

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mempoglyn 5 mg/850 mg comprimate filmate
Mempoglyn 5 mg/1 000 mg comprimate filmate
Mempoglyn 12,5 mg/850 mg comprimate filmate
Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mempoglyn 5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Mempoglyn 5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Mempoglyn 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 12,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 12,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Mempoglyn 5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lungime 20 mm și lățime 10 mm), biconvex, de culoare galben deschis, marcat cu „G1” pe una dintre fețele comprimatului.

Mempoglyn 5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lungime 21 mm și lățime 10 mm), biconvex, de culoare galben-brun, marcat cu „G3” pe una dintre fețele comprimatului.

Mempoglyn 12,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lungime 20 mm și lățime 10 mm), biconvex, de culoare roz-cenușiu, marcat cu „G2” pe una dintre fețele comprimatului.

Mempoglyn 12,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval (lungime 21 mm și lățime 10 mm), biconvex, de culoare brun-violet, marcat cu „G4” pe una dintre fețele comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mempoglyn este indicat în tratamentul adulților și copiilor cu vârsta de 10 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic:

- la pacienții insuficient controlați cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat la pacienții insuficient controlați cu metformin și aceste medicamente
- pentru pacienții tratați deja cu asocierea empagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Pentru rezultatele studiilor în funcție de asocierea cu alte tratamente, de efectele asupra controlului glicemic, de evenimentele cardiovasculare și de populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală ($RFGe \geq 90 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$)

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi. Doza trebuie individualizată în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a depăși doza zilnică maximă recomandată de metformin.

Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin (în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

Pentru pacienții insuficient controlați cu metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de Mempoglyn trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformin similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.

Când Mempoglyn este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Pentru pacienții care trec de la comprimate separate de empagliflozin și metformin

Pacienții care trec de la comprimate separate de empagliflozin (10 mg sau 25 mg doza zilnică totală) și metformin la Mempoglyn trebuie să utilizeze aceleași doze zilnice de empagliflozin și metformin pe care le utilizau deja sau cea mai apropiată doză terapeutică adecvată de metformin (pentru concentrațiile disponibile, vezi pct.2).

Doză omisă

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte; cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în același timp. În acest caz, doza omisă trebuie sărită.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic al empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienții care prezintă $RFGe$ sub $60 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$ (vezi Tabelul 1). Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și, probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice.

Pentru recomandări privind ajustarea dozei în funcție de $RFGe$ sau $ClCr$, a se vedea Tabelul 1.

RFGe trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și, cel puțin anual, după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu, o dată la 3 -6 luni.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Mempoglyn, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Pentru recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți, vezi subpunctul referitor la pacienții copii și adolescenți de mai jos.

Tabelul 1. Doze la pacienții adulți cu insuficiență renală^a

RFGe [ml/minut/1,73 m²] sau ClCr[ml/minut]	Metformin	Empagliflozin
≥60	Doza maximă zilnică este de 3 000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.
45 până la <60	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg ^b . Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.
30 până la <45	Doza maximă zilnică este de 1 000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg ^b . Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin ^b .
<30	Metformin este contraindicat.	Empagliflozin nu este recomandat.

^a Vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2

^b pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozin asupra glicemiei. Deoarece metformin se excretă prin rinichi, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși la o scădere a funcției renale, Mempoglyn trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru prevenirea apariției acidozei lactice asociată cu administrarea de metformin, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.3 și 4.4). La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Dozele trebuie stabilite individual în funcție de schema actuală de tratament a pacientului, eficacitate și tolerabilitate.

Dacă empagliflozin este adăugat la schema de tratament a pacienților care deja utilizează metformin, doza de metformin trebuie să rămână la fel ca cea luată deja de pacient. Doza inițială recomandată de empagliflozin este de 5 mg de două ori pe zi (doze zilnice totale de 10 mg). La pacienții care tolerează empagliflozin 5 mg de două ori pe zi și care necesită un control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 12,5 mg de două ori pe zi (doză totală zilnică de 25 mg).

Dacă pacienții sunt trecuți de pe comprimate separate de empagliflozin și metformin pe Mempoglyn, trebuie menținută aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformin la fel ca doza administrată deja, sau trebuie administrată cea mai apropiată doză de metformin adecvată terapeutic. Doza maximă zilnică recomandată de Mempoglyn este de 25 mg empagliflozin și 2 000 mg metformin (vezi informațiile generale de mai sus la pct. 4.2).

Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu RFG_e estimată <60 ml/minut/1,73 m² și la copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Mempoglyn se administrează de două ori pe zi, în timpul meselor, pentru a reduce reacțiile adverse gastrointestinale asociate cu administrarea de metformin. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să continue dieta hipocalorică.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum este acidoza lactică, cetoacidoza diabetică) (vezi pct. 4.4).
- Pre-comă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m²) (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, precum: deshidratare, infecție severă, șoc (vezi pct. 4.4. și 4.8).
- Afecțiuni care pot determina hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), precum: insuficiență decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, dependență de alcool (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Date generale

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

Acidoză lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu, antihipertensivele, diureticele și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene [AINS]) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat terapeutic, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea metformin și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (>5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Pacienți cu boli mitocondriale cunoscute sau suspectate

La pacienții cu boli mitocondriale cunoscute, cum ar fi sindromul MELAS (encefalopatia mitocondrială cu acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral) și MIDD (diabet zaharat și surditate moștenite matern), metforminul nu este recomandat din cauza riscului de exacerbare a acidozei lactice și a complicațiilor neurologice care pot duce la agravarea bolii.

În cazul apariției unor semne și simptome sugestive pentru sindromul MELAS sau MIDD după administrarea de metformin, tratamentul cu metformin trebuie întrerupt imediat și trebuie efectuată o evaluare promptă a diagnosticului.

