# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİCLO-MET 5mg/1000 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Her bir tablet, 5 mg empagliflozin ve 1000 mg metformin hidroklorür içerir.

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz) | 41 mg |
| Kroskarmelloz sodyum | 60 mg |

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Koyu kahverengimsi sarı renkte, oval, bikonveks film kaplı tablettir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

EPİCLO-MET, erişkinlerde ve 10 yaş ve üzeri çocuklarda tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, diyet ve egzersize ek olarak kullanılmak üzere, şu durumlarda endikedir:

- Tek başına metforminin tolere edilebilen maksimum dozu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda,
- Metformin ve diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda bu ilaçlarla kombine olarak,
- Empagliflozin ve metforminin ayrı ayrı kullanılan tabletlerinin kombinasyonu ile halen tedavi edilmekte olan hastalarda.

Kombinasyonlar, glisemik kontrol üzerindeki etkiler, kardiyovasküler olaylar ve çalışılan popülasyonla ilgili çalışma sonuçları için (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1.)

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:**
*Renal fonksiyonları normal olan erişkinler (eGFR ≥90 ml/dk/1,73 $m^2$)*
Önerilen doz, günde iki kez birer tablettir. Doz, hastanın mevcut tedavi rejimine, etkililiğe ve önerilen empagliflozin günlük 10 mg veya 25 mg dozunun tolerabilitesine göre bireyselleştirilmeli ve metforminin önerilen günlük maksimum dozu aşılmamalıdır.

*Metformin (tek başına veya diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla kombinasyon olarak) ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalar*
Tek başına metformin ile veya diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla kombinasyonu tedavisi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, önerilen EPİCLO-MET başlangıç dozu, günde iki kez 5 mg empagliflozin (günlük doz 10 mg) ve halen kullanılmakta olan metformin dozuna yakın bir metformin dozunu sağlamalıdır. Empagliflozinin toplam 10 mg/gün dozunu tolere eden ve daha sıkı bir glisemik kontrol gerektiren hastalarda doz, toplam 25 mg/gün empagliflozin dozuna arttırılabilir

EPİCLO-MET bir sülfonilüre ve/veya insülin ile kombine kullanılıyorsa, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre ve/veya insülin dozunun düşürülmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

*Ayrı tabletler halinde kullanılan empagliflozin ve metformin tedavisinden EPİCLO-MET tedavisine geçen hastalar*
Ayrı tabletler halinde kullandıkları empagliflozin (toplam 10 mg/gün veya 25 mg/gün) ve metformin tedavisinden EPİCLO-MET tedavisine geçen hastalar, halen kullanmakta oldukları günlük empagliflozin ve metformin dozlarını almaya devam etmeli veya metforminin terapötik olarak uygun en yakın dozunu kullanmalıdır.

EPİCLO-MET, metforminin farklı dozları için şu farklı yitiliklerde mevcuttur:
5 mg empagliflozin + 1.000 mg metformin hidroklorür ve 12,5 mg empagliflozin + 1.000 mg metformin hidroklorür.

**Uygulama şekli:**
EPİCLO-MET, günde iki kez, metforminle ilişkili gastrointestinal advers reaksiyonların azaltılması için yemeklerle birlikte alınmalıdır. Tabletler bütün olarak, su ile birlikte yutulmalıdır. Tüm hastalar, karbonhidrat alımı gün boyunca yeterli şekilde dağıtılmış olarak diyetlerine devam etmelidir. Aşırı kilolu hastalar enerji kısıtlayıcı diyetlerine devam etmelidir.

*Dozun unutulması*

Bir doz unutulduğunda, hasta hatırlar hatırlamaz o dozu almalıdır. Ancak, aynı zamanda çift doz alınmamalıdır. Böyle bir durumda, unutulan doz atlanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
**Böbrek yetmezliği:**
Empagliflozinin glisemik etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Standart tedaviye ek olarak kardiyovasküler riskin azaltılması için, eGFR 60 mL/dk/1,73 $m^2$'nin altında olan hastalarda günlük 10 mg empagliflozin dozu kullanılmalıdır (Bkz. Tablo 1). Empagliflozinin glisemik düşürücü etkililiği; orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda azaldığı ve şiddetli derece böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemelen bulunmadığı için, daha fazla glisemik kontrol gerekiyorsa, diğer anti-hiperglisemik ajanların eklenmesi düşünülmelidir.

eGFR veya CrCL değerlerine göre doz ayarlama önerileri için Tablo 1'e bakınız.

eGFR, metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra yılda en az bir kez değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyonları, böbrek yetmezliğinin daha

fazla ilerlemesi riski ile karşı karşıya olan hastalarda ve yaşlılarda daha da sık bir şekilde (örneğin, 3-6 ayda bir) değerlendirilmelidir.
Eğer uygun EPİCLO-MET yitiliği mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine her bir komponentin ayrı ayrı verilmesiyle tedavi yapılmalıdır.

Pediatrik popülasyonda doz önerileri için aşağıdaki pediatrik hastalar alt bölümüne bakınız.

Tablo 1: Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda pozoloji[a]

| **eGFR [mL/dk/1,73 m²] ya da CrCL [mL/dk]** | **Metformin** | **Empagliflozin** |
|---|---|---|
| ≥60 | Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Renal fonksiyonların azalmasına bağlı olarak dozun azaltılması düşünülebilir. | 10 mg ile başlanır.<br>10 mg'ı tolere eden ve ilave glisemik kontrol gerektiren hastalarda doz 25 mg'a çıkarılabilir. |
| 45 ila <60 | Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır. | 10 mg ile başlanır[b].<br>Halihazırda empagliflozin alan hastalarda 10 mg ile devam edilir[b]. |
| 30 ila <45 | Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır. | 10 mg ile başlanır[b].<br>Halihazırda empagliflozin alan hastalarda 10 mg ile devam edilir[b]. |
| <30 | Metformin kontrendikedir. | Empagliflozin önerilmez. |

[a] Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2'ye bakınız.
[b] Tip 2 diabetes mellitus ve tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalar

**Karaciğer yetmezliği:**
Bu ilaç, karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**
Dozaj, hastanın mevcut rejimi, etkinliği ve tolere edilebilirliği temelinde kişiselleştirilmelidir. Halihazırda metformin alan hastalara empagliflozin eklenirse, metformin dozu hastanın halihazırda aldığı dozla aynı kalmalıdır. Önerilen empagliflozin başlangıç dozu günde iki kez 5 mg'dır (toplam günlük doz 10 mg). Günde iki kez 5 mg empagliflozini tolere eden ve ek glisemik kontrol gerektiren hastalarda doz günde iki kez 12,5 mg'a (toplam günlük doz 25 mg) çıkarılabilir.
Hastalar empagliflozin ve metforminin ayrı tabletlerinden EPİCLO-MET'e geçerse, empagliflozin ve metforminin aynı günlük dozu, halihazırda almakta oldukları dozda tutulmalı veya metforminin terapötik olarak uygun olan en yakın dozu kullanılmalıdır.
EPİCLO-MET'in önerilen maksimum günlük dozu 25 mg empagliflozin ve 2000 mg metformindir (yukarıda bölüm 4.2'deki genel bilgilere bakınız). eGFR <60 mL/dk/1,73 m² olan çocuklar ve 10 yaşın altındaki çocuklar için veri mevcut değildir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Etki mekanizmasına bağlı olarak, böbrek fonksiyonlarında azalma, empagliflozinin glisemik etkililiğinde azalma ile sonuçlanır. Metformin böbreklerden atıldığı ve yaşlılarda böbrek fonksiyonları büyük olasılıkla azalmış olduğu için, EPİCLO-MET bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda, metforminle ilişkili laktik asidozun önlenmesine

yardımcı olmak için renal fonksiyonların izlenmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). 75 yaş ve üzerindeki hastalarda, hacim deplesyonu riskindeki artış dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). 85 yaş ve üzerindeki hastalarda empagliflozin ile terapötik deneyim sınırlı olduğundan, bu popülasyonda tedaviye başlanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

