate cu placebo[a]

Terapie adăugată la tratamentul cu metformină			
	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,94	7,86
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,13	-0,70	-0,77
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%[2]	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	79,73	81,59	82,21
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,45	-2,08	-2,46
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
TA sistolică (mmHg)[2]			
Valoare inițială (medie)	128,6	129,6	130,0
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,4	-4,5	-5,2
Diferență față de placebo[1] (IÎ 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Terapie adăugată la tratamentul cu metformină și o sulfoniluree			
	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%[2]	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	76,23	77,08	77,50
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,39	-2,16	-2,39
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216

TA sistolică (mmHg)[2]			
Valoare inițială (medie)	128,8	128,7	129,3
Modificare față de valoarea inițială[1]	-1,4	-4,1	-3,5
Diferență față de placebo[1] (IÎ 95%)		-2,7* (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Terapie adăugată la tratamentul cu pioglitazonă +/- metformină			
	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,16	8,07	8,06
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,11	-0,59	-0,72
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%[2]	7,7	24	30
N	165	165	168
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	78,1	77,97	78,93
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,34	-1,62	-1,47
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
TA sistolică (mmHg)[3]			
Valoare inițială (medie)	125,7	126,5	126
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,7	-3,1	-4,0
Diferență față de placebo[1] (IÎ 95%)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

[a] Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență
[1] Medie ajustată pentru valoarea inițială
[2] Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială
[3] LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență
* valoare p <0,0001

În asociere cu metformină la pacienții care nu au primit medicamente

A fost efectuat un studiu cu protocol factorial cu durata de 24 săptămâni pentru a evalua eficacitatea și siguranța empagliflozinului la pacienții care nu au primit medicamente. Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină (5 mg și 500 mg; 5 mg și 1 000 mg; 12,5 mg și 500 mg și 12,5 mg și 1 000 mg de două ori pe zi) a generat îmbunătățiri semnificative statistic ale HbA1c (Tabelul 4) și a dus la o reducere mai mare a FPG (comparativ cu componentele individuale) și a greutății corporale (comparativ cu metformina).

Tabelul 4: Rezultatele de eficacitate la 24 săptămâni, în care se compară asocierea empagliflozin plus metformină cu componentele individuale[a]

	Empagliflozin 10 mg[b]			**Empagliflozin 25 mg[b]**			**Metformină[c]**	
	+ Met 1 000 mg[c]	**+ Met 2 000 mg[c]**	**Fără Met**	**+ Met 1 000 mg[c]**	**+ Met 2 000 mg[c]**	**Fără Met**	**1 000 mg**	**2 000 mg**
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Valoarea inițială (medie)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55

Modificare față de valoarea inițială[1]	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparație cu empa (IÎ 95%)[1]	-0,63* (-0,86, 40)	-0,72* (-0,96, 49)		-0,57* (-0,81, 34)	-0,72* (-0,95, 48)			
Comparație cu met (IÎ 95%)[1]	-0,79* (-1,03, 56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98 51)	-0,33* (-0,56, 10)			

Met = metformină; empa = empagliflozin

[1] medie ajustată cu valoarea inițială

[a] Analizele au fost efectuate pe un set complet de analiză (SCA) folosind o abordare bazată pe cazurile observate (CO)

[b] Administrat în două doze egale pe zi, în cazul administrării împreună cu metformină

[c] Administrat în două doze egale pe zi

[*] p≤0,0062 pentru HbA1c

Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin

La pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg, tratamentul cu ambele doze de empagliflozin 10 mg sau 25 mg a determinat reduceri semnificative statistic (p<0,0001) ale HbA1c și greutății corporale, comparativ cu placebo (Tabelul 5). În plus, acesta a determinat reduceri semnificative clinic ale FPG, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, comparativ cu placebo.

Tabelul 5: Rezultatele de eficacitate ale unui studiu cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo la pacienți controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg

Terapie adăugată la tratamentul cu metformină și linagliptin 5 mg			
	Placebo[5]	**Empagliflozin[6]**	
		10 mg	**25 mg**
N	106	109	110
HbA1c (%)[3]			
Valoarea inițială (medie)	7,96	7,97	7,97
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,14	-0,65	-0,56
Diferența față de placebo (IÎ 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacienți (%) care au atins HbA1c <7% cu o valoare inițială a HbA1c ≥7%[2]	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Greutate corporală (kg)[3]			
Valoarea inițială (medie)	82,3	88,4	84,4
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,3	-3,1	-2,5
Diferența față de placebo (IÎ 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
TA sistolică (mmHg)[4]			
Valoarea inițială (medie)	130,1	130,4	131,0
Modificare față de valoarea inițială[1]	-1,7	-3,0	-4,3
Diferența față de placebo (IÎ 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

[1] Medie ajustată cu valoarea inițială

[2] Nu s-a evaluat semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile de evaluare secundare

[3] Modelul mixt cu măsurători repetate (MMRM) pe SCA a inclus valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGe (MDRD), regiunea geografică, vizita, tratamentul și tratamentul în funcție de situația constatată la vizită. Pentru greutate a fost inclusă greutatea inițială.

[4] MMRM a inclus valoarea inițială a TA sistolice și valoarea inițială a HbA1c drept covariabile liniare și valoarea inițială a RFGe, regiunea geografică, tratamentul, vizita și tratamentul în funcție de situația constatată la vizită ca parametrii ficși.

[5] Pacienților randomizați în grupul cu utilizare de placebo li s-a administrat placebo și linagliptin 5 mg ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu metformină

[6] Pacienților randomizați în grupurile de tratament cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg li s-a administrat empagliflozin 10 mg sau 25 mg și linagliptin 5 mg ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu metformină

[*] Valoare p<0,0001

La un grup prespecificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea față de valoarea inițială a HbA1c a fost de -1,3% în cazul empagliflozin 10 mg sau 25 mg, la 24 săptămâni (p<0,0001), comparativ cu placebo.

Date privind tratamentul de 24 de luni cu empagliflozin ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină, comparativ cu glimepiridă

În cadrul unui studiu care a comparat eficacitatea și siguranța empagliflozin 25 mg față de glimepiridă (până la 4 mg pe zi) la pacienți cu un control glicemic inadecvat cu monoterapia cu metformină, tratamentul zilnic cu empagliflozin a dus la o scădere mai mare a HbA1c (Tabelul 6) și la o scădere semnificativă clinic a FPG, comparativ cu glimepirida. Empagliflozin administrat zilnic a dus la o scădere semnificativă statistic a greutății corporale, a tensiunii arteriale sistolice și diastolice și la reducerea semnificativă statistic a procentului de pacienți cu evenimente de hipoglicemie, comparativ cu glimepirida (2,5% pentru empagliflozin, 24,2% pentru glimepiridă, p<0,0001).

Tabelul 6: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 104 în cadrul unui studiu controlat prin substanță activă, în care s-a comparat empagliflozin cu glimepiridă ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină[a]

	Empagliflozin 25 mg	**Glimepiridă[b]**
N	765	780
HbA1c (%)		
Valoare inițială (medie)	7,92	7,92
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,66	-0,55
Diferență față de glimepiridă[1] (IÎ 97,5%)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%[2]	33,6	30,9
N	765	780
Greutate corporală (kg)		
Valoare inițială (medie)	82,52	83,03
Modificare față de valoarea inițială[1]	-3,12	1,34
Diferență față de glimepiridă[1] (IÎ 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
TA sistolică (mmHg)[2]		
Valoare inițială (medie)	133,4	133,5
Modificare față de valoarea inițială[1]	-3,1	2,5
Diferență față de glimepiridă[1] (IÎ 97,5%)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

[a] Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

[b] Până la 4 mg glimepiridă

[1] Medie ajustată pentru valoarea inițială

[2] Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca parte a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

[*] valoare p <0,0001 pentru non-inferioritate și valoare p = 0,0153 pentru superioritate

[**] valoare p <0,0001

Terapie adăugată la tratamentul cu insulină

Empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină cu sau fără metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 52 săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni și a ultimelor 12 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unor valori ale glicemiei preprandiale <100 mg/dl [5,5 mmol/l] și ale glicemiei postprandriale <140 mg/dl [7,8 mmol/l] între săptămânile 19 și 40.
În săptămâna 18, empagliflozin a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c, comparativ cu placebo (Tabelul 7).
În săptămâna 52, tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă statistic a HbA1c și o economisire a insulinei comparativ cu placebo și la o scădere a greutății corporale.