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), care includ cazuri amenințătoare de viață și cazuri letale, au fost raportate la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), inclusiv empagliflozin. Într-un număr de cazuri, manifestarea a fost atipică, cu doar o creștere moderată a valorilor glucozei în sânge, sub 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu există date dacă CAD este mai susceptibilă să apară la doze mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul simptomelor nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate la respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă aceste simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

La pacienții unde CAD a fost suspectată sau diagnosticată, 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.

Înainte de inițierea tratamentului cu empagliflozin, antecedentele pacientului care pot predisune la cetoacidoză trebuie luate în considerare.

Au fost observate cetoacidoză diabetică prelungită și glicozurie prelungită în cazul administrării de empagliflozin. Cetoacidoza diabetică 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 diabetică.

Pacienții care ar putea prezenta un risc mai mare de CAD sunt pacienții cu funcție beta-celulară 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 limitează aportul alimentar sau deshidratare severă, pacienții pentru care dozele de insulină sunt reduse și pacienții cu necesar crescut de insulină din cauza afecțiunilor medicale acute, intervenției chirurgicale sau abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

La pacienții cu CAD în antecedente aflați în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2, reînceperea tratamentului cu inhibitor SGLT2 nu este recomandată, în cazul în care un alt factor clar de precipitare a fost identificat și rezolvat. Mempoglyn 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 CAD, care apare frecvent la pacienții cărora li se administrează empagliflozin 10 mg și 25 mg ca adjuvant la insulină, comparativ cu placebo.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea de metformin trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la

momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Insuficiență renală

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei. Administrarea de empagliflozin/metformin este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/minut/1,73 m² și trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Monitorizarea funcției renale

Evaluarea funcției renale se recomandă după cum urmează:

- Înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin/metformin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual (vezi pct. 4.2).
- Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, Mempoglyn poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă și instabilă, Mempoglyn este contraindicat din cauza componentei metformin (vezi pct. 4.3).

Intervenție chirurgicală

Administrarea metformin trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Risc de depleție volemică

Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor SGLT2, diureza osmotică asociată cu glicozuria terapeutică 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 Mempoglyn. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu Mempoglyn.

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. Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială aportului volemic în cazul administrării concomitente de medicamente care pot determina depleție volemică (de exemplu, diuretice, inhibitori ECA).

Infecții ale tractului urinar

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

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, 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 Mempoglyn și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Amputații ale membrelor inferioare

O creștere a cazurilor de amputație a membrelor inferioare (în principal, a degetului de la picior) a fost observată în studiile clinice pe termen lung în curs de desfășurare cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acest lucru constituie un efect de clasă. Este importantă consilierea tuturor pacienților diabetici în ceea ce privește 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

Există experiență cu empagliflozin în tratamentul diabetului zaharat la pacienți cu boală renală cronică (RFG ≥ 30 ml/minut/1,73 m²) atât însoțită de albuminurie, cât și fără albuminurie. Pacienții cu albuminurie pot avea un beneficiu mai mare în urma tratamentului cu empagliflozin.

Evaluarea analizelor de laborator ale urinei

Pe baza mecanismului de acțiune al acestui medicament, pacienții care urmează tratament cu Mempoglyn 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.

Vitamina B₁₂

Metformin poate scădea concentrațiile serice ale vitaminei B₁₂. Riscul concentrațiilor scăzute ale vitaminei B₁₂ crește o dată cu creșterea dozei de metformin, durata tratamentului și/sau la pacienții care prezintă factori de risc pentru deficitul de vitamină B₁₂. În cazul suspiciunii deficitului de vitamină B₁₂ (cum ar fi anemia sau neuropatia), concentrațiile serice ale vitaminei B₁₂ trebuie monitorizate. Monitorizarea periodică a vitaminei B₁₂ poate fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit al vitaminei B₁₂. Terapia cu metformin trebuie continuată atât timp cât este tolerată și nu este contraindicată, iar tratamentul corectiv adecvat al deficitului vitaminei B₁₂ trebuie să respecte recomandările din ghidurile clinice curente.

Copii și adolescenți

În studiul DINAMO (vezi pct. 5.1), profilul general de siguranță observat la copii și adolescenți a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut observat la pacienții adulți, și nu au existat diferențe semnificative între placebo și empagliflozin în ceea ce privește examenele de evaluare a creșterii sau maturizării sexuale după 26 săptămâni de tratament.

Nu au fost observate efecte ale metforminului asupra creșterii și pubertății în studiile clinice controlate cu durată de un an, dar date pe termen lung privind aceste manifestări specifice lipsesc. Prin urmare, se

recomandă o monitorizare atentă a efectului metforminului asupra acestor parametri la copii și adolescenți tratați cu metformin, în special la copii aflați în prepubertate.

Copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani

În studiile clinice controlate efectuate cu metformin la copii și adolescenți au fost incluși doar 15 pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani.

Studiul DINAMO a inclus 157 pacienți, dintre care 91% luau metformin ca tratament de fond, iar dintre acești pacienți 25 aveau vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani.

Deși eficacitatea și siguranța metforminului la acești copii nu au fost diferite de eficacitatea și siguranța observate la copii și adolescenți mai în vârstă, se recomandă prudență specială în cazul prescrierii la copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de empagliflozin și metformin nu a modificat în mod semnificativ nici farmacocinetica empagliflozin, nici pe cea a metformin la subiecții sănătoși. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile pentru Mempoglyn. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile pentru fiecare substanță activă în parte.

Empagliflozin

Interacțiuni farmacodinamice

Diuretice

Empagliflozinul poate potența efectul diuretic al tiazidei și diureticelor 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 glucuroconjugarea 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 Mempoglyn.