## 4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeler veya Bölüm 6.1'de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite
- Akut metabolik asidozun herhangi bir tipi (örneğin, laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz) (bkz. Bölüm 4.4)
- Diyabetik prekoma
- Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR <30 ml/dk/1,73 $m^2$) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)
- Dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok gibi, renal fonksiyonları değiştirme potansiyeline sahip akut durumlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)
- Dekompanse kalp yetmezliği, respiratuvar yetmezlik, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, şok gibi, doku hipoksisine yol açabilecek hastalıklar (özellikle akut hastalık veya kronik hastalığın kötüye gitmesi) (bkz. Bölüm 4.4)
- Karaciğer yetmezliği, akut alkol intoksikasyonu ve alkolizm (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5)

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel
Empagliflozin tip 1 diabetes mellitus hastalarında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4'teki "Diyabetik ketoasidoz").

Laktik asidoz
Laktik asidoz, sıklıkla renal fonksiyonların veya kardiyo-respirator hastalık veya sepsisin akut olarak kötüleşmesi ile ortaya çıkan, çok seyrek ancak ciddi bir metabolik komplikasyondur. Renal fonksiyonların akut olarak kötüleşmesi halinde metformin birikimi ortaya çıkar ve laktik asidoz riskini arttırır.

Dehidratasyon durumunda (şiddetli diyare veya kusma, ateş veya sıvı alımında azalma), metformin alımının geçici olarak durdurulması ve bir doktor ile iletişime geçilmesi tavsiye edilir.

Renal fonksiyonları akut olarak bozan ilaçlar (örneğin antihipertansifler, diüretikler ve NSAİ ilaçlar) metformin kullanan hastalarda dikkatle başlanmalıdır. Laktik asidoz ile ilgili diğer risk faktörleri, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği, yeterli kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, hipoksiye neden olabilecek durumlar ve laktik asidoza sebep olabilecek ilaçlar ile birlikte kullanımdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya hastanın bakımı ile ilgilenenler laktik asidoz riskleri ile ilgili bilgilendirilmelidirler. Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni ve hipotermiyi takip eden koma ile karakterize edilir. Şüpheli semptomlar durumunda, hasta metformin alımını durdurmalı ve acil tıbbi destek almalıdır. Tanısal laboratuvar bulguları, kan pH'nda düşme (<7,35), plazma laktat seviyelerinde artış (>5 mmol/L) ve anyon açığı ve laktat/piruvat oranında artıştır.

Bilinen veya şüphelenilen mitokondriyal hastalıkları olan hastalar
Laktik asidozlu mitokondriyal ensefalopati ve inme benzeri ataklar (MELAS) sendromu ve anne tarafından kalıtsal diyabet ve sağırlık (MIDD) gibi bilinen mitokondriyal hastalıkları olan hastalarda, laktik asidozun alevlenmesi ve hastalığın kötüleşmesine yol açabilecek nörolojik komplikasyon riski nedeniyle metformin kullanılması önerilmez.
Metformin alımından sonra MELAS sendromu veya MIDD'yi düşündüren belirti ve semptomlar görülürse, metformin tedavisi derhal kesilmeli ve acil tanısal değerlendirme yapılmalıdır.

Diyabetik ketoasidoz
SGLT-2 inhibitörleri (empagliflozin dahil) ile tedavi edilen hastalarda hayati tehlike oluşturan ve ölümle sonuçlanan vakaları da içeren diyabetik ketoasidoz (DKA) vakaları seyrek olarak bildirilmiştir. Birkaç vakada DKA, kan glikoz değerlerinde sadece orta düzeyde (14 mmol/L'nin (250 mg/dl) altında) bir yükselme şeklinde ortaya çıkan atipik bir tablo şeklinde görülmüştür. DKA vakalarının ortaya çıkma olasılığının, daha yüksek empagliflozinin dozlarına bağlı olup olmadığı bilinmemektedir.

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

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

Majör cerrahi işlemler veya akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Bu hastalarda keton moniterizasyonu önerilmektedir. İdrar ketonu yerine kan keton seviyesine bakılması önerilmektedir. Her iki durumda da hastanın durumu stabilize edildikten sonra empagliflozin tedavisi yeniden başlatılabilir.

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

Empagliflozin ile uzun süreli diyabetik ketoasidoz ve uzun süreli glikozüri gözlemlenmiştir. Diyabetik ketoasidoz, empagliflozinin kesilmesinden sonra plazma yarılanma ömründen beklenenden daha uzun sürebilir (bkz. bölüm 5.2). İnsülin eksikliği gibi empagliflozinden bağımsız faktörler, diyabetik ketoasidozun uzun süreli dönemlerinde rol oynayabilir.

DKA riski daha yüksek olan hastalar arasında, beta hücresi fonksiyon rezervi düşük olan hastalar (örneğin, C-peptid düzeyi düşük tip-2 diyabet hastaları veya latent otoimmün diyabeti olan erişkinler (LADA) veya pankreatit öyküsü olan hastalar), besin alımının kısıtlanmasına veya şiddetli dehidratasyona neden olan durumlarda olan hastalar, insülin dozu azaltılmış hastalar ve akut tıbbi hastalık, cerrahi veya alkol bağımlılığına bağlı olarak insülin gereksinimleri artmış hastalar bulunur. Bu hastalarda, SGLT-2 inhibitörleri dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

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

Empagliflozin/metformin, Tip 1 diyabet hastalarının tedavisi için kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, insülin tedavisine ek olarak 10 mg ve 25 mg empagliflozin ile tedavi edilen Tip I diyabet hastalarında, plaseboya göre DKA'nın ortaya çıkma sıklığının arttığını göstermiştir.

İyotlu kontrast madde uygulanması
İyotlu kontrast ajanların intravasküler uygulanması, metformin birikimi ve laktik asidoz riskinin artması ile sonuçlanabilen kontrast nedenli nefropatiye yol açabilir. Bu nedenle, metformin ile tedavi, görüntüleme işleminden önce veya görüntüleme zamanında kesilmeli ve ancak görüntülemeden en az 48 saat sonra ve sadece böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip stabil bulunması koşuluyla tekrar başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Böbrek yetmezliği
Etki mekanizmasına bağlı olarak, böbrek fonksiyonlarında azalma empagliflozinin glisemik etkililiğinde azalma ile sonuçlanır. Empagliflozin/metformin, eGFR<30 ml/dk/1,73m$^2$ olan hastalarda kontrendikedir ve renal fonksiyonları değiştiren durumların varlığında geçici olarak durdurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi
Böbrek fonksiyonların aşağıdaki şekilde değerlendirmesi önerilir:

- Empagliflozin/metformine başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak, yani en az yılda bir kez (Bkz. Bölüm 4.2).
- Böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkisi olabilecek herhangi bir tıbbi ürüne eş zamanlı başlanmadan önce.

Kardiyak fonksiyon
Kalp yetmezliği olan hastalar, daha yüksek hipoksi ve böbrek yetmezliği riski altındadır. Stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda Empagliflozin/metformin, kardiyak ve renal fonksiyonlarının düzenli aralıklarla izlenmesi yoluyla kullanılabilir. Akut ve stabil olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda Empagliflozin/metformin, içerdiği metformin nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Cerrahi
Metformin, genel, spinal veya epidural anestezi ile yapılacak olan cerrahi müdahale zamanında durdurulmalıdır. Tedaviye, sadece, böbrek fonksiyonları yeniden değerlendirilip stabil bulunduğu takdirde ve ameliyattan veya oral beslenmeye yeniden başlanmasından en az 48 saat sonra başlanabilir.