Tabelul 7: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 52 în cadrul unui studiu controlat cu placebo, efectuat cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină în asociere cu metformină

	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	188	186	189
HbA1c (%) în săptămâna 18			
Valoare inițială (medie)	8,33	8,39	8,29
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,50	-0,94	-1,02
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) în săptămâna 52[2]			
Valoare inițială (medie)	8,25	8,40	8,37
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,81	-1,18	-1,27
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7% în săptămâna 52	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Doza de insulină (UI/zi) în săptămâna 52[2]			
Valoare inițială (medie)	89,94	88,57	90,38
Modificare față de valoarea inițială[1]	10,16	1,33	-1,06
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Greutate corporală (kg) în săptămâna 52[2]			
Valoare inițială (medie)	96,34	96,47	95,37
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,44	-1,95	-2,04
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-2,39*(-3,54, -1,24)	--2,48* (-3,63, -1,33)

[1] Medie ajustată pentru valoarea inițială
[2] Săptămânile 19-40: regim terapeutic până la obținerea obiectivului terapeutic (treat-to-target) pentru ajustarea dozei de insulină în vederea obținerii valorilor țintă predefinite ale glicemiei (preprandială <100 mg/dl (5,5 mmol/l), postprandială <140 mg/dl (7,8 mmol/l)
* valoare p ≤0,0001
** valoare p <0,0003
*** valoare p <0,0005
# valoare p = 0,0040

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală
Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină și/sau o sulfoniluree au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb,

controlat cu placebo, cu durata de 78 săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unei valori FPG <110 mg/dl în următoarele 60 săptămâni.
În săptămâna 18, empagliflozin a determinat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c (Tabelul 8).
La 78 de săptămâni, empagliflozin a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c și o economisire a insulinei comparativ cu placebo. În plus, empagliflozin a determinat o scădere a FPG, a greutății corporale și a tensiunii arteriale.

Tabelul 8: Rezultate privind eficacitatea în săptămânile 18 și 78 în cadrul unui studiu controlat cu placebo, cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală cu sau fără metformină sau o sulfoniluree[a]

	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	125	132	117
HbA1c (%) în săptămâna 18			
Valoare inițială (medie)	8,10	8,26	8,34
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,01	-0,57	-0,71
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	8,09	8,27	8,29
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,02	-0,48	-0,64
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Doza de insulină bazală (UI/zi) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	47,84	45,13	48,43
Modificare față de valoarea inițială[1]	5,45	-1,21	-0,47
Diferență față de placebo[1] (IÎ 97,5%)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

[a] Setul complet de analiză (SCA) - Subiecți care au încheiat studiul utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență
[1] medie ajustată pentru valoarea inițială
* valoare p <0,0001
** valoare p ≤0,025

Pacienți cu insuficiență renală, date din studii controlate cu placebo, cu durata de 52 de săptămâni
Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat suplimentar la tratamentul antidiabetic au fost evaluate la pacienți cu insuficiență renală în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, timp de 52 de săptămâni. Tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c (Tabelul 9) și la o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG comparativ cu placebo în săptămâna 24. Îmbunătățirea valorii HbA1c, a greutății corporale și a tensiunii arteriale s-a menținut timp de până la 52 de săptămâni.

Tabelul 9: Rezultate în săptămâna 24 în cadrul unui studiu controlat prin placebo cu empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**	**Placebo**	**Empagliflozin 25 mg**
	RFGe ≥60 și <90 ml/minut/1,73 m²			**RFGe ≥30 și**	

				<60 ml/minut/1,73 m^2	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Valoare inițială (medie)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Diferență față de placebo[1] (IÎ 95%)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%[2]	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Greutate corporală (kg)[2]					
Valoare inițială (medie)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Modificare față de valoarea inițială[1]	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Diferență față de placebo[1] (IÎ 95%)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
TA sistolică (mmHg)[2]					
Valoare inițială (medie)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Modificare față de valoarea inițială[1]	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Diferență față de placebo[1] (IÎ 95%)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

[a] Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

[1] Medie ajustată pentru valoarea inițială

[2] Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

* p<0,0001

Rezultate cardiovasculare

Studiul dublu-orb, controlat cu placebo EMPA-REG OUTCOME a comparat dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg cu placebo, ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată. Un număr total de 7 020 de pacienți (empagliflozin 10 mg: 2 345, empagliflozin 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) au fost tratați și urmăriți pe o perioadă mediană de 3,1 ani. Vârsta medie a fost de 63 ani, valoarea medie a HbA1c a fost de 8,1% și 71,5% dintre subiecți au fost de sex masculin. La momentul inițial, 74% dintre pacienți erau tratați cu metformină, 48% cu insulină și 43% cu o sulfoniluree. Aproximativ jumătate dintre pacienți (52,2%) aveau o valoare a RFGe de 60-90 ml/minut/1,73 m^2, 17,8% de 45-60 ml/minut/1,73 m^2 și 7,7% de 30-45 ml/minut/1,73 m^2.

În săptămâna 12 s-a observat o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c în comparație cu valoarea inițială de 0,11% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,65% (0,02) și 0,71% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 mg și 25 mg. După primele 12 săptămâni, controlul glicemiei a fost optimizat, independent de tratamentul de investigație. Prin urmare, efectul a fost atenuat în săptămâna 94, cu o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA1c de 0,08% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,50% (0,02) și 0,55% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 mg și 25 mg.

Empagliflozinul a fost superior în ce privește profilaxia pe baza criteriului principal de evaluare combinat, compus din decese de etiologie cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal, comparativ cu placebo. Efectul tratamentului a avut la bază o reducere semnificativă a deceselor de etiologie cardiovasculară, fără nicio modificare semnificativă a incidenței infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal. Scăderea numărului deceselor de etiologie cardiovasculară a fost comparabilă pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg (Figura 1) și a fost confirmată de o rată îmbunătățită a supraviețuirii generale (Tabelul 10). Efectul empagliflozinului asupra obiectivului primar compozit format din deces de etiologie CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal a fost în mare măsură independent de controlul glicemic sau de funcția renală (RFGe) și a fost, în general, uniform în cadrul categoriilor RFGe, până la valoarea limită inferioară a RFGe de 30 ml/minut/1,73 m^2 în cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME.

Eficacitatea în prevenția mortalității de etiologie cardiovasculară nu a fost stabilită concludent la pacienții care utilizează empagliflozin concomitent cu inhibitori ai DPP-4 sau la pacienții de rasă neagră, întrucât reprezentarea acestor grupuri în studiul EMPA-REG OUTCOME a fost limitată.