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 metformin, glimepiridă, pioglitazonă, sitagliptină, linagliptină, 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 digoxin, un substrat al gp-P, cu empagliflozin, a determinat o creștere cu 6% a valorii ASC și cu 14% a valorii C_{max} ale digoxinului. 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, digoxinului, diureticelor și contraceptivelor orale.

Metformin

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool

Intoxicația cu alcool se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Transportori de cationi organici (OCT)

Metformin este un substrat al transportorilor OCT1 și OCT2. Administrarea concomitentă de metformin cu

- Inhibitori ai OCT1 (cum este verapamilul) pot reduce eficacitatea metformin.
- Inductori ai OCT1 (cum este rifampicina) pot determina creșterea absorbției gastrointestinale și a eficacității metformin.
- Inhibitori ai OCT2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibul, isavuconazolul) pot determina scăderea eliminării renale a metformin și pot duce, astfel, la o creștere a concentrației plasmatice de metformin.

- Inhibitori ai OCT1 și OCT2 (cum sunt crizotinibul, olaparibul) pot modifica eficacitatea și eliminarea renală a metformin.

Prin urmare, se recomandă prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformin, deoarece concentrația plasmatică a metforminului poate crește. Dacă este necesar, poate fi luată în considerare ajustarea dozei de metformin, deoarece inhibitorii/inductorii OCT pot modifica eficacitatea metforminului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Substanțe de contrast iodate

Administrarea metformin trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri care necesită prudență la utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și medicamentele diuretice au activitate hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și controlul glicemic trebuie monitorizat mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată în timpul terapiei cu celălalt medicament și la oprirea acestuia.

Insulina și secretagogii ai insulinei

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

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date despre utilizarea acestui medicament sau a 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. Date limitate indică faptul că utilizarea metformin la femeile gravide nu este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale. Studiile la animale la care s-a administrat o asociere de empagliflozin și metformin sau metformin în monoterapie au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere doar la doze mari de metformin (vezi pct. 5.3).

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, este recomandat ca diabetul zaharat să nu fie tratat cu acest medicament, dar să fie utilizată insulina pentru a menține concentrațiile glucozei din sânge cât mai aproape de limitele normale, pentru a reduce riscul malformațiilor la făt asociate cu concentrațiile anormale ale glucozei din sânge.

Alăptarea

Metformin se excretă în laptele uman. Nu s-au evidențiat efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați de către femeile tratate. Nu sunt disponibile date privind excreția empagliflozin în laptele

matern. Datele la animale au evidențiat excreția empagliflozin și metformin în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele acestui medicament sau ale empagliflozin asupra fertilității la om. Studiile la animale la care s-au administrat empagliflozin și metformin 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

Mempoglyn 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 Mempoglyn este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cadrul studiilor clinice au fost hipoglicemie în cazul asocierii cu insulină și/sau sulfoniluree și simptome gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență). În cadrul studiilor clinice cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin nu au fost identificate reacții adverse suplimentare, comparativ cu reacțiile adverse la fiecare medicament în parte.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2. Lista tabelară a reacțiilor adverse (MedDRA) derivate din cadrul studiilor controlate cu placebo și din experiența ulterioară punerii pe piață

Clasa de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>		Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale ^{1,2} Infecție a căilor urinare (include pielonefrită și urosepsis) ^{1,2}		Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) ^a	

<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (când este utilizat împreună cu sulfoniluree sau insulină) ¹	Sete ² Scăderea concentrațiilor/ deficit de vitamina B ₁₂ ^{3,a}		Cetoacidoză diabetică ^a	Acidoză lactică ³
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Disgeuzie ³			
<i>Tulburări vasculare</i>			Depleție volemică ^{1,2,d}		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Simptome gastro-intestinale ^{3,4}	Constipație			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					Anomalii ale testelor funcțiilor hepatice ³ Hepatită ³
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Prurit (generalizat) ^{2,3} Erupție cutanată tranzitorie	Urticarie Angioedem		Eritem ³
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	²	Diureză crescută ¹	Disurie ²		Nefrită tubulointerstițială
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a concentrației plasmatice a lipidelor ^{2,b}	Creștere a creatininei serice/Scăderea ratei de filtrare glomerulară ¹ Creștere a hematocritului ^{2,c}		

¹ Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare

² Reacții adverse identificate pentru monoterapia cu empagliflozin

³ Reacții adverse identificate pentru monoterapia cu metformin

⁴ Simptomele gastrointestinale, cum sunt greață, vărsături, diaree, durere abdominală și inapetență, apar mai frecvent la începerea tratamentului și se rezolvă spontan în majoritatea cazurilor.

^a Vezi pct. 4.4

^b Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială pentru dozele de empagliflozin 10 mg și, respectiv 25 mg, comparativ cu placebo, au fost: colesterol total 5,0% și 5,2%, comparativ cu 3,7%; HDL-colesterol 4,6% și 2,7%, comparativ cu -0,5%; LDL-colesterol 9,1% și 8,7%, comparativ cu 7,8%; trigliceride 5,4% și 10,8%, comparativ cu 12,1%.

^c Modificările medii față de valoarea inițială ale hematocritului au fost de 3,6% și 4,0% pentru dozele de empagliflozin 10 mg și, respectiv 25 mg, comparativ cu 0% pentru placebo. În cadrul studiului EMPA-REG Outcome, valorile hematocritului au revenit aproximativ la valorile inițiale după o perioadă de urmărire de 30 zile după oprirea tratamentului.

^d Datele cumulate din studiile clinice cu empagliflozin efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă (în care jumătate dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2) au evidențiat o frecvență mai crescută a depleției volemice („foarte frecvente”: 11,4% pentru empagliflozin, comparativ cu 9,7% pentru placebo).