Hacim deplesyonu riski
SGLT-2 inhibitörlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, terapötik glikozüriye eşlik eden osmotik diürez, kan basıncında orta derecede bir düşmeye yol açabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan, hipotansiyon öyküsü olup antihipertansif ilaç kullanan veya 75 yaş ve üzerindeki hastalar gibi, empagliflozine bağlı kan basıncı düşmesinin bir riske yol açabileceği kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.

Empagliflozin/metformin kullanan hastalarda, sıvı kaybına yol açabilen durumlarda (örneğin, gastrointestinal hastalık), hacim durumunun (örneğin, fizik muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri) ve elektrolitlerin dikkatle izlenmesi önerilir. Empagliflozin/metformin tedavisine, sıvı kaybı düzeltilinceye kadar ara verilmesi

düşünülmelidir.

Yaşlı hastalar
Empagliflozinin idrar glikoz atılımı üzerindeki etkisi, hidrasyon durumunu etkileyebilen osmotik diürez ile ilişkilidir. 75 yaş ve üzeri hastalarda hacim deplesyonu riski artmış olabilir. Bu nedenle, hacim deplesyonuna sebep olabilecek (örneğin, diüretikler, ADE inhibitörleri) ilaçlarla birlikte kullanım durumunda hacim alımına özel dikkat edilmelidir. 85 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır. Bu popülasyonda tedavinin başlatılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.2).

İdrar yolu enfeksiyonları
Pazarlama sonrası dönemde, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, piyelonefrit ve ürosepsis dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8.). Komplike idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye geçici bir süre ara verilmesi düşünülmelidir.

Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)
Empagliflozin dahil olmak üzere SGLT-2 inhibitörü kullanan kadın ve erkek hastalarda, perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni olarak da bilinir) vakaları bildirilmiştir. Bu durum, seyrek ama ciddi ve potansiyel olarak hayati tehlike yaratan bir olaydır ve acil cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisini gerektirir.

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

Alt ekstremite amputasyonları
Başka bir SGLT-2 inhibitörü ile uzun dönemli klinik çalışmalarda alt ekstremite amputasyon (öncelikle ayak parmağı) vakalarında artış gözlenmiştir. Bu durumun sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Tüm diyabet hastalarında olduğu gibi, hastaların rutin olarak koruyucu ayak bakımı ile ilgili bilgilendirilmeleri önemlidir.

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

Kalp yetmezliği
New York Hearth Association (NYHA, New York Kalp Derneği) sınıf I-II ile ilgili deneyim sınırlıdır ve NYHA Sınıf III-IV için klinik çalışmalarda empagliflozin ile bir deneyim yoktur. EMPA-REG OUTCOME çalışması başlangıcında hastaların %10,1'inde kalp yetmezliği raporlanmıştır. Bu hastalarda, kardiyovasküler ölümlerdeki düşüş, genel çalışma popülasyonu ile tutarlıdır.

Hematokrit yükselmesi
Empagliflozin tedavisinde hematokrit artışı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hematokritinde belirgin artış görülen hastalar izlenmeli ve altta yatan hematolojik hastalık açısından

araştırılmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı
Albüminürisi olan veya olmayan kronik böbrek hastası bireylerde (eGFR ≥30 mL/dk/1,73 $m^2$) diyabet tedavisi için empagliflozin ile deneyim mevcuttur. Albüminürisi olan hastalar empagliflozin tedavisinden daha fazla yarar görebilir.

Laboratuvar idrar testlerinin değerlendirilmesi
Etki mekanizmasına bağlı olarak, Empagliflozin/metformin kullanan hastaların idrarlarında glikoz pozitif çıkacaktır.

1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) testiyle etkileşim
SGLT-2 inhibitörleri alan hastalarda glisemik kontrolün değerlendirilmesinde 1,5-AG ölçümleri güvenilir bulunmadığından, glisemik kontrolün 1,5-AG testi ile izlenmesi önerilmez. Glisemik kontrolü izlemek için alternatif yöntemlerin kullanılması önerilir.

Vitamin B12
Metformin, vitamin B12 seviyesini düşürebilir. Metformin dozu yükseldikçe, tedavi süresi uzadıkça ve/veya vitamin B12 eksikliğine neden olduğu bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda vitamin B12 seviyesinin düşme riski artar. Vitamin B12 eksikliği (anemi veya nöropati gibi) şüphesi varsa, vitamin B12 serum seviyesi takip edilmelidir. Vitamin B12 eksikliği bakımından risk faktörleri olan hastalarda periyodik vitamin B12 takibi gerekli olabilir. Metformin tedavisi, tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece devam etmeli ve güncel klinik kılavuzlara uygun olarak vitamin B12 eksikliği için uygun düzeltici tedavi sağlanmalıdır.

Pediatrik popülasyon
DINAMO çalışmasında (bkz. Bölüm 5.1), çocuklarda ve ergenlerde genel güvenlik profili yetişkin hastalarda görülen bilinen güvenlik profiline benzerdi ve büyüme değerlendirmeleri veya 26 haftalık tedaviden sonra cinsel olgunlaşma ile ilgili olarak plasebo ve empagliflozin arasında önemli bir fark yoktu.
Bir yıl süreli kontrollü klinik çalışmalar sırasında metforminin büyüme ve ergenlik üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir ancak bu spesifik noktalara ilişkin uzun vadeli veriler mevcut değildir. Bu nedenle, metformin tedavisi gören çocuklarda, özellikle de ergenlik öncesi çocuklarda metforminin bu parametreler üzerindeki etkisinin dikkatli bir şekilde takip edilmesi önerilmektedir.

*10 ila 12 yaş arasındaki çocuklar*
Metformin çalışmalarında, çocuk ve ergenlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalara 10 ila 12 yaş arası sadece 15 hasta dahil edilmiştir.
DINAMO çalışmasına 157 hasta dahil edilmiştir ve %91'i arka plan tedavisi olarak metformin kullanmaktadır, bu hastaların 25'i 10 ila 12 yaş arasındadır.
Metforminin bu çocuklardaki etkinliği ve güvenliliği daha büyük çocuklar ve ergenlerdeki etkinliği ve güvenliliğinden farklı olmasa da, 10 ila 12 yaş arası çocuklara reçete edilirken özellikle dikkatli olunması önerilmektedir.

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

Sodyum

EPİCLO-MET her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı gönüllülerde, çoklu dozlarda empagliflozin ve metforminin birlikte uygulaması, empagliflozinin ve metforminin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik yapmaz.

Empagliflozin/ Metformin hidroklorür için bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Aşağıdaki ifadeler her bir etkin madde için mevcut olan bilgileri yansıtmaktadır.