Tabelul 10: Efectul tratamentului pe baza criteriului principal de evaluare compus, componentelor acestora și mortalității[a]

	Placebo	**Empagliflozin[b]**
N	2 333	4 687
Timpul până la primul eveniment de deces CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valoarea p pentru superioritate		0,0382
Deces CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valoarea p		<0,0001
IM neletal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valoarea p		0,2189
AVC neletal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valoarea p		0,1638
Mortalitatea de orice cauză N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valoarea p		<0,0001
Mortalitatea non-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

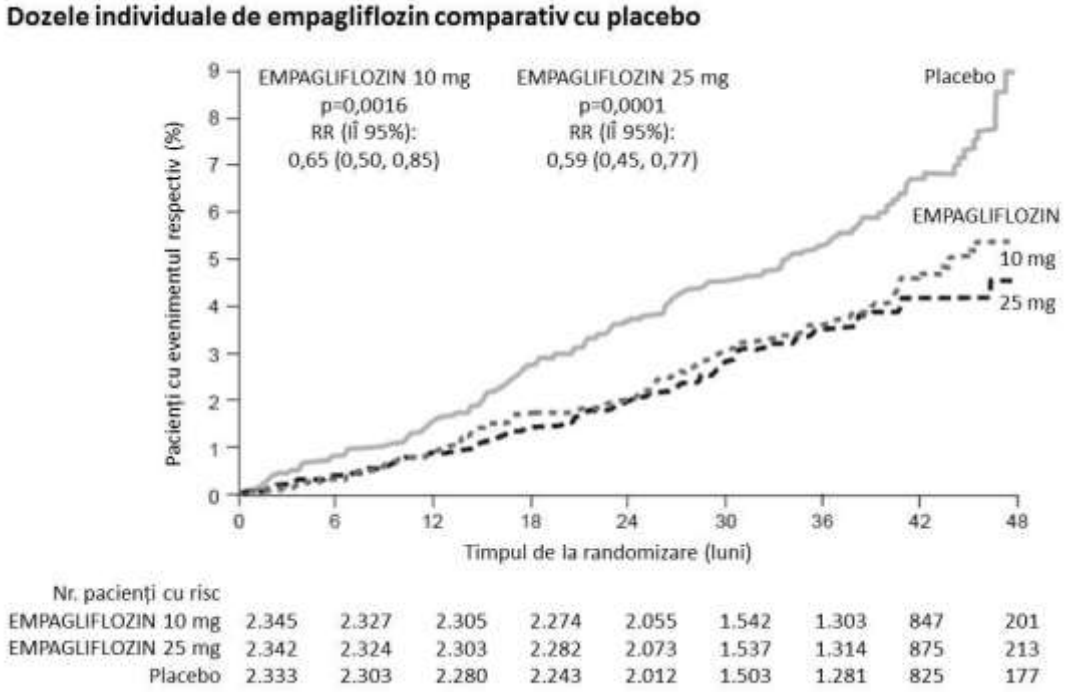
CV = cardiovascular, IM = infarct miocardic, AVC = accident vascular cerebral

[a] Setul tratat (ST), adică pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu

[b] Date cumulate pentru dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg

[*] De la momentul includerii datelor din cadrul studiului într-o analiză intermediară, a fost aplicat un interval de încredere de 95,02%, care corespunde unei valori p sub 0,0498 pentru semnificație.

Figura 1. Timpul până la apariția decesului de etiologie cardiovasculară în studiul EMPA-REG OUTCOME



Insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare
În studiul EMPA-REG OUTCOME, empagliflozinul a redus riscul de insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare, comparativ cu placebo (empagliflozin 2,7%, placebo 4,1%, RR 0,65, IÎ 95% 0,50, 0,85).

Nefropatie
În studiul EMPA-REG OUTCOME, pentru timpul până la primul eveniment de nefropatie, RR a fost 0,61 (IÎ 95% 0,53, 0,70) pentru empagliflozin (12,7%), comparativ cu placebo (18,8%).

În plus, empagliflozinul a prezentat o incidență mai crescută (RR 1,82, IÎ 95% 1,40, 2,37) a normoalbuminuriei sau microalbuminuriei susținute (49,7%) la pacienții cu macroalbuminurie la momentul inițial, comparativ cu placebo (28,8%).

Glucoza plasmatică în condiții de repaus alimentar
În cadrul a patru studii controlate cu placebo, tratamentul cu empagliflozin sub formă de monoterapie sau tratament suplimentar la metformină, pioglitazonă, sau metformină și o sulfoniluree a determinat modificări medii față de valoarea inițială a FPG de -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] pentru empagliflozin 10 mg și -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] pentru empagliflozin 25 mg comparativ cu placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Acest efect a fost observat după 24 săptămâni și s-a menținut timp de 76 săptămâni.

Valorile glicemiei la 2 ore postprandial
Tratamentul cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformină sau la metformină în asociere cu o sulfoniluree a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a glicemiei la 2 ore postprandial (testul de toleranță la mese) la 24 săptămâni (terapie adăugată la tratamentul cu metformină – placebo: +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl; terapie adăugată la tratamentul cu metformină în asociere cu o sulfoniluree - placebo: -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Pacienți cu valoare inițială a HbA1c ≥ 10%

În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din trei studii de fază 3, tratamentul în regim deschis cu empagliflozin 25 mg la pacienți cu hiperglicemie severă (N=184, valoarea inițială medie a HbA1c 11,15%) a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a HbA1c în săptămâna 24 față de nivelul inițial de 3,27%; în aceste studii nu au fost incluse grupe cu placebo sau cu empagliflozin 10 mg.

Greutate corporală
În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din 4 studii controlate cu placebo, tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a greutății corporale (-0,24 kg pentru placebo, -2,04 kg pentru empagliflozin 10 mg și -2,26 kg pentru empagliflozin 25 mg) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52 (-0,16 kg pentru placebo,-1,96 kg pentru empagliflozin 10 mg și -2,25 kg pentru empagliflozin 25 mg).

Tensiune arterială
Eficacitatea și siguranța empagliflozinului au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, la care au participat pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială, cărora li se administrau tratamente cu un medicament antidiabetic diferit și până la 2 medicamente antihipertensive. Tratamentul cu empagliflozin o dată pe zi a determinat ameliorări semnificative statistic ale HbA1c și ale valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în intervalul de 24 ore, măsurate prin monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (Tabelul 11). Tratamentul cu empagliflozin a dus la scăderea valorilor TAS și TAD în poziție șezândă.

Tabelul 11: Rezultate privind eficacitatea în săptămâna 12 în cadrul unui studiu controlat cu placebo efectuat cu empagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și tensiune arterială necontrolată[a]

	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) în săptămâna 12[1]			
Valoare inițială (medie)	7,90	7,87	7,92
Modificare față de valoarea inițială[2]	0,03	-0,59	-0,62
Diferență față de placebo[2] (IÎ 95%)[2]		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
TAS în decurs de 24 ore în săptămâna 12[3]			
Valoare inițială (medie)	131,72	131,34	131,18
Modificare față de valoarea inițială[4]	0,48	-2,95	-3,68
Diferență față de placebo[4] (IÎ 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
TAD în decurs de 24 ore în săptămâna 12[3]			
Valoare inițială (medie)	75,16	75,13	74,64
Modificare față de valoarea inițială[5]	0,32	-1,04	-1,40
Diferență față de placebo[5] (IÎ 95%)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

[a] Set complet de analiză (SCA)
[1] LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență
[2] Medie ajustată pentru valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGe, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive
[3] LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antidiabetic de urgență sau modificarea tratamentului antihipertensiv de urgență cenzurat
[4] Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAS, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGe, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive
[5] Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAD, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFGe, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive
* valoare p <0,0001
** valoare p <0,001

Într-o analiză cumulată prespecificată a datelor din 4 studii controlate cu placebo, tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg), comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) și a tensiunii arteriale diastolice (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg), comparativ cu placebo (-0,5 mmHg) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52.