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 substanțe s-au administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin, ca terapie adăugată la tratamentul cu linagliptin și metformin, precum și pentru asocierea empagliflozin și metformin la pacienții care nu utilizaseră aceste medicamente, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformin sub formă de monoterapie și ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire. S-a observat o frecvență crescută atunci când empagliflozin s-a administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin și o sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5% și placebo: 8,4%) sau ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin și insulină (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2%, placebo 34,7%).

Hipoglicemie majoră (evenimente care necesită asistență medicală)

Frecvența generală a evenimentelor hipoglicemice majore la pacienți a fost scăzută (<1%) și similară pentru empagliflozin și placebo atunci când cele două substanțe s-au administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin, precum și pentru asocierea empagliflozin – metformin la pacienții netratați anterior, comparativ cu cei tratați cu empagliflozin și metformin sub formă de monoterapie și ca terapie adăugată la măsurile standard de îngrijire. Evenimentele hipoglicemice majore au apărut la 0,5%, 0% și 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg și placebo ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin și, respectiv, cu insulină. Niciun pacient nu a avut un eveniment hipoglicemic major în cazul asocierii cu metformin și cu o sulfoniluree și în cazul administrării ca terapie adăugată la tratamentul cu linagliptin și metformin.

Infecții ale căilor urinare

Frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca reacții adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu metformin cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg (8,8%), comparativ cu empagliflozin 25 mg (6,6%) sau placebo (7,8%). 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 (adică ușoară/moderată/severă) a infecțiilor căilor urinare a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Infecțiile căilor urinare raportate ca reacții adverse au fost mai frecvente la pacientele cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo, dar nu și comparativ cu administrarea dozei de empagliflozin 25 mg. Frecvențele infecțiilor căilor urinare au fost scăzute la pacienții de sex masculin și au fost echilibrate între grupurile de tratament.

Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale

Candidoza vaginală, vulvovaginita, balanita și alte infecții genitale au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu metformin și cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (4,0%) și empagliflozin 25 mg (3,9%), comparativ cu placebo (1,3%) și au fost raportate mai frecvent la pacientele în cazul administrării empagliflozin, comparativ cu placebo. 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; nu au existat infecții de intensitate severă.

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

Diureză crescută

După cum s-a preconizat pe baza mecanismului de acțiune, diureza crescută (pe baza evaluării prin identificarea termenilor predefiniți, incluzând polakiurie, poliurie și nicturie) a fost observată cu frecvență mai mare la pacienții tratați cu metformin și cărora li s-a administrat empagliflozin 10 mg (3,0%) și empagliflozin 25 mg (2,9%), comparativ cu placebo (1,4%), ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin. În general, diureza crescută a fost de intensitate ușoară sau moderată. Frecvența cazurilor de nicturie raportate a fost comparabilă între placebo și empagliflozin (<1%).

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 scăzută la pacienții tratați cu metformin

căroră li s-a administrat empagliflozin: 0,6% pentru empagliflozin 10 mg, 0,3% pentru empagliflozin 25 mg și 0,1% pentru placebo. Efectul empagliflozinului asupra glicozuriei este asociat cu diureza osmotică, care ar putea afecta starea de hidratare la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste. La pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, depleția volemică a fost raportată la un singur pacient căruia i s-a administrat empagliflozin 25 mg ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin.

Creșterea 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 ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin (creșterea creatininei sanguine: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; scăderea ratei de filtrare glomerulară: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%).

Creșterile inițiale ale creatininei serice și scăderile inițiale ale ratelor estimate ale filtrării glomerulare la pacienții căroră li s-a administrat empagliflozin ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin 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 RFG_e (medie: 3 ml/minut/1,73 m²). Ulterior, valoarea RFG_e s-a menținut pe parcursul continuării tratamentului. Valoarea RFG_e medie a revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului, ceea ce sugerează că modificările hemodinamice acute pot influența aceste modificări ale funcției renale.

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 (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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Empagliflozin

În cadrul studiilor clinice controlate, dozele unice de empagliflozin de până la 800 mg (echivalent cu valori de 32 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la voluntari sănătoși și dozele zilnice repetate de empagliflozin de până la 100 mg (care corespund unor valori de 4 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) 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.

Metformin

Hipoglicemia nu a fost observată în timpul administrării unor doze de metformin de până la 85 g, cu toate că în aceste situații s-a dezvoltat acidoză lactică. Supradozajul cu cantități mari de metformin sau prezența unor riscuri concomitente poate duce la acidoză lactică. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală, iar tratamentul acesteia trebuie efectuat în spital (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Abordare terapeutică

În caz de supradozaj, tratamentul trebuie inițiat în mod adecvat, în funcție de starea clinică a pacientului. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și metforminului este hemodializa. Nu a fost studiată eliminarea empagliflozinului prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabet, combinații de medicamente orale pentru scăderea glicemiei, codul ATC: A10BD20

Mecanism de acțiune

Mempoglyn combină două medicamente antihiperglicemiante cu mecanisme de acțiune complementare pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: empagliflozin, un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) și clorhidrat de metformin, un membru al clasei biguanidelor.

Empagliflozin

Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută (CI_{50} de 1,3 nmol) și selectiv al 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 RFG. 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 empagliflozin 25 mg, 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 greutatei corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză ușoară, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale. Glicozuria, natriureza și diureza

osmotică observate în cazul tratamentului cu empagliflozin pot contribui la îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

Metformin

Metformin este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice ce scade atât glicemia bazală, cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și, de aceea, nu produce hipoglicemie.

Metformin poate acționa prin trei mecanisme:

- reducerea producției hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei,
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea absorbției și utilizării periferice a glucozei,
- și prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei.