Empagliflozin

*Farmakodinamik etkileşimler*

*Diüretikler*
Empagliflozin, tiyazidler ve loop diüretiklerinin diüretik etkisine katkıda bulunabilir, dehidratasyon ve hipotansiyon riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

*İnsülin ve İnsülin salgılanmasını uyarıcı ajanlar*
İnsülin ve sülfonilüre gibi insülin salgılatıcı ilaçlar, hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, empagliflozin ile kombine olarak kullanıldıklarında, hipoglisemi riskini azaltmak için, insülin veya insülin salgılatıcı ilaçların daha düşük dozlarda kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

*Farmakokinetik etkileşimler*

*Diğer ilaçların empagliflozin üzerindeki etkisi*
*In vitro* veriler, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun, üridin 5'-difosfoglukuronoziltransferazlar (UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ve UGT2B7) ile glukuronidasyon olduğunu düşündürmektedir. Empagliflozin, insanlarda geri alım (uptake) taşıyıcıları olan OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3'ün substratıdır, ancak OAT1 ve OCT2'nin substratı değildir. Empagliflozin, P-glikoproteinin (P-gp) ve meme kanseri direnç proteininin (BCRP) bir substratıdır.

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

UGT indüksiyonunun empagliflozin üzerindeki etkisi (örneğin rifampisin veya fenitoin ile indüksiyon) çalışılmamıştır. Empagliflozinin, UGT enzimlerinin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanılması önerilmemektedir. Çünkü, etkililikte potansiyel bir azalma riski söz konusu olabilir. Bu UGT enzimlerinin indükleyicilerinden birisi ile birlikte kullanılması gerekiyorsa, Empagliflozin/ Metformin hidroklorür yanıtını değerlendirmek için glisemik kontrolün takip edilmesi uygun olacaktır.

Bir *in vitro* OAT3 ve OATP1B1/1B3 taşıyıcı inhibitörü olan gemfibrozil ile yürütülen bir etkileşim çalışması, iki ilacın birlikte alınmasını takiben, empagliflozin $C_{maks}$ değerinin %15, EAA değerinin ise % 59 arttığını göstermiştir. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Rifampisinle birlikte alınması ile OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının inhibisyonu, empagliflozin $C_{maks}$ değerlerinde %75, EAA değerlerinde %35 artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Tek başına veya bir P-gp inhibitörü olan verapamil ile birlikte kullanılması halinde empagliflozin maruziyeti benzerdir. Bu durum, P-gp inhibisyonunun empagliflozin üstünde klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Etkileşim çalışmaları, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, varfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid ve hidroklorotiyazid ile eş zamanlı olarak uygulanmasının empagliflozinin farmakokinetiğini etkilemediğini düşündürmektedir.

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

*In vitro* çalışmalara göre, empagliflozin, CYP450 izoformlarını inhibe etmez, inaktive etmez veya indüklemez. Empagliflozin, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 veya UGT2B7'yi inhibe etmez. Bu nedenle, empagliflozin ile bu enzimlerin substratlarının birlikte uygulanması halinde majör CYP450 veya UGT izoformlarının rol oynadığı ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmez.

Empagliflozin, terapötik dozlarda P-gp'i inhibe etmez. *In vitro* çalışmalara göre, empagliflozinin P-gp substratı olan etkin maddelerle etkileşime yol açması beklenmez.

Bir P-gp substratı olan digoksin ile empagliflozinin eş zamanlı kullanımı, digoksinin EAA değerinde % 6 ve $C_{maks}$ değerinde % 14 oranında artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Empagliflozin, *in vitro* olarak, klinik olarak ilgili plazma konsantrasyonlarında, OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 gibi insan geri alım taşıyıcılarını inhibe etmez ve bu nedenle bu geri alım inhibitörlerinin substratları ile ilaç-ilaç etkileşimi beklenmez.

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

<u>Metformin</u>

*<u>Önerilmeyen eş zamanlı kullanımlar</u>*

*Alkol*

Alkol intoksikasyonu, özellikle açlık, malnütrisyon veya karaciğer yetmezliği durumlarında, yüksek laktik asidoz riski ile ilişkilidir.

*Organik katyonik taşıyıcılar (OKT)*
Metformin OKT 1 ve OKT 2 taşıyıcılarının substratıdır. Metforminin aşağıdakilerle birlikte kullanımı halinde;

- OKT 1 inhibitörleri (örneğin verapamil) metformin etkililiğini azaltabilir.
- OKT 1 indükleyicileri (örneğin rifampisin) gastrointestinal emilimi ve metformin etkililiğini arttırabilir.
- OKT 2 intibitörleri (örneğin, simetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) metforminin renal eliminasyonunu azaltarak, plazma konsatrasyonunun yükselmesine neden olabilir.
- OKT 1 ve OKT 2 inhibitörleri (örneğin, krizotinib, olaparib) metforminin etkililiğini ve renal eliminasyonunu değiştirebilir.

Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, metforminin plazma konsantrasyonunu arttırabileceği için, bu ilaçlarla birlikte metformin uygulandığında dikkatli olunması tavsiye edilir. Gerekli durumlarda, OKT inhibitörleri/indükleyicileri metforminin etkililiğini değiştirebileceği için, metformin dozunun ayarlanması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

*İyotlu kontrast ajanlar*
Metformin ile tedavi, görüntüleme işlemi öncesinde veya sırasında kesilmeli ve en az 48 saat sonra ve sadece böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilerek stabil olduğunun anlaşılması koşuluyla tekrar başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

*Kullanımı dikkat gerektiren kombinasyonlar*
Bazı tıbbi ürünler, renal fonksiyonları ters yönde etkileyerek laktik asidoz riskini arttırabilir [Örneğin, seçici siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri de dahil NSAI ilaçlar, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve diüretikler (özellikle loop diüretikleri)]. Bu tip ilaçlar metformin ile kombine olarak kullanılmaya başlandığında veya kullanılırken böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi gereklidir.

Glukokortikoidler (sistemik ve lokal yollarla verilen), beta-2 agonistler ve diüretiklerin intrinsik hiperglisemik etkileri vardır. Hastalar bilgilendirilmeli ve özellikle bu tip ilaçlarla tedaviye başlandığı dönemlerde, kan şekeri izlemi daha sık yapılmalıdır. Gerekiyorsa, diğer ilaçla tedavi sırasında ve bu tedavinin kesilmesi halinde, antihiperglisemik ilacın dozu ayarlanmalıdır.

*İnsülin ve insülin salgılatıcılar*
İnsülin ve sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcılar, hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, metforminle kombine olarak kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için, insülin veya insülin salgılatıcı ilaçların dozlarının düşürülmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**
Empagliflozin/ Metformin hidroklorür ile bu popülasyona yönelik bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Empagliflozin/ Metformin hidroklorür ile bu popülasyona yönelik bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Empagliflozin/ Metformin hidroklorür ile geriyatrik popülasyona yönelik bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**
Gebelik Kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
Hasta gebe kalmayı planladığında ve gebelik süresince, diyabetin bu ilaç ile tedavi edilmemesi önerilir. Ancak, fetüste, anormal kan glikoz düzeylerinin neden olabileceği malformasyon riskini azaltmak için, kan glikoz düzeylerinin mümkün olduğu kadar normale yakın kalmasını sağlamak üzere insülin kullanılır.

Empagliflozin/ Metformin hidroklorür tedavisi sırasında uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanılabilir. Empagliflozinin ve metforminin oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir klinik etkisi olmadığı düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

**Gebelik dönemi**
Gebe kadınlarda bu ilacın veya empagliflozinin kullanımı ile ilgili veri yoktur.
Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmaları, geç gebelik döneminde empagliflozinin plasentaya çok sınırlı bir oranda geçtiğini göstermiş, ancak erken embriyonik gelişim dönemi ile ilgili direkt veya indirekt zararlı etkiler oluşturduğunu göstermemiştir.