Insuficiență cardiacă

Empagliflozin la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă
Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo- controlat (EMPEROR-Reduced) a fost efectuat la 3 730 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa conform New York Heart Association [NYHA] II-IV) și fracție de ejecție redusă (FEVS ≤40%) pentru a evalua siguranța și eficacitatea empagliflozin 10 mg o dată pe zi ca adjuvant la tratamentul standard al insuficienței cardiace. Obiectivul principal a fost timpul pînă la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză cardiovasculară (CV) sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă (SIC). Apariția primului eveniment adjudecat de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (prima și recurentă) și rata de declin a valorii RFGe $(BRC\text{-}EPI)_{cr}$ față de valoarea inițială au fost incluse în ipotezele testate.Tratamentul pentru insuficiența cardiacă la momentul inițial a inclus inhibitori ECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei/inhibitori ai receptorului angiotensină-neprilisină (88,3%), beta-blocante (94,7%), antagoniști ai receptorului mineralocorticoizilor (71,3%) și diuretice (95,0%).

În total, 1 863 pacienți au fost randomizați cu empagliflozin 10 mg (placebo: 1 867) și monitorizați pentru o perioadă mediană de 15,7 luni. Populația de studiu a constat din 76,1% bărbați și 23,9% femei, cu o vârstă medie de 66,8 ani (interval: 25-94 ani), 26,8% aveau vârsta de 75 ani sau peste. 70,5% din populația de studiu era de rasă caucaziană, 18,0% de rasă asiatică și 6,9% de rasă negroidă/afro-americană. La randomizare, 75,1% dintre pacienți aveau clasa NYHA II, 24,4% aveau clasa III și 0,5% aveau clasa IV. Valoarea medie a FEVS era de 27,5%. La momentul inițial, valoarea medie a RFGe era de 62,0 ml/minut/1,73 m^2 și valoarea medie a raportului albumină urinară-creatinină (RAUC) era de 22 mg/g. Aproximativ jumătate dintre pacienți (51,7%) aveau o valoare RFGe ≥60 ml/minut/1,73 m^2, 24,1% de 45 până la <60 ml/minut/1,73 m^2, 18,6% de 30 până la <45 ml/minut/1,73 m^2 și 5,3% de 20 până la <30 ml/minut/1,73 m^2.

Empagliflozinul a fost superior în reducerea riscului asociat obiectivului primar compozit compus din deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, comparativ cu placebo. În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul de apariție a SIC (prima și recurentă) și a redus semnificativ rata de declin a RFGe (Tabelul 12; Figura 2).

Tabelul 12: Efectul tratamentului în ceea ce privește obiectivul primar compozit, componentele sale și cele două obiective secundare incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**
N	1 867	1 863
Timpul până la primul eveniment dintre deces de cauză CV sau SIC, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)*		0,75 (0,65, 0,86)
Valoarea p pentru superioritate		<0,0001
Deces de cauză CV, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,92 (0,75, 1,12)
SIC (prima apariție), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,69 (0,59, 0,81)
SIC (prima și recurentă), N de evenimente	553	388
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)*		0,70 (0,58, 0,85)
Valoarea p		0,0003

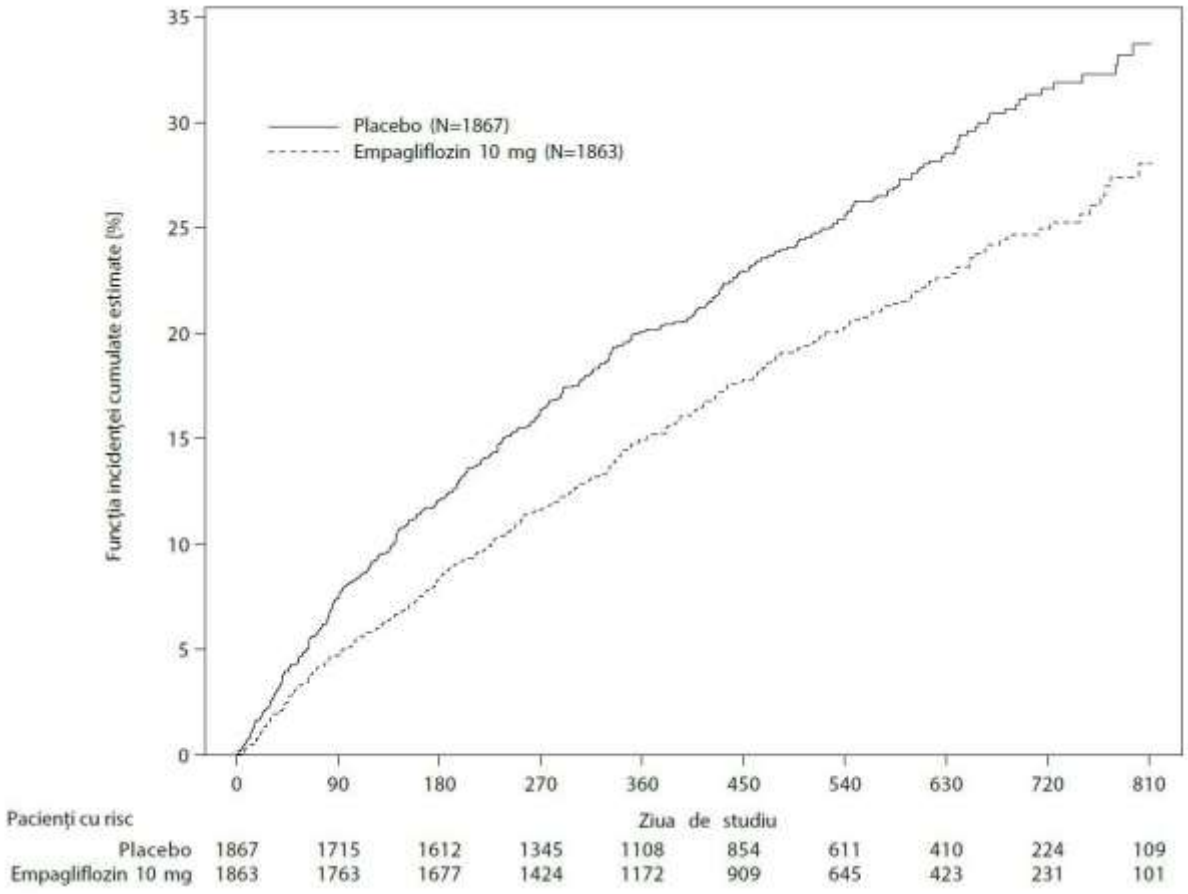
Declinul cronic RFGe $(BRC\text{-}EPI)_{cr}$, Rata de declin (ml/minut/1,73 m^2/an)**	-2,28	-0,55
Diferența între tratament și placebo (IÎ 95%)		1,73 (1,10, 2,37)
Valoarea p		<0,0001

CV = cardiovascular, SIC = spitalizare pentru insuficiență cardiacă, RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată, BRC-EPI = formula de colaborare epidemiologică în boala renală cronică

* Evenimentele de deces CV și SIC au fost adjudecate de către o comisie de evaluare clinică independentă și analizate pe baza lotului randomizat.

**Panta RFGe a fost analizată pe baza lotului tratat. Valoarea ordonatei (pe axa OY) este -0,95 ml/minut/1,73 m^2 pentru placebo și -3,02 ml/minut/1,73 m^2 pentru empagliflozin. Valoarea ordonatei (pe axa OY) reprezintă efectul pe termen scurt asupra RFGe, în timp ce panta reprezintă efectul pe termen lung.

Figura 2. Timpul până la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză CV sau SIC



Rezultatele obiectivului primar compozit au fost, în general, consistente cu o rată de risc (RR) sub 1 în toate subgrupele prespecificate, inclusiv la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și cu sau fără insuficiență renală (până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut/1,73 m^2).