Metformin crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor specifice de transportori membranari de glucoză (GLUT) cunoscuți în prezent.

Independent de acțiunea sa asupra glicemiei, metformin prezintă efecte favorabile asupra metabolismului lipidic la om. Acest fapt a fost demonstrat în cazul administrării de doze terapeutice în cadrul unor studii clinice controlate pe termen mediu sau lung: metformin reduce concentrațiile plasmatice de colesterol total, LDL colesterol și trigliceride.

Eficacitate și siguranță clinică

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 10 366 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în cadrul a 9 studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau cu substanță activă, cu durata de cel puțin 24 săptămâni, dintre care 2 950 pacienți au fost tratați cu empagliflozin 10 mg și 3 701 pacienți cu empagliflozin 25 mg ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin. Dintre aceștia, 266 sau 264 pacienți au fost tratați cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg, ca terapie adăugată la tratamentul asociat cu metformin și insulină.

Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformin, cu sau fără administrarea altor medicamente antidiabetice (pioglitazonă, o sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4 și insulină) a determinat îmbunătățiri relevante clinic ale HbA1c, glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar (fasting plasmatic glucose, FPG), greutatei 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. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste s-au observat reduceri numerice mai mici ale HbA1c în cazul tratamentului cu empagliflozin. 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.

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

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin, metformin și o sulfoniluree sau pioglitazonă și metformin a determinat o scădere semnificativă 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, greutatea corporală și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

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

Terapie adăugată la tratamentul cu metformin^a

	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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 95%)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Terapie adăugată la tratamentul cu metformin și o sulfoniluree^a			
	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 (ÎÎ 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 (ÎÎ 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		-2,7* (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)

(Î 95%)			
---------	--	--	--

Terapie adăugată la tratamentul cu pioglitazonă + metformin ^b			
	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Valoare inițială (medie)	8,15	8,07	8,10
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7%²	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Greutate corporală (kg)			
Valoare inițială (medie)	79,45	79,44	80,98
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,40	-1,74	-1,59
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
TA sistolică (mmHg)^{2,3}			
Valoare inițială (medie)	125,5	126,3	126,3
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,8	-3,5	-3,3
Diferență față de placebo ¹ (Î 95%)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

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

^b Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformin (SCA, LOCF)

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

** valoare p <0,01

Empagliflozin în asociere cu metformin la pacienții care nu au utilizat anterior tratament

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 utilizat anterior acest medicament. Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformin (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 metformin).

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

	Empagliflozin 10 mg ^b			Empagliflozin 25 mg ^b			Metformin ^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 (Î 95%) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Comparație cu met (Î 95%) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformin; empa = empagliflozin

¹ 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 metformin

^c Administrat în două doze egale pe zi

* p≤0,0062 pentru HbA1c

Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat cu metformin și linagliptin

La pacienții controlați inadecvat cu metformin 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 greutatei 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 durată de 24 săptămâni controlat cu placebo la pacienți controlați inadecvat cu metformin și linagliptin 5 mg

Terapie adăugată la tratamentul cu metformin and linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		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 (Î 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 (Î 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 (Î 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 RFG_e (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 RFG_e, 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 linagliptină 5 mg ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu metformin
- 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 linagliptină 5 mg ca terapie adăugată la tratamentul de fond cu metformin
- * 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 metformin, 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 metformin, 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 metformin^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 valoarea inițială ¹ (Î 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 (Î 97,5%)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
TA sistolică (mmHg)³		
Valoare inițială (medie)	133,4	133,5
Modificare față de valoarea inițială ¹	-3,1	2,5
Diferență față de glimepiridă ¹ (Î 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

³ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

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

** valoare p <0,0001

Terapie adăugată la terapia cu insulină

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu doze zilnice repetate de insulină în asociere cu metformin 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 postprandiale <140 mg/dl [7,8 mmol/l] între săptămânile 19 și 40.

În săptămâna 18, empagliflozin a determinat ameliorări semnificative 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 metformin

	Placebo	Empagliflozin	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) în săptămâna 18^a			
Valoare inițială (medie)	8,29	8,42	8,29
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,58	-0,99	-1,03
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) în săptămâna 52^b			
Valoare inițială (medie)	8,26	8,43	8,38
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c ≥7% în săptămâna 52^{b, 2}			
	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Doza de insulină (UI/zi) în săptămâna 52^{b, 3}			
Valoare inițială (medie)	91,01	91,77	90,22
Modificare față de valoarea inițială ¹	12,84	0,22	-2,25
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Greutate corporală (kg) în săptămâna 52^b			

Valoare inițială (medie)	97,78	98,86	94,93
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,42	-2,47	-1,94
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformin (SCA, LOCF)

^b Analiză de subgrup pentru pacienți cu tratament de fond suplimentar cu metformin (Persoane care au completat PPS, LOCF)

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

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

³ 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 ≤ 0,0005

** valoare p < 0,005

Empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală

Eficacitatea și siguranța empagliflozinului administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu insulină bazală în asociere cu metformin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată 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 statistic a HbA1c. Un procent mai mare de pacienți tratați cu empagliflozin și care aveau o valoare inițială a HbA1c ≥ 7,0%, au obținut o valoare țintă a HbA1c < 7%, comparativ cu placebo (Tabelul 8).

La 78 de săptămâni, scăderea HbA1c și efectul empagliflozin de economisire a insulinei au fost menținute. 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 în asociere cu metformin^a.