Bununla birlikte, hayvan çalışmaları, postnatal gelişim üzerinde advers etkiler ortaya çıktığını göstermiştir. Sınırlı miktarda veri, metforminin hamile kadınlarda kullanımının, konjenital malformasyon riskinde bir artışla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Empagliflozin ve metformin kombinasyonu veya metforminin tek başına verilmesiyle yapılan hayvan çalışmaları, sadece metforminin daha yüksek dozlarında üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hasta gebe kalmayı planlıyorsa ve gebelik süresince diyabetin bu ilaçla tedavi edilmemesi, bunun yerine kan şekeri düzeylerinin mümkün olduğunca normale yakın tutulması için insülin kullanılması önerilir; bu, anormal kan şekeri düzeylerine bağlı fetüste malformasyon riskini azaltır.

Empagliflozin/ Metformin hidroklorür gerekli olmadıkça, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

**Laktasyon dönemi**
Metformin insan sütüne geçer. Bu ilaçla tedavi olan annelerin emzirdiği yeni

doğanlar/infantlarda herhangi bir etki gösterilmemiştir. İnsanlarda, empagliflozinin süte geçişi ile ilgili bir veri yoktur. Mevcut hayvan verileri, empagliflozin ve metforminin süte geçtiğini göstermiştir. Yenidoğan/infantlar için bir risk göz ardı edilemez.

Bu ilaç, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Empagliflozin/ Metformin hidroklorür veya empagliflozin için, insan fertilitesi üzerine etkileri konusunda bir çalışma yapılmamıştır. Empagliflozin ve metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, fertilite üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Empagliflozin/ Metformin hidroklorür, araç ve makine kullanımını minör düzeyde etkiler. Hasta, araç ve makine kullanımı sırasında, özellikle de empagliflozin/ metformin hidroklorür ile birlikte bir sülfonilüre ve/veya insülin alıyorsa, ortaya çıkabilecek hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri alması konusunda uyarılmalıdır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar, insülin ve/veya sülfonilüre ile kombinasyonunda hipoglisemi ve gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı ve iştah kaybı) olmuştur. Klinik çalışmalarda, her bir bileşenin yan etkileri ile karşılaştırıldığında, metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin ile ek bir yan etki tanımlanmamıştır.

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi
Advers reaksiyonlar mutlak sıklığa göre listelenmiştir. Sıklık tanımları şu şekildedir:
Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Plasebo kontrollü çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonlar (MedDRA)

| Sistem organ sınıfı | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan | Seyrek | Çok seyrek |
|---|---|---|---|---|---|
| **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar** | | Vajinal moniliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar [1,2]<br>İdrar yolu enfeksiyonu (piyelonefrit ve ürosepsis dahil) [1, 2] | | Perineumda nekrotizan fasit (Fournier gangreni)[a] | |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | Hipoglisemi (sülfonilüre ile birlikte kullanıldığında)[1] | Susama hissi[2]<br>Vitamin B12 düşüklüğü/ eksikliği[3,a] | | Diabetik Ketoasidoz[a] | Laktik asidoz[3], |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | | Tat alma bozuklukları[3] | | | |
| **Vasküler hastalıkları** | | | Hacim deplesyonu [1,2,d] | | |
| **Gastrointestinal hastalıklar** | Gastrointestinal semptomlar[3,4] | Kabızlık | | | |
| **Hepato-bilier hastalıklar** | | | | | Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler [3]<br>Hepatit[3] |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | | Prürit (jeneralize) [2,3]<br>Döküntü | Ürtiker<br>Anjiyoödem | | Eritem[3] |
| **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları** | | Ürinasyon artışı[1,2] | Dizüri [2] | | Tübülo-interstisyel nefrit |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Araştırmalar** | | Serum lipidleri artışı[2,b] | Kan kreatinin düzeyinde yükselme/ Glomerüler filtrasyon[1] hızında azalma HCT artışı [2,c,] | | |

[1] Ek bilgi için aşağıdaki alt bölümlere bakınız

[2] Empagliflozin monoterapisinde tanımlanmış advers reaksiyonlar

[3] Metformin monoterapisinde tanımlanmış advers reaksiyonlar

[4] Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal semptomlar, en sık olarak, tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve vakaların çoğunda kendiliğinden kaybolur.

[a] Bkz. Bölüm 4.4.

[b] Başlangıca göre ortalama artış yüzdeleri, empagliflozin 10 mg ve 25 mg'a karşı plasebo için sırası ile şu şekildedir: Total kolesterol: % 5 ve % 5,2'ye karşı % 3,7, HDL-kolesterol: % 4,6 ve % 2,7'ye karşı % -0,5; LDL- kolesterol % 9,1 ve % 8,7'ye karşı % 7,8; trigliseritler: % 5,4 ve % 10,8'a karşı % 12,1.

[c] Hematokritte başlangıca göre ortalama değişlikler, plaseboda %0 iken, empagliflozin 10 mg ve 25 mg'da sırası ile % 3,6 ve % 4'tür. EMPA-REG OUTCOME çalışmasında tedavinin durdurulmasından sonraki 30 günlük takip döneminden sonra hematokrit değerleri, başlangıçtaki değerlerine dönmüştür.

[d] Kalp yetmezliği olan hastalarda (hastaların yarısında tip 2 diabetes mellitus vardı) yapılan empagliflozin çalışmalarının havuzlanmış verileri, hacim kaybı sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir ("çok yaygın": Empagliflozin için %11,4 ve plasebo için %9,7).

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

*Hipoglisemi*

İlişkili çalışmalarda hipogliseminin sıklığı arka plandaki tedaviye bağlanmıştır ve hipoglisemi sıklığı, metformine eklenen empagliflozin ve plasebo için, linagliptin + metformine ekleme tedavisi olarak ve daha önce ilaçla tedavi görmemiş hastalarda empagliflozin + metformin kombinasyonu ile empagliflozin ve metformini ayrı ayrı ürünler halinde alan hastalar karşılaştırıldığında ve standart tedaviye ek olarak alan hastalarla karşılaştırıldığında, benzerdir. Hipoglisemi sıklığında artış, empagliflozinin, "metformin + bir sülfonilüre" tedavisine eklenmesiyle (empagliflozin 10 mg: % 16,1, empagliflozin 25 mg % 11,5, plasebo % 8,4) veya "metformin + insülin" tedavisine eklenerek uygulanmasıyla (empagliflozin 10 mg % 31,3, empagliflozin 25 mg % 36,2, plasebo % 34,7) gözlenmiştir.

*Majör hipoglisemi (yardım gerektiren olaylar)*

Majör hipoglisemik olay yaşayan hastaların genel olarak sıklığı düşüktür (<% 1) ve metformine eklenen empagliflozin ve plasebo gruplarında ve daha önce ilaçla tedavi görmemiş hastalarda empagliflozin ve metformin kombinasyonu için, empagliflozin ve metformini ayrı ayrı ürünler halinde alan hastalarla ve standart tedaviye ek olarak alan hastalarla karşılaştırıldığında, benzerdir. Majör hipoglisemik olaylar, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg ve plasebonun metformin ve insüline ekleme olarak uygulanması ile tedavi edilen hastalarda, sırasıyla, % 0,5, % 0 ve % 0,5 oranında görülmüştür. Metformin ve bir sülfonilüre kombinasyonu ile ve linagliptin ve metformine ekleme tedavisi olarak kullanıldığında, hiçbir

hastada majör hipoglisemik olay görülmemiştir.

*İdrar yolu enfeksiyonu*
İdrar yolu enfeksiyonu advers olaylarının genel sıklığı, metformin ile tedavi edilen hastalardan empagliflozin 10 mg (% 8,8) kullananlarda, empagliflozin 25 mg (% 6,6) veya plasebo (% 7,8) kullanan hastalara göre daha yüksektir. Plasebo ile benzer şekilde, idrar yolu enfeksiyonu, kronik veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda empagliflozinle daha sık olarak bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarının yoğunluğu (hafif/orta/şiddetli) plasebo ile benzerdir. Kadın hastalarda idrar yolu enfeksiyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında, empagliflozin 10 mg ile daha sık bildirilmiştir, ancak bu durum, empagliflozin 25 mg için geçerli değildir. Erkek hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığı düşüktür ve tedavi grupları arasında dengelidir.