Empagliflozin la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție păstrată

Un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (EMPEROR-Preserved) a fost efectuat la 5 988 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II-IV) și fracție de ejecție păstrată (FEVS >40%) pentru a evalua siguranța și eficacitatea empagliflozin 10 mg o dată pe zi ca adjuvant la tratamentul standard. Obiectivul principal a fost timpul până la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză cardiovasculară (CV) sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă (SIC). Apariția primului eveniment adjudecat de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (prima și recurentă) și rata de declin a valorii RFGe $(BRC\text{-}EPI)_{cr}$ față de valoarea inițială au fost incluse în ipotezele testate. Tratamentul la momentul inițial a inclus inhibitori ECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei/inhibitori ai receptorului angiotensină-neprilisină (80,7%), beta-blocante (86,3%), antagoniști ai receptorului mineralocorticoizilor (37,5%) și diuretice (86,2%).

În total, 2 997 pacienți au fost randomizați cu empagliflozin 10 mg (placebo: 2 991) și monitorizați pentru o perioadă mediană de 26,2 luni. Populația de studiu a constat din 55,3% bărbați și 44,7% femei, cu o vârstă medie de 71,9 ani (interval: 22-100 ani), 43,0% aveau vârsta de 75 ani sau peste. 75,9% din populația de studiu era de rasă caucaziană, 13,8% de rasă asiatică și 4,3% de rasă negroidă/afro-americană. La randomizare, 81,5% dintre pacienți aveau clasa NYHA II, 18,1% aveau clasa III și 0,3% aveau clasa IV. Populația din studiul EMPEROR-Preserved a inclus pacienți cu FEVS <50% (33,1%), cu FEVS între 50 și <60% (34,4%) și cu FEVS ≥60% (32,5%). La momentul inițial, valoarea medie a RFGe era de 60,6 ml/minut/1,73 m^2 și valoarea medie a raportului albumină urinară-creatinină (RAC) era de 21 mg/g. Aproximativ jumătate dintre pacienți (50,1%) aveau o valoare a RFGe ≥60 ml/minut/1,73 m^2, 26,1% de 45 până la <60 ml/minut/1,73 m^2, 18,6% de 30 până la <45 ml/minut/1,73 m^2 și 4,9% de 20 până la <30 ml/minut/1,73 m^2.

Empagliflozinul a fost superior în reducerea riscului asociat obiectivului primar compozit compus din deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, comparativ cu placebo. În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul de apariție a SIC (prima și recurentă) și a redus semnificativ rata de declin a RFGe (Tabelul 13; Figura 3).

Tabelul 13: Efectul tratamentului în ceea ce privește obiectivul primar compozit, componentele sale și cele două obiective secundare incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie

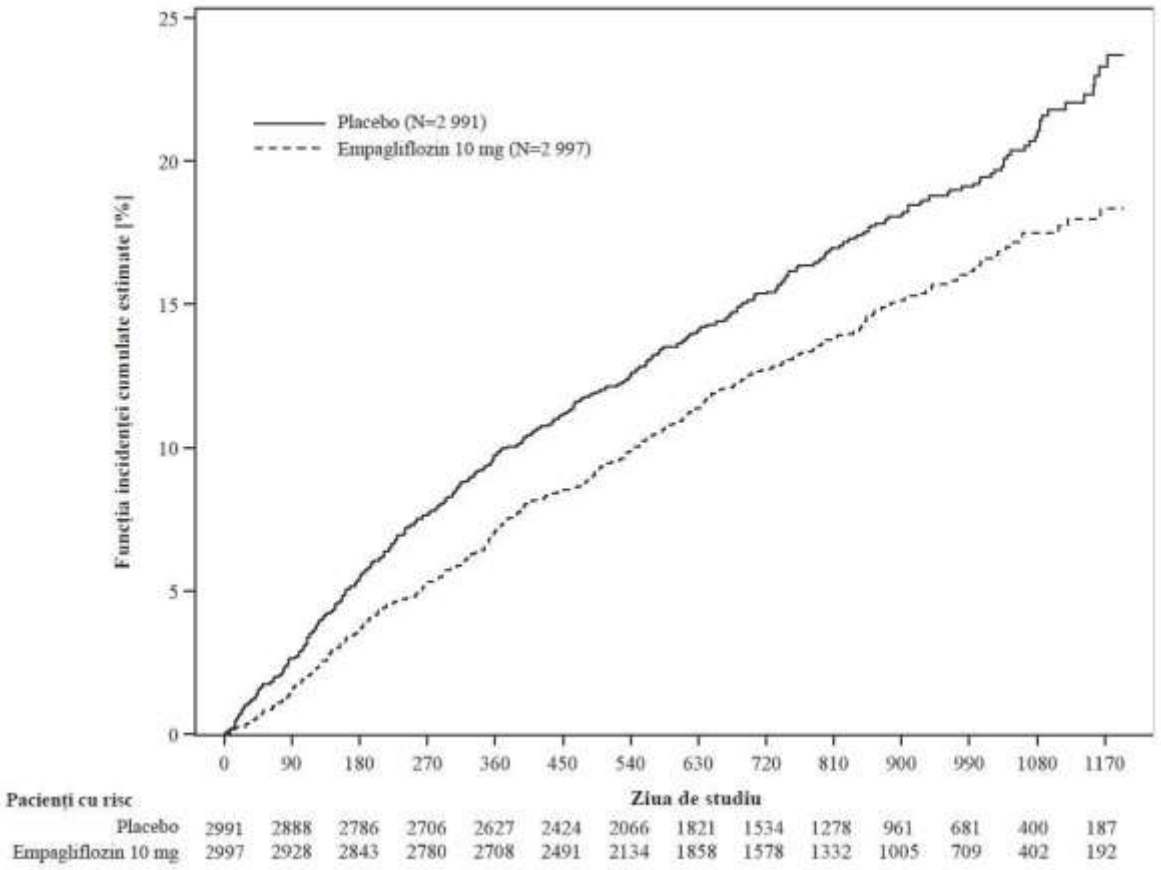
	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**
N	2 991	2 997
Timpul până la primul eveniment dintre deces de cauză CV sau SIC, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)*		0,79 (0,69, 0,90)
Valoarea p pentru superioritate		0,0003
Deces de cauză CV, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,91 (0,76, 1,09)
SIC (prima apariție), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,71 (0,60, 0,83)
SIC (prima și recurentă), N de evenimente	541	407
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)*		0,73 (0,61, 0,88)
Valoarea p		0,0009
Declinul cronic RFGe $(BRC\text{-}EPI)_{cr}$, Rata de declin (ml/minut/1,73 m^2/an)**	-2,62	-1,25
Diferența între tratament și placebo (IÎ 95%)		1,36 (1,06, 1,66)
Valoarea p		<0,0001

CV = cardiovascular, SIC = spitalizare pentru insuficiență cardiacă, RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată, BRC-EPI = formula de colaborare epidemiologică în boala renală cronică

* Evenimentele de deces CV și SIC au fost adjudecate de către o comisie de evaluare clinică independentă și analizate pe baza lotului randomizat.

**Panta RFGe a fost analizată pe baza lotului tratat. Valoarea ordonatei (pe axa OY) este -0,18 ml/minut/1,73/m^2 pentru placebo și -3,02 ml/minut/1,73 m^2 pentru empagliflozin. Valoarea ordonatei (pe axa OY) reprezintă efectul pe termen scurt asupra RFGe, în timp ce panta reprezintă efectul pe termen lung.

Figura 3. Timpul până la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză CV sau SIC



Rezultatele obiectivului primar compozit au fost consistente în fiecare dintre subgrupele prespecificate în funcție de, de exemplu, FEVS, statusul privind diabetul sau funcția renală (până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut/1,73 m^2).