	Placebo	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) în săptămâna 18			
Valoare inițială (medie)	8,02	8,21	8,35
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	8,03	8,24	8,29
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,08	-0,42	-0,71
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Doza de insulină bazală (UI/zi) în săptămâna 78			
Valoare inițială (medie)	49,61	47,25	49,37
Modificare față de valoarea inițială ¹	4,14	-2,07	-0,28
Diferență față de placebo ¹ (Î 97,5%)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Analiza de subgrup pentru setul complet de analiză (SCA) pentru pacienți cu tratament inițial suplimentar cu metformin - Subiecți care au încheiat studiul utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de tratamentul antidiabetic de urgență

¹ medie ajustată pentru valoarea inițială

* valoare $p < 0,0001$

** valoare $p \leq 0,025$

Empagliflozin și linagliptin ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin

În cadrul unui studiu dublu-orb la pacienți cu control glicemic inadecvat, tratamentul cu o durată de 24 săptămâni cu ambele doze de empagliflozin și linagliptin, administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin a determinat reduceri semnificative statistice ($p < 0,0001$) ale HbA1c (modificare față de valoarea inițială de -1,08% pentru empagliflozin 10 mg și linagliptin 5 mg, -1,19% pentru empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg, -0,70% pentru linagliptin 5 mg). Comparativ cu doza de linagliptin 5 mg, ambele doze de empagliflozin administrate în asociere cu linagliptin 5 mg au determinat o scădere semnificativă statistic a FPG și a tensiunii arteriale. Ambele doze au determinat scăderi similare, semnificative statistic, ale greutății corporale, exprimate în kg și ca modificare procentuală. Un procent mai mare de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 7,0\%$ și tratați cu empagliflozin și linagliptin au obținut o valoare țintă a HbA1c $< 7\%$, comparativ cu linagliptin 5 mg. Reducerile HbA1c semnificative clinic au fost menținute timp de 52 săptămâni.

Empagliflozin administrat de două ori pe zi față de o dată pe zi ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin

Eficacitatea și siguranța empagliflozin administrat ca terapie adăugată de două ori pe zi, față de o dată pe zi (doză zilnică de 10 mg și 25 mg), la pacienți cu control glicemic insuficient în cadrul monoterapiei cu metformin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durată de 16 săptămâni. După 16 săptămâni de tratament, toate tratamentele cu empagliflozin au dus la o scădere semnificativă a HbA1c față de valoarea inițială (medie generală 7,8%), comparativ cu placebo. Schemele terapeutice cu empagliflozin administrat de două ori pe zi ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin au determinat reduceri comparabile ale HbA1c față de schemele terapeutice cu administrare o doză pe zi, cu o diferență de tratament privind reducerile HbA1c de la momentul inițial până în săptămâna 16 de -0,02% (II 95% -0,16, 0,13) pentru doza de empagliflozin 5 mg administrată de două ori pe zi, față de doza de empagliflozin 10 mg administrată o dată pe zi, și de -0,11% (II 95% -0,26, 0,03) pentru doza de empagliflozin 12,5 mg administrată de două ori pe zi, față de doza de empagliflozin 25 mg administrată o dată pe zi.

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 urmărit 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 metformin, 48% cu insulină și 43% cu o sulfoniluree. Aproximativ jumătate dintre pacienți (52,2%) aveau o valoare a RFG de 60-90 ml/minut/1,73 m², 17,8% de 45-60 ml/minut/1,73 m² și 7,7% de 30-45 ml/minut/1,73 m².

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, de 0,65% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 10 mg și de 0,71% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 25 mg. După primele 12 săptămâni, controlul glicemic 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, de 0,50% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 10 mg și de 0,55% (0,02) la grupul la care s-a administrat empagliflozin 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 9). 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 (RFG_e) și a fost, în general, uniform în cadrul categoriilor RFG_e, până la valoarea limită inferioară a RFG_e de 30 ml/minut/1,73 m² în cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME.

Eficacitatea în profilaxia 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 9: 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)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valoarea p pentru superioritate		0,0382
Deces CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valoarea p		<0,0001
IM neletal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valoarea p		0,2189
AVC neletal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valoarea p		0,1638
Mortalitatea de orice cauză N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valoarea p		<0,0001
Mortalitatea non-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Risc relativ comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarct miocardic

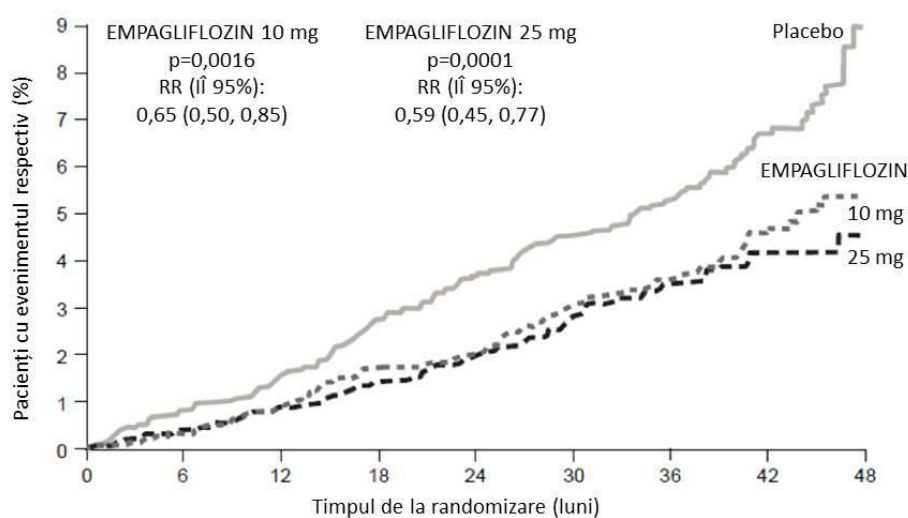
^a Setul tratat (ST), adică pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu

^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

Dozele individuale de empagliflozin comparativ cu placebo



Nr. pacienți cu risc									
EMPAGLIFLOZIN 10 mg	2.345	2.327	2.305	2.274	2.055	1.542	1.303	847	201
EMPAGLIFLOZIN 25 mg	2.342	2.324	2.303	2.282	2.073	1.537	1.314	875	213
Placebo	2.333	2.303	2.280	2.243	2.012	1.503	1.281	825	177

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, ÎI 95% 0,50, 0,85).