*Vajinal moniliyazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar*
Metformin ile tedavi edilen ve birlikte empagliflozin 10 mg (% 4) ve empagliflozin 25 mg (% 3,9) alan hastalarda, vajinal monoliyazis, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar, birlikte plasebo alanlara göre (% 1,3) daha sık bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, kadın hastalarda, empagliflozin ile, plaseboya göre, daha sık bildirilmiştir. Sıklıktaki farklılıklar erkek hastalarda daha az belirgindir. Genital sistem enfeksiyonları hafif veya orta dereceli yoğunlukta olmuştur; hiçbiri şiddetli yoğunlukta bulunmamıştır.

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

*Ürinasyon artışı*
Etki mekanizmasından beklendiği şekilde, metformin ile tedavi edilen hastalarda, ürinasyon artışı (pollaküri, poliüri, noktüri dahil olmak üzere ‘tercih edilen terim’lerle değerlendirilmiştir), metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin 10 mg (%3) ve empagliflozin 25 mg (%2,9) kullanan hastalarda, metformine eklenen plaseboya (%1,4) göre daha sık gözlenmiştir. Ürinasyon artışı, çoğunlukla, hafif ve orta şiddettedir. Bildirilmiş noktüri sıklığı plasebo ve empagliflozin arasında karşılaştırılabilir oranlardadır (<%1).

*Hacim deplesyonu*
Metformin ile tedavi edilirken empagliflozin alan hastalarda, hacim deplesyonunun (önceden tanımlanmış terimler olan, kan basıncında (ambulatuvar) düşme, sistolik kan basıncında düşme, dehidratasyon, hipotansiyon, hipovolemi, ortostatik hipotansiyon ve senkop dahil) genel sıklığı düşük bulunmuştur: Empagliflozin 10 mg için %0,6, empagliflozin 25 mg için %0,3 ve plasebo için %0,1. Empagliflozinin idrarla glikoz atılımı üzerindeki etkisi, osmotik diürez ile ilişkilidir. Bu durum, 75 yaş ve üzerindeki hastalarda hidrasyon durumunu etkileyebilir. 75 yaş ve üzeri hastalarda, hacim deplesyonu olayları, metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin 25 mg alan bir tek hastada bildirilmiştir.

*Kan kreatinin düzeyinde yükselme/glomerüler filtrasyon hızında azalma*
Kan kreatinin düzeyinde yükselme ve glomerüler filtrasyon hızında azalma görülen hastaların genel sıklığı, metformine ekleme tedavisi olarak kullanılan empagliflozin ve plasebo arasında benzerdir (kan kreatinin düzeyinde yükselme: Empagliflozin 10 mg için %0,5, empagliflozin 25 mg için %0,1, plasebo için %0,4; glomerüler filtrasyon hızında azalma: Empagliflozin 10 mg için %0,1, empagliflozin 25 mg için %0, plasebo için %0,2).

Metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin kullanan hastalarda başlangıçta görülen kreatinin düzeyinde artma ve tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızında başlangıçtaki azalma, tedavinin devamı sırasında genellikle geçicidir veya tedavinin sonlanmasından sonra geri dönüşümlüdür.

Yukarıdakilerle tutarlı olarak, EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda, eGFR değerlerinde başlangıçta azalma (ortalama: 3 ml/dk/1,73 $m^2$) gözlenmiştir. Daha sonra ise, devam eden tedavi sırasında eGFR değerleri korunmuştur. Tedavinin kesilmesinden sonra ortalama eGFR, başlangıç değerlerine dönmüştür. Bu durum, bu renal fonksiyon değişikliklerinde akut hemodinamik değişikliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Pediatrik popülasyon
DINAMO çalışmasında 10 yaş ve üzeri tip 2 diyabetli 157 çocuk tedavi edilmiş ve 52 hasta empagliflozin, 52 hasta linagliptin ve 53 hasta plasebo almıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Plasebo kontrollü faz sırasında, en sık görülen advers ilaç reaksiyonu hipoglisemi olmuştur (empagliflozin 10 mg ve 25 mg, havuzlanmış: %23,1, plasebo: %9,4). Bu olayların hiçbiri ciddi veya müdahale gerektirecek düzeyde olmamıştır.

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

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

**4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Semptomlar

Empagliflozin
Kontrollü klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde 800 mg doza kadar (önerilen en yüksek günlük dozun 32 katına eşdeğer) tek doz Empaglifozin ve tip 2 diyabet hastalarında 100 mg doza kadar çoklu dozlarda Empaglifozin (önerilen en yüksek günlük dozun 4 katına eşdeğer) ile herhangi bir toksisite gözlenmemiştir. Empagliflozin, idrarla glikoz atılımını arttırarak idrar hacminde artışa yol açmıştır. İdrar hacminde gözlenen artış doz bağımlı değildir ve klinik önemi yoktur. İnsanlarda 800 mg'ın üstündeki dozlarda bir deneyim yoktur.

Metformin
Metformin ile 85 g doza kadar hipoglisemi görülmemiştir, ancak bu durumlarda laktik asidoz ortaya çıkmıştır. Metforminin yüksek dozlarına bağlı doz aşımları veya eşlik eden riskler, laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz tıbbi olarak acil bir durumdur ve hastanede tedavi edilmesi gerekir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Tedavi
Doz aşımı halinde, tedavi hastanın klinik durumuna uygun olarak başlatılmalıdır. Laktat ve metformini uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyalizdir. Empagliflozinin hemodiyaliz ile

uzaklaştırılması konusu çalışılmamıştır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, kan glikozunu düşürücü oral ilaçların kombinasyonu
ATC kodu : A10BD20

Etki mekanizması

Empagliflozin/Metformin hidroklorür, tip 2 diyabet hastalarında glisemik kontrolün iyileştirilmesi için etki gösteren ve birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik ilacın kombinasyonudur: Empagliflozin, sodyum-glikoz ko-taşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitörüdür, metformin hidroklorür ise, biguanid sınıfının bir üyesidir.

*Empagliflozin*
Empagliflozin, geri dönüşümlü, yüksek ölçüde potent ($IC_{50}$ 1,3 nmol) ve selektif bir SGLT-2 kompetitif inhibitörüdür. Empagliflozin, periferik dokulara glikoz taşınması için önemli olan diğer glikoz taşıyıcılarını inhibe etmez ve SGLT-2 için SGLT-1 (bağırsakta glikoz absorpsiyonundan sorumlu majör taşıyıcı) ile karşılaştırıldığında 5.000 kat daha selektiftir. SGLT-2 böbreklerde yüksek oranda eksprese edilir, buna karşılık diğer dokularda ekspresyonu ya yoktur ya da çok düşüktür. SGLT-2, asıl taşıyıcı olarak, glikozun glomerüler filtrattan tekrar dolaşıma absorpsiyonundan sorumludur. Tip 2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda daha yüksek miktarlarda glikoz süzülür ve yeniden absorbe edilir.

Empagliflozin, Tip 2 diyabetli hastalarda renal glikozun tekrar absorbsiyonunu azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böbreklerden bu gluküretik mekanizma ile uzaklaştırılan glikoz miktarı, kan glikozu konsantrasyonuna ve glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Tip 2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda SGLT-2 inhibisyonu, idrarla aşırı glikoz atılımına neden olur. Ek olarak, empagliflozin kullanımına başlanması, sodyum atılımını arttırır ve bu durum da osmotik diürez ve intravasküler hacmin azalması ile sonuçlanır.