Boală renală cronică

A fost efectuat un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu empagliflozin 10 mg o dată pe zi (EMPA-KIDNEY), la 6 609 pacienți cu boală renală cronică (RFGe ≥20 și <45 ml/minut/1,73 m^2; sau RFGe ≥45 și <90 ml/minut/1,73 m^2, cu valoarea raportului albumină urinară-creatinină (RAUC) ≥200 mg/g) pentru evaluarea rezultatelor cardio-renale, ca adjuvant la tratamentul aferent asistenței medicale standard. Obiectivul principal l-a constituit timpul până la prima apariție a evoluției bolii renale (scădere susținută ≥40% a valorii RFGe față de randomizare, valoare susținută a RFGe <10 ml/minut/1,73 m^2, boală renală în stadiu terminal sau deces de cauză renală) sau până la decesul de cauză cardiovasculară. Prima apariție a spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară, spitalizările de orice cauză (prima și recurente) și mortalitatea de orice cauză au fost incluse în testarea cu valoare confirmatorie. Tratamentul inițial a inclus utilizarea adecvată a unui inhibitor SRA (85,2% inhibitor ECA sau blocant al receptorilor de angiotensină).

În total, 3 304 pacienți au fost randomizați la empagliflozin 10 mg (placebo: 3 305) și monitorizați pentru o perioadă mediană de 24,3 luni. Populația de studiu a constat din 66,8% bărbați și 33,2% femei, cu vârsta medie 63,3 ani (interval: 18-94 ani), 23,0% aveau vârsta de 75 ani sau peste. 58,4% din populația de studiu erau de rasă caucaziană, 36,2% asiatică și 4,0% negroidă/afro-americană.

La momentul inițial, valoarea RFGe medie era 37,3 ml/minut/1,73 m^2, 21,2% dintre pacienți aveau o valoare a RFGe ≥45 ml/minut/1,73 m^2, 44,3% de 30 până la <45 ml/minut/1,73 m^2 și 34,5% de <30 ml/minut/1,73 m^2, inclusiv 254 pacienți cu o valoare a RFGe <20 ml/minut/1,73 m^2. Valoarea RAUC mediană a fost 329 mg/g, 20,1% dintre pacienți aveau o valoare RAUC <30 mg/g, 28,2% aveau

o valoare RAUC cuprinsă între 30 și ≤300 mg/g și 51,7% aveau o valoare RAUC >300 mg/g; 41,1% dintre pacienți aveau o valoare RAUC <200 mg/g. Principalele cauze ale BRC erau nefropatie diabetică/boală renală diabetică (31%), boală glomerulară (25%), boală hipertensivă/renovasculară (22%) și altele/cu etiologie necunoscută (22%).

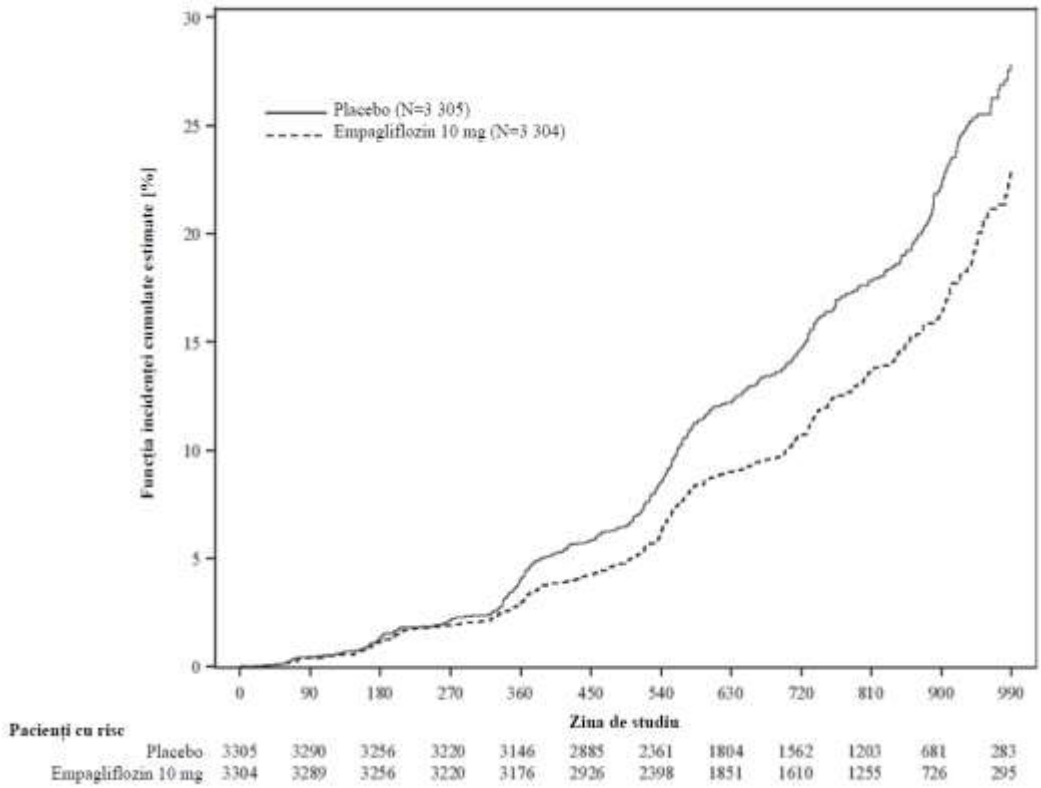
Empagliflozinul a fost superior în ceea ce privește reducerea riscului obiectivului principal compozit reprezentat de evoluția bolii renale sau deces de cauză cardiovasculară comparativ cu placebo (vezi Tabelul 14). În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul spitalizării din orice cauză (prima și recurente).

Tabelul 14: Efectul tratamentului în ceea ce privește obiectivul primar compozit și obiectivele secundare cheie incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie și componentele sale

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**
N	3 305	3 304
Timp până la prima apariție a evoluției bolii renale (scădere susținută ≥40% a valorii RFGe față de randomizare, valoare susținută a RFGe <10 ml/minut/1,73 m^2, boală renală în stadiu terminal* (BRST) sau deces de cauză renală) sau deces de cauză CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 99,83%)		0,72 (0,59, 0,89)
Valoarea p pentru superioritate		<0,0001
Scădere susținută a valorii RFGe ≥40% față de randomizare, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,70 (0,61, 0,81)
Valoarea p		<0,0001
BRST* sau valoare susținută a RFGe <10 ml/minut/1,73 m^2, N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,69 (0,56, 0,84)
Valoarea p		0,0003
Deces de cauză renală, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		
Valoarea p		
Deces de cauză CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Raportul riscurilor instantanee comparativ cu placebo (IÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,19)
Valoarea p		0,3366
BRST sau deces de cauză CV, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Diferența între tratament și placebo (IÎ 95%)		0,73 (0,59, 0,89)
Valoarea p		0,0023
Apariția spitalizării din orice cauză (prima și recurente), N de evenimente	1 895	1 611
Diferența între tratament și placebo (IÎ 99,03%)		0,86 (0,75, 0,98)
Valoarea p		0,0025

CV = cardiovascular, SIC = spitalizare pentru insuficiență cardiacă, RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată
* Boala renală în stadiu terminal (BRST) se definește ca inițierea dializei de întreținere sau efectuarea unui transplant renal.
** Au existat prea puține evenimente de deces de cauză renală pentru a putea calcula o rată de risc fiabilă.
# Predefinit ca unul dintre cele două criterii de oprire în analiza intermediară preplanificată.