Nefropatie

În studiul EMPA-REG OUTCOME, pentru timpul până la primul eveniment de nefropatie, RR a fost 0,61 (ÎI 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, ÎI 95% 1,40, 2,37) a valorilor normale ale albuminuriei sau microalbuminuriei susținute (49,7%) la pacienții cu microalbuminurie la momentul inițial, comparativ cu placebo (28,8%).

Valorile glicemiei la 2 ore postprandial

Tratamentul cu empagliflozin administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin sau la tratamentul cu metformin în asociere cu o sulfoniluree a determinat o scădere semnificativă clinic a glicemiei la 2 ore postprandial (testul de toleranță la mese) la 24 săptămâni (terapie adăugată la tratamentul cu metformin – placebo: +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl; terapie adăugată la tratamentul cu metformin 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 ≥9%

În cadrul unei analize prespecificate la subiecți cu o valoare inițială a HbA1c ≥9,0%, tratamentul cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu metformin a dus la reduceri semnificative statistice ale valorilor HbA1c în săptămâna 24 (modificarea medie ajustată față de valoarea inițială de -1,49% pentru empagliflozin 25 mg, -1,40% pentru empagliflozin 10 mg și -0,44% pentru placebo).

Greutate corporală

În cadrul unei analize cumulate prespecificate a datelor din 4 studii controlate cu placebo (68% din numărul total de pacienți utilizau un tratament de fond cu metformin), tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere a greutății corporale (-2,04 kg pentru empagliflozin 10 mg, -2,26 kg pentru

empagliflozin 25 mg și -0,24 kg pentru placebo) în săptămâna 24, care s-a menținut până în săptămâna 52 (-1,96 kg pentru empagliflozin 10 mg, -2,25 kg pentru empagliflozin 25 mg și -0,16 kg pentru placebo).

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 tratament 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 10). Tratamentul cu empagliflozin a dus la scăderea valorilor TAS și TAD în poziție șezândă.

Tabelul 10: 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 12¹			
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 ¹ (Î 95%) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
TAS în decurs de 24 ore în săptămâna 12³			
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 (Î 95%)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
TAD în decurs de 24 ore în săptămâna 12³			
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 (Î 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 RFG, 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 RFG, regiunea geografică și numărul de medicamente antihipertensive

⁵ Medie ajustată pentru valoarea inițială a TAD, valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFG, 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 (68% din numărul total de pacienți utilizau un tratament de fond cu metformin) 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.

Metformin

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiul pe termen lung al controlului glicemic intensiv în diabetul zaharat tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul dietei ca unică măsură de tratament a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații asociată diabetului zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1 000 pacienți-ani) *versus* doar dietă (43,3 evenimente/1 000 pacienți-ani), $p=0,0023$ și *versus* grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie (40,1 evenimente/1 000 pacienți-ani), $p=0,0034$,
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate de orice cauză legată de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1 000 pacienți-ani, doar dietă 12,7 evenimente/1 000 pacienți-ani, $p=0,017$,
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformin 13,5 evenimente/1 000 pacienți-ani *versus* doar dietă 20,6 evenimente/1 000 pacienți-ani, ($p=0,011$) și *versus* grupurile reunite tratate cu sulfoniluree și insulină în monoterapie 18,9 evenimente/1 000 pacienți-ani ($p=0,021$),
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1 000 pacienți-ani, doar dietă 18 evenimente/1 000 pacienți-ani, ($p=0,01$).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu empagliflozin/metformin la toate subgrupele de copii și adolescenți de la naștere și până la o vârstă mai mică de 10 ani în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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 metformin (51%), o asocieră între metformin 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 (ÎI 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 (ÎI 95% -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)]. Acestea au fost de -0,76% (ÎI 95% -1,45%, -0,08%) pentru HbA1c și de -38,28 mg/dl (ÎI 95%: -60,47, -16,10) pentru valoarea FPG în subgrupul cu administrare de metformin (N=48 empagliflozin, N=47 placebo).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Empagliflozin/metformin

Rezultatele studiilor de bioechivalență la subiecți sănătoși au demonstrat bioechivalența dintre comprimatele cu combinație fixă de empagliflozin/metformin (empagliflozin/clorhidrat de metformin) 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg și 12,5 mg/1 000 mg și administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de empagliflozin și metformin sub formă de comprimate separate.

Administrarea de empagliflozin/metformin 12,5 mg/1 000 mg împreună cu alimente a determinat o scădere cu 9% a ASC și o scădere cu 28% a C_{max} pentru empagliflozin, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Pentru metformin, ASC a scăzut cu 12%, iar C_{max} a scăzut cu 26%, comparativ cu condițiile de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra empagliflozin și metformin nu este considerat relevant clinic. Cu toate acestea, având în vedere recomandarea ca metformin să fie administrat împreună cu alimente, s-a propus ca Mempo gly n să fie administrat, de asemenea, împreună cu alimente.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecărei substanțe active prezente în Mempoglyn.

Empagliflozin

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 administrat 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.