Tip 2 diyabet hastalarında idrarla glikoz atılımı, empagliflozinin ilk dozunu takiben hemen artar ve 24 saatlik doz aralıkları boyunca devam eder. İdrarla glikoz atılımındaki artış 4 haftalık tedavi döneminin sonunda sağlanır ve empagliflozin 25 mg ile ortalama yaklaşık 78 g/gündür. İdrarla glikoz atılımının artması, tip 2 diyabet hastalarında plazma glikoz düzeylerinin hızla azalmasına yol açar.

Empagliflozin, hem açlık ve hem de tokluk plazma glikoz düzeylerinde iyileşme yapar. Empagliflozinin etki mekanizması, beta hücre fonksiyonundan ve insülin yolağından bağımsızdır ve bu durum hipoglisemi riskinin düşük olmasına katkıda bulunur. Homeostaz Model Değerlendirmesi-β (HOMA-β) dahil, beta hücre fonksiyonunun yerini tutucu (surrogate) göstergelerde iyileşme kaydedilmiştir. Ek olarak, idrarla glikoz atılımı kalori kaybını tetikler, vücutta yağ kaybı ve vücut ağırlığında düşme ile ilişkilidir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, hafif diürez ile birliktedir ve bu durum kan basıncının sürekli ve orta derecedeki düşmesine katkıda bulunabilir. Empagliflozin ile gözlemlenen glikozüri, natriürez ve osmotik diürez, kardiyovasküler sonlanımların iyileşmesine katkıda bulunabilir.

*Metformin*
Metformin, antihiperglisemik etkileri olan bir biguaniddir. Hem bazal hem de postprandiyal plazma glikoz düzeylerini düşürür. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bu nedenle hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin 3 mekanizma aracılığı ile etki gösterebilir:
- Glikoneojenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini azaltır
- Kaslarda, insülin duyarlılığını arttırarak periferik glikoz alımını ve kullanımını arttırır
- İntestinal glikoz absorpsiyonunu geciktirir

Metformin, glikojen sentazı etkileyerek intraselüler glikojen sentezini stimüle eder. Metformin, bugüne kadar bilinen tüm membran glikoz taşıyıcılarının (GLUT) taşıma kapasitesini arttırır.

İnsanlarda, metforminin, glisemi üstündeki etkilerinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu durum, kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: Metformin total kolesterolü, LDL kolesterolü ve trigliserit düzeylerini düşürür.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin düşürülmesi Tip 2 diyabet tedavisinin ayrılmaz parçasıdır.

Glisemik etkililik ve kardiyovasküler sonuçlar, Tip 2 diyabeti olan toplam 10.366 hasta, 9 çift kör, plasebo veya aktif kontrollü klinik çalışmada, en az 24 hafta süre ile tedavi edilmiştir. 2.950 hasta metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin 10 mg ve 3.701 hasta da metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin 25 mg kullanmıştır. Bu hastalardan 266'sı metformin + insülin tedavisine ekleme tedavisi olarak empagliflozin 10 mg ve 264'ü empagliflozin 25 mg almıştır.

Metforminle kombine empagliflozin tedavisi, diğer antidiyabetik ilaçlarla (pioglitazon, sülfonilüre, DPP-4 inhibitörleri ve insülin) birlikte veya bu ilaçlar kullanılmadan, HbA1c'de, açlık plazma glikozunda, vücut ağırlığında, sistolik ve diyastolik kan basıncında klinik olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Empagliflozin 25 mg uygulanması, HbA1c düzeyinin %7'nin altına inmesi hedefine ulaşan hastaların oranında daha büyük bir artışla sonuçlanmış ve empagliflozin 10 mg ve plasebo uygulamalarına göre daha az hasta glisemik kurtarmaya ihtiyaç duymuştur. 75 yaşında ve daha yaşlı hastalarda, empagliflozin tedavisi ile HbA1c düzeyinde sayısal olarak daha düşük düşmeler gözlenmiştir. Başlangıç HbA1c düzeylerinin daha yüksek olması, HbA1c düzeylerinde daha fazla düşme ile ilişkilidir. Ek olarak, empagliflozinin standart tedaviye eklenmesi, belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı ve Tip 2 diyabeti olan hastalarda, kardiyovasküler mortaliteyi azaltmıştır.

*Metformine, sülfonilüreye, pioglitazona ekleme tedavisi olarak empagliflozin*
Metformin, metformin ve bir sülfonilüre veya pioglitazon ve metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin uygulanması, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA1c düzeylerinde ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) azalmalarla sonuçlanmıştır (Tablo 3). Ayrıca, açlık plazma glikozunda, sistolik ve diyastolik kan basıncında da plaseboyla karşılaştırıldığında, klinik olarak anlamlı düşmelerle sonuçlanmıştır.

Bu çalışmaların çift kör, plasebo kontrollü uzatmalarında, HbA1c, vücut ağırlığı ve kan basıncındaki

düşme, 76. haftaya kadar devam etmiştir.

Tablo 3: 24 hafta süreli plasebo kontrollü çalışmaların etkililik sonuçları

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -1,76* (-2,25, -1,28) | -1,99* (-2,48, -1,5) |
| N | 225 | 225 | 216 |
| **Sistolik kan basıncı (mmHg)[2]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 128,8 | 128,7 | 129,3 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -1,4 | -4,1 | -3,5 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 95 GA) | | -2,7 (-4,6, -0,8) | -2,1 (-4, -0,2) |
| **Pioglitazon + metformine ekleme tedavisi[b]** | | | |
| | **Plasebo** | **Empagliflozin** | |
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 124 | 125 | 127 |
| **HbA1c (%)** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 8,15 | 8,07 | 8,1 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -0,11 | -0,55 | -0,7 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -0,45* (-0,69, -0,21) | -0,6* (-0,83, -0,36) |
| N | 118 | 116 | 123 |
| **Başlangıç HbA1c düzeyi ≥% 7 olan ve HbA1c düzeyi <% 7 hedefine ulaşan hastalar (%)[2]** | 8,5 | 22,4 | 28,5 |
| N | 124 | 125 | 127 |
| **Vücut ağırlığı (kg)** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 79,45 | 79,44 | 80,98 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | 0,4 | -1,74 | -1,59 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -2,14* (-2,93, -1,35) | -2* (-2,78, -1,21) |
| N | 124 | 125 | 127 |
| **Sistolik kan basıncı (mmHg)[2,3]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 125,5 | 126,3 | 126,3 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | 0,8 | -3,5 | -3,3 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 95 GA) | | -4,2** (-6,94, -1,53) | -4,1** (-6,76, -1,37) |

[a] Glisemik kurtarma tedavisi öncesinde, ileri taşınan son gözlem (İTSG) kullanılarak yapılan analizin tam seti (TAS)
[b] Arka planda ek olarak metformin kullanmakta olan hastalar için alt grup analizleri (TAS, İTSG)
[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] Sıralı doğrulama testi prosedürünün bir parçası olarak istatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir
[3] ileri taşınan son gözlem, antihipertansif kurtarmanın sansürlenmesinden sonraki değerler
* p değeri<0,0001
** p değeri <0,01
GA: Güven aralığı

*Daha önce ilaç tedavisi görmemiş hastalarda empagliflozinin metformin ile kombinasyonu*
Daha önce ilaç tedavisi görmemiş hastalarda empagliflozinin etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere, 24 haftalık faktöriyel tasarımlı bir klinik çalışma yürütülmüştür. Empagliflozin ve metformin kombinasyonu (günde 2 kez verilen 5 mg ve 500 mg; 5 mg ve 1000 mg; 12,5 mg ve 500 mg; 12,5 mg ve 1000 mg), HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak

anlamlı iyileşme (Tablo 4), açlık plazma glikoz değerinde daha fazla azalma (her bir bileşenle karşılaştırıldığında) ve vücut ağırlığında daha fazla düşme sağlamıştır (metformine göre).