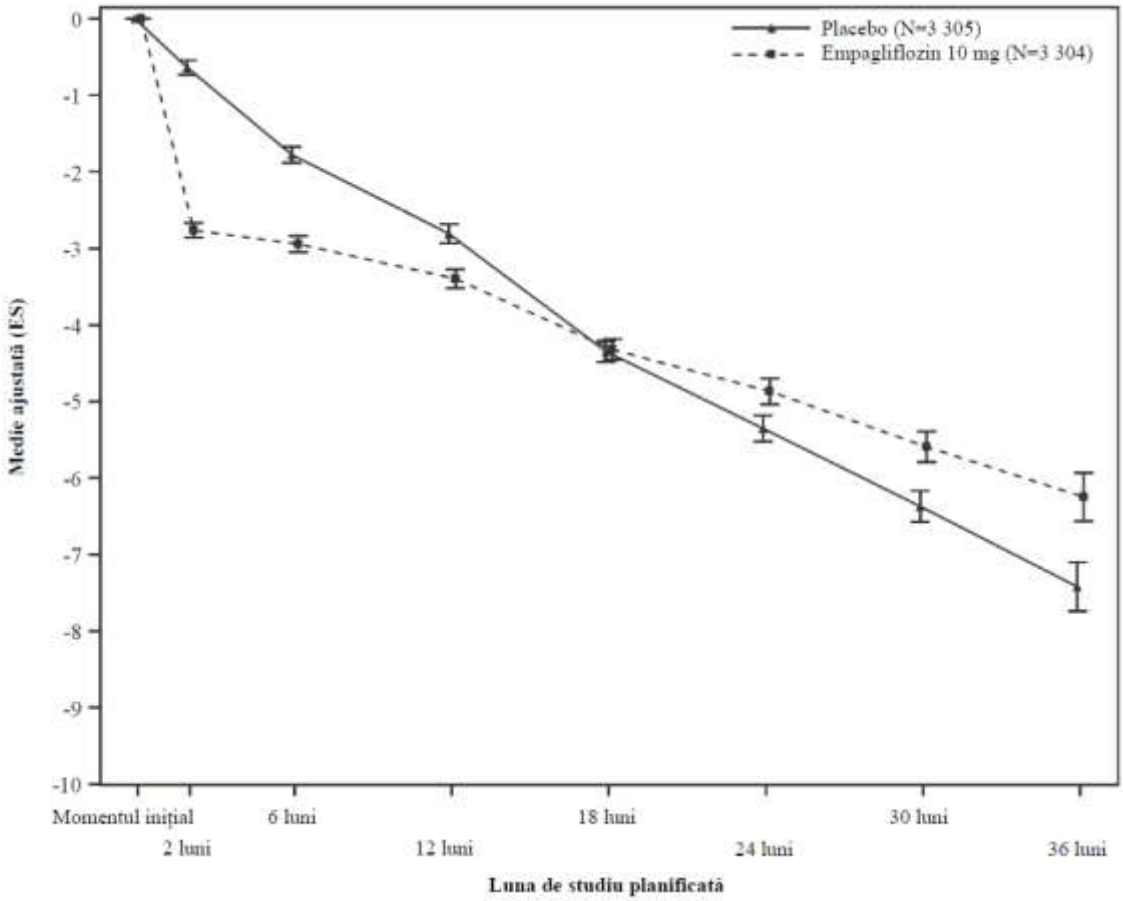
Figura 4. Timpul până la primul eveniment dintre evoluția bolii renale și decesul de cauză CV, funcția incidenței cumulate estimate



Rezultatele obiectivului primar compozit au fost, în general, consecvente în fiecare dintre subgrupele prespecificate, incluzând categoriile de RFGe, cauza subiacentă a bolii renale, statusul diabetului zaharat sau utilizarea de fond a inhibitorilor SRA. Beneficiile tratamentului au fost în mod clar evidente la pacienții cu niveluri mai crescute ale albuminuriei.

Pe durata tratamentului, scăderea RFGe în timp a fost mai lentă în grupul cu empagliflozin comparativ cu grupul cu placebo (Figura 5). Empagliflozinul a încetinit rata anuală a scăderii valorii RFGe, comparativ cu placebo, cu 1,37 ml/minut/1,73 m^2/an (IÎ 95% 1,16; 1,59), pe baza unei analize prespecificate a tuturor determinărilor RFGe efectuate de la vizita din luna 2 până la vizita de monitorizare finală. Pacienții tratați cu empagliflozin au prezentat o scădere inițială a valorii RFGe care a revenit către valoarea inițială după oprirea tratamentului, după cum s-a demonstrat în mai multe studii efectuate cu empagliflozin, ceea ce susține afirmația că modificările hemodinamice joacă un rol în efectele pe termen scurt ale empagliflozinului asupra RFGe.

Figura 5. Modificarea valorii RFGe în timp *



* Rezultatele RFGe (BRC-EPI) (ml/minut/1,73 m^2) în timp prin analiza MMMR – lotul randomizat.

Copii și adolescenți

Diabet zaharat de tip 2
Eficacitatea și siguranța clinică a empagliflozin (10 mg cu o posibilă creștere a dozei până la 25 mg) și linagliptin (5 mg) administrat o dată pe zi au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu diabet zaharat de tip 2, într-un studiu controlat cu placebo (DINAMO), timp de 26 de săptămâni, cu o perioadă de extensie de siguranță până la 52 săptămâni. Tratamentul de fond, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, a inclus metformină (51%), o asociere între metformină și insulină (40,1%), insulină (3,2%) sau niciun tratament (5,7%).

Modificările medii ajustate ale HbA1c la săptămâna 26 între grupul cu empagliflozin (N=52) și grupul cu placebo (N=53), de -0,84%, au fost semnificative clinic și statistic (IÎ 95% -1,50, -0,19; p=0,0116). În plus, tratamentul cu empagliflozin, comparativ cu placebo, a determinat o modificare medie ajustată semnificativă clinic a valorii FPG de -35,2 mg/dl (IÎ 95% -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)].

Insuficiență cardiacă și boală renală cronică
Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu produsul medicinal de referință la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru indicația de insuficiență cardiacă și în tratamentul bolii renale cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție
Proprietățile farmacocinetice ale empagliflozinului au fost caracterizate pe larg la voluntari sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală, empagliflozin a fost absorbit rapid, cu

concentrații plasmatice maxime care au apărut la un t_{max} median de 1,5 ore după administrarea dozei. Ulterior, concentrațiile plasmatice au scăzut în mod bifazic, cu o fază de distribuție rapidă și o fază terminală relativ lentă. Valorile medii ale ASC și C_{max} plasmatice la starea de echilibru au fost de 1 870 nmol x oră/l și de 259 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 10 mg o dată pe zi și de 4 740 nmol x oră/l și de 687 nmol/l atunci când s-a adminstrat empagliflozin 25 mg o dată pe zi.
Expunerea sistemică la empagliflozin a crescut proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai empagliflozinului au fost similari după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, ceea ce sugerează o farmacocinetică liniară în raport cu timpul. Nu au existat diferențe relevante clinic în ceea ce privește farmacocinetica empagliflozinului între voluntarii sănătoși și pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Administrarea de empagliflozin 25 mg după o masă hiperlipidică și hipercalorică a determinat o expunere ușor mai mică; valoarea ASC a scăzut cu aproximativ 16%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 37%, comparativ cu starea de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra farmacocineticii empagliflozinului nu a fost considerat relevant clinic și empagliflozinul poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție
S-a estimat că volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 73,8 l pe baza analizei farmacocinetice a populației. După administrarea de empagliflozin marcat [^{14}C] sub forma unei soluții orale la voluntari sănătoși, distribuția la nivelul eritrocitelor a fost de aproximativ 37%, iar legarea de proteinele plasmatice a fost de 86%.