S-a comparat farmacocinetica administrării empagliflozin 5 mg de două ori pe zi și empagliflozin 10 mg în doză unică zilnică la subiecții sănătoși. Administrarea empagliflozin 5 mg de două ori pe zi a determinat expuneri globale similare (ASC_{ss}) într-un interval de 24 ore cu cele determinate de administrarea a 10 mg empagliflozin în doză unică zilnică. Așa cum era de așteptat, empagliflozin 5 mg administrat de două ori pe zi, comparativ cu 10 mg empagliflozin în doză unică zilnică, a determinat valori maxime mai mici ale concentrațiilor plasmatice de empagliflozin ($C_{\max}$) și valori minime mai mari ale concentrațiilor plasmatice de empagliflozin ($C_{\min}$).

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. Rezultate similare au fost obținute atunci când comprimatele de Mempoglyn cu combinație fixă (empagliflozin/metformin) au fost administrate cu o masă hiperlipidică și hipercalorică.

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 empagliflozin, definiți prin cel puțin 10% din materialul legat de medicamentul total, iar metaboliții cei mai numeroși au fost trei glucuronoconjugăți (2-, 3- și 6-O glucuronoconjugat). 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 terminală 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 interindividuale și variabile 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 (clearance-ul creatininei <30 - <90 ml/minut) 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 gravă/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 clearance-ului creatininei, 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/m², comparativ cu subiecții cu un indice de masă corporală de 25 kg/m².

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/m², comparativ cu non-asiaticii cu același indice de masă corporală.

Vârșnici

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.

Metformin

Absorbție

După administrarea unei doze orale de metformin, $t_{\max}$ este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a comprimatului care conține clorhidrat de metformin 500 mg sau 850 mg este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După o doză orală, fracția neabsorbită, recuperată în materiile fecale, a fost de 20-30%. După administrarea pe cale orală, absorbția de metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției metforminului este non-liniară. La dozele și schemele terapeutice recomandate pentru metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 24-48 ore și sunt, în general, mai mici de 1 microgram/ml. În studiile clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime de metformin ($C_{\max}$) nu au depășit 5 micrograme/ml, chiar și la doze maxime. Alimentele au scăzut gradul de absorbție și au provocat o ușoară întârziere a absorbției metforminului. În urma administrării unei doze de clorhidrat de metformin 850 mg, au fost observate o scădere a concentrației plasmatice maxime cu 40%, o scădere a ASC cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor scăderi.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metforminul se distribuie în eritrocite. Concentrația maximă sanguină este mai mică decât concentrația maximă plasmatică și se atinge aproximativ în același timp. Eritrocitele reprezintă, cel mai probabil, un compartiment secundar de distribuție. V_d s-a încadrat între 63–276 l.

Metabolizare

Metformin se excretă nemodificat în urină. Nu au fost identificați metaboliți la om.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminului este >400 ml/minut, indicând faptul că metformin este eliminat prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Insuficiență renală

Atunci când funcția renală este afectată, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și, prin urmare, timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de metformină.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: după administrarea unor doze unice de clorhidrat de metformin 500 mg, pacienții copii și adolescenți au prezentat un profil farmacocinetic similar celui observat la pacienții adulți.

Studiu cu doze repetate: după administrarea unor doze repetate de 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile la pacienți copii și adolescenți, concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) și expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost cu aproximativ 33% și, respectiv 40% mai mici, comparativ cu pacienții adulți cu diabet la care s-au administrat doze repetate de 500 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile. Având în vedere faptul că doza este ajustată treptat în mod individual în funcție de controlul glicemic, acest fapt are relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Empagliflozin și metformin

S-au efectuat studii privind toxicitatea generală la șobolan, cu o durată de până la 13 săptămâni, în care s-a administrat asocierea de empagliflozin și metformin, care nu au evidențiat alte organe țintă în comparație cu administrarea de empagliflozin sau metformin în monoterapie. Unele răspunsuri au fost crescute prin administrarea tratamentului în asociere, cum ar fi efectele asupra fiziologiei renale, echilibrului electrolitic și statusului acido-bazic. Cu toate acestea, doar hipocloremia a fost considerată

reacție adversă la expuneri de aproximativ 9 și 3 ori mai mari decât expunerea ASC clinică a dozei maxime recomandate de empagliflozin și, respectiv metformin.

Un studiu privind dezvoltarea embriofetală la femele gestante de șobolan nu a indicat un efect teratogen care să poată fi atribuit administrării de empagliflozin și metformin în asociere, la expuneri de aproximativ 14 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza maximă și de 4 ori mai mare decât expunerea ASC clinică la metformin asociată cu doza de 2000 mg.

Empagliflozin

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 șobolan 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 toxicitate 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 o perioadă de recuperare de 13 săptămâni fără tratament.

Metformin

Datele preclinice pentru metformin nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere. La doze de 500 mg/kg/zi administrate la șobolani Wistar Hannover, asociate cu doze de metformin de 7 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO), a fost observată teratogenitatea metforminului, manifestată în principal prin creșterea numărului de malformații scheletice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hidroxipropilceluloză

Hidroxipropilceluloză de substituție joasă

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic

Carbonat de calciu

Macrogol

Talc

Oxid galben de fer (E172) – *numai în comprimate filmate de 5 mg/850 mg și 5 mg/1 000 mg*

Oxid roșu de fer (E172) – *numai în comprimate filmate de 12,5 mg/850 mg și 12,5 mg/1 000 mg*

Oxid negru de fer (E172) – *numai în comprimate filmate de 12,5 mg/850 mg și 12,5 mg/1 000 mg*

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 (PVC-PVdC-PVC alb/Al cu simboluri Soare/Lună) cu 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 120, 196 comprimate filmate și ambalaje multiple conținând 180 (3 cutii a câte 60) și 180 (2 cutii a câte 90) comprimate filmate într-un ambalaj.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

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

16744/2026/01-12

16745/2026/01-12

16746/2026/01-12

16747/2026/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iulie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.