Metabolizare
În plasma umană nu au fost detectați metaboliți majori ai empagliflozinului, iar metaboliții cei mai numeroși au fost trei glucuronoconjugați (2-, 3- și 6-O glucuronoconjugat). Expunerea sistemică a fiecărui metabolit a fost sub 10% din substanța legată de medicament. Studiile *in vitro* au sugerat că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronoconjugarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 și UGT1A9.

Eliminare
Pe baza analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că timpul de înjumătățire terminal aparent prin eliminare al empagliflozinului este de 12,4 ore și clearance-ul oral aparent este de 10,6 l/oră. Clearance-ul oral al empagliflozinului a prezentat variabile între subiecți și reziduale de 39,1% și, respectiv, de 35,8%. În cazul administrării dozei o dată pe zi, concentrațiile plasmatice ale empagliflozinului la starea de echilibru au fost atinse până la momentul utilizării celei de a cincea doze. La starea de echilibru a fost observată o acumulare de până la 22%, compatibilă cu timpul de înjumătățire, care corespunde valorii ASC plasmatice. După administrarea orală a unei doze de empagliflozin marcat [^{14}C] la voluntari sănătoși, aproximativ 96% din cantitatea de medicament marcat radioactiv a fost excretată prin materiile fecale (41%) sau urină (54%). Cea mai mare parte a cantității de medicament marcat radioactiv recuperate în materiile fecale a fost sub formă de medicament inițial nemodificat și aproximativ jumătate din cantitatea de medicament marcat radioactiv excretat în urină a fost sub formă de medicament inițial nemodificat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (RFGe <30 - <90 ml/minut/1,73 m^2) și la pacienții cu insuficiență renală/boală renală în stadiu terminal (BRST), valoarea ASC pentru empagliflozin a crescut cu aproximativ 18%, 20%, 66% și, respectiv 48%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale empagliflozinului au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată și insuficiență renală /BRST, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice maxime ale empagliflozinului au fost cu aproximativ 20% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară și severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Analiza farmacocinetică a populației a indicat o scădere a clearance-ului oral aparent al empagliflozinului pe măsura scăderii RFGe, ceea ce a dus la o creștere a expunerii la medicament.

Insuficiență hepatică

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă conform clasificării Child-Pugh, valoarea ASC pentru empagliflozin a crescut cu aproximativ 23%, 47% și 75%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 4%, 23% și, respectiv 48%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Indice de masă corporală
Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației. În această analiză, s-a estimat că valoarea ASC este cu 5,82%, 10,4% și 17,3% mai mică la subiecții cu un IMC de 30, 35 și, respectiv 45 kg/m^2, comparativ cu subiecții cu un indice de masă corporală de 25 kg/m^2.

Sex
Sexul nu a prezentat un efect relevant clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Rasă
În cadrul analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că ASC este cu 13,5% mai mare la asiaticii cu un indice de masă corporală de 25 kg/m^2, comparativ cu non-asiaticii cu același indice de masă corporală.

Vârstnici
Vârsta nu a prezentat un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului pe baza unei analize farmacocinetice a populației.

Copii și adolescenți
Un studiu de Fază 1 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica empagliflozinului (5 mg, 10 mg și 25 mg) la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥10 și <18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate farmacocinetice și farmacodinamice au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți.

Un studiu de Fază 3 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica (modificarea valorii HbA1c față de momentul inițial) empagliflozin 10 mg, cu o posibilă creștere a dozei până la 25 mg, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Relația expunere-răspuns observată a fost, în general, comparabilă la adulți cu cea de la copii și adolescenți. Administrarea orală de empagliflozin a determinat o expunere în intervalul observat la pacienții adulți.
Concentrațiile minime observate ale mediilor geometrice și concentrațiile mediilor geometrice la 1,5 ore de la administrare, la starea de echilibru, au fost 26,6 nmol/l și 308 nmol/l pentru empagliflozin 10 mg o dată pe zi și 67,0 nmol/l și 525 nmol/l pentru empagliflozin 25 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

În studiile privind toxicitatea pe termen lung la rozătoare și câini, semnele de toxicitate au fost observate la expuneri egale cu, sau de cel puțin 10 ori mai mari decât cele determinate de doza clinică de empagliflozin. Majoritatea efectelor toxice au fost în concordanță cu proprietățile farmacologice secundare legate de eliminarea glucozei prin urină și dezechilibrele electrolitice, incluzând scăderea greutății și a adipozității corporale, creșterea consumului de alimente, diaree, deshidratare, scăderea glicemiei și creșteri ale altor parametri serici care reflectă creșterea metabolismului proteic și a gluconeogenezei, modificări urinare precum poliurie și glicozurie și modificări microscopice, incluzând mineralizare la nivelul rinichilor și în unele țesuturi moi și vasculare. Dovezile microscopice ale exagerării efectelor farmacologice observate la nivel renal la unele specii au inclus dilatație tubulară și mineralizare tubulară și pelvină la valori de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza de 25 mg.

Empagliflozin nu este genotoxic.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea, empagliflozin nu a crescut incidența tumorilor la femele de șobolan atunci când s-au administrat doze de până la 700 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 72 ori mai mari decât expunerea ASC clinică maximă la empagliflozin. La șobolanii masculi s-au observat leziuni proliferative vasculare benigne legate de tratament (hemangioame) la nivelul ganglionului limfatic mezenteric la dozele maxime, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 26 ori mai mari decât expunerea maximă la empagliflozin. Au fost observate tumori ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor, cu o incidență mai mare la șobolani la doze de 300 mg/kg/zi și peste, dar nu la doze de 100 mg/kg/zi, care corespund unor expuneri de aproximativ 18 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Ambele tumori sunt frecvente la șobolani, dar este puțin probabil să fie relevante la om.

Empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șoarece atunci când s-au administrat doze de până la 1 000 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 62 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. La șoarecii masculi, empagliflozin a indus tumori renale la doze de 1 000 mg/kg/zi, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 11 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Modul de acțiune pentru aceste tumori este dependent de predispoziția naturală a șoarecilor masculi pentru patologia renală și de calea metabolică nespecifică pentru om. Tumorile renale la șoarecele mascul nu sunt considerate relevante la om.

La expuneri care depășeau suficient de mult expunerea la om după doze terapeutice, empagliflozin nu a avut efecte adverse asupra fertilității sau dezvoltării embrionare precoce. Empagliflozin administrat în timpul perioadei de organogeneză nu a fost teratogen. Numai la doze maternotoxice, empagliflozin a cauzat de asemenea curbarea oaselor membrelor la șobolan și creșterea pierderilor spontane embriofetale la iepure.

În studiile de toxicitatea pre- și postnatală la șobolani, s-a observat un spor ponderal scăzut al puilor la expuneri materne de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Aceste efecte nu au fost observate la expuneri sistemice egale cu expunerea clinică maximă la empagliflozin. Nu este clară relevanța acestor date la om.

Într-un studiu de toxicitate juvenilă la șobolan, la administrarea empagliflozin din a 21- a zi până în a 90-a zi după naștere, a fost observată dilatația pelvisului renal și a tubilor renali fără efecte adverse, minimă spre ușoară, la șobolani tineri, numai la doza de 100 mg/kg/zi, adică de aproximativ 11 ori doza clinică maximă de 25 mg. Aceste dovezi nu au mai fost prezente după 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Povidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Propilenglicol
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al-PVC/Al):10, 14, 15, 28, 30, 60, 70, 90 și 100 comprimate filmate într-o cutie.
Blistere cu doze unitare, perforate (OPA-Al-PVC/Al): 10 x 1, 14 x 1, 15 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate într-o cutie.
Blistere cu doze unitare, perforate (OPA-Al-PVC/Al) tip calendar: 14 x 1 și 28 x 1 comprimate filmate într-o cutie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16997/2026/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.