Tablo 4: Empagliflozinin metforminle kombinasyonunu bireysel bileşenlerle karşılaştıran 24. haftadaki etkililik sonuçları[a]

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

Met= Metformin; empa= Empagliflozin

[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

[a] Analizler, gözlenen vakalar yaklaşımı kullanılarak tam analiz setinde gerçekleştirilmiştir (TAS)

[b] Metforminle birlikte verildiğinde, günde 2 eşit bölünmüş doz uygulanmıştır

[c] Günde 2 eşit bölünmüş doz uygulanmıştır

[*] HbA1c için p≤0,0062

GA: Güven aralığı

*Metformin ve linagliptin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda empagliflozin*

Metformin ve linagliptin 5 mg ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, empagliflozinin gerek 10 mg ve gerekse 25 mg dozları ile tedavi, HbA1c değerleri ve vücut ağırlığında plaseboya göre, istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0001) düşüşler sağlamıştır (Tablo 5). Ayrıca, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glikozu, sistolik ve diyastolik kan basıncında da klinik olarak önemli azalmalar ortaya çıkmıştır.

Tablo 5: Metformin ve linagliptin 5 mg ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda plasebo kontrollü çalışmanın 24 haftalık etkililik sonuçları

| **Metformin ve linagliptin 5 mg tedavisine ekleme** | | | |
|---|---|---|---|
| | **Plasebo[5]** | **Empagliflozin[6]** | |
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 106 | 109 | 110 |
| **HbA1c (%)[3]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 7,96 | 7,97 | 7,97 |
| Başlangıçtan değişiklik[1] | 0,14 | -0,65 | -0,56 |
| Plaseboya göre farklılık (%95 GA) | | -0,79* (-1,02, -0,55) | -0,7* (-0,93, -0,46) |
| N | 100 | 100 | 107 |
| **Başlangıçta HbA1c ≥7% olan ve HbA1c <7%** | 17 | 37 | 32,7 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **değerini sağlayan hastalar (%)[2]** | | | |
| N | 106 | 109 | 110 |
| **Vücut ağırlığı (kg)[3]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 82,3 | 88,4 | 84,4 |
| Başlangıçtan değişiklik[1] | -0,3 | -3,1 | -2,5 |
| Plaseboya göre farklılık (%95 GA) | | -2,8* (-3,5, -2,1) | -2,2* (-2,9, -1,5) |
| N | 106 | 109 | 110 |
| **SBP (mmHg)[4]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 130,1 | 130,4 | 131 |
| Başlangıçtan değişiklik[1] | -1,7 | -3 | -4,3 |
| Plaseboya göre farklılık (%95 GA) | | -1,3 (-4,2, 1,7) | -2,6 (-5,5, 0,4) |

[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] İstatistiksel anlamlılık açısından değerlendirilmemiştir. İkincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün parçası değildir.
[3] TAS (OC) MMRM modeli, başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, vizit, tedavi ve vizit etkileşmesi ile tedaviyi kapsamıştır. Ağırlık için başlangıç ağırlığı dahil edilmiştir.
[4] MMRM modeli, lineer kovaryatlar olarak başlangıç SKB (sistolik kan basıncı) ve başlangıç HbA1c değerlerini, başlangıç eGFR değerlerini, coğrafi bölgeyi, tedaviyi, viziti ve sabit etkiler olarak tedavi etkileşmesine göre viziti kapsamıştır.
[5] Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, metfomine ek olarak plasebo + linagliptin 5 almıştır.
[6] Empagliflozin 10 mg veya 25 mg gruplarına randomize edilen hastalar, metformine ek olarak Empagliflozin 10 mg veya 25 mg ve linagliptin 5 mg almıştır.
* p-değeri <0,0001 GA: Güven aralığı

Başlangıç HbA1c değerleri ≥ % 8,5 olan önceden tanımlanmış bir hasta alt grubunda, başlangıç HbA1c değerlerindeki 24. haftadaki düşme, plasebo ile kıyaslandığında, empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg ile %-1,3 olmuştur (p<0,0001).

*Metformine eklenen empagliflozin tedavisi ile glimepirid tedavisinin karşılaştırılması-Empagliflozin 24 aylık veri*

Tek başına metformin ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda, empagliflozin 25 mg'ın etkililik ve güvenliliğini glimepirid ile (günde 4 mg'a kadar) karşılaştıran bir çalışmada, günlük empagliflozin tedavisi, glimepiride göre, HbA1c düzeyinde üstün şekilde azalma ile sonuçlanmış (Tablo 6) ve açlık plazma glikozu değerlerinde klinik olarak anlamlı bir düşme sağlamıştır. Günlük empagliflozin tedavisi, glimepirid ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığında, sistolik ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamış ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük oranda hasta hipoglisemik olay yaşamıştır (empagliflozin için % 2,5, glimepirid için % 24,2, p<0,0001).

Tablo 6: Metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin ve glimepiridi karşılaştıran aktif kontrollü bir çalışmada 104. hafta etkililik sonuçları[a]

| | **Empagliflozin 25 mg** | **Glimepirid[b]** |
|---|---|---|
| N | 765 | 780 |
| **HbA1c (%)** | | |
| Başlangıç (ortalama) | 7,92 | 7,92 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -0,66 | -0,55 |
| Glimepiride göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | -0,11* (-0,2, -0,01) | |

| | | |
|---|---|---|
| N | 690 | 715 |
| **Başlangıç HbA1c düzeyi ≥% 7 olan ve HbA1c düzeyi <% 7 hedefine ulaşan hastalar (%)[2]** | 33,6 | 30,9 |
| N | 765 | 780 |
| **Vücut ağırlığı (kg)** | | |
| Başlangıç (ortalama) | 82,52 | 83,03 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -3,12 | 1,34 |
| Glimepiride göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | -4,46** (-4,87,-4,05) | |
| N | 765 | 780 |
| **Sistolik kan basıncı (mmHg)[3]** | | |
| Başlangıç (ortalama) | 133,4 | 133,5 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -3,1 | 2,5 |
| Glimepiride göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | -5,6** (-7, -4,2) | |

[a] Glisemik kurtarma tedavisi öncesinde, ileri taşınan son gözlem (İTSG) kullanılarak yapılan analizin tam seti (TAS)
[b] 4 mg doza kadar glimepirid

[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] Sıralı doğrulama testi prosedürünün bir parçası olarak istatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir
[3] İleri taşınan son gözlem, antihipertansif kurtarmanın sansürlenmesinden sonraki değerler
* ”Daha aşağı olmama” için p değeri<0,0001; üstünlük için p değeri=0,0153
** p değeri<0,0001
GA: Güven aralığı

*İnsülin tedavisine ekleme*
*Çoklu günlük insülin tedavisine ekleme tedavisi olarak empagliflozin*
Metforminle birlikte uygulanan çoklu günlük insüline eklenen empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği, 52 hafta süreli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki ilk 18 hafta ve son 12 hafta boyunca insülin dozu stabil tutulmuş, ancak,19-40 haftaları arasında preprandiyal glikoz düzeyleri <100 mg/dL [5,5 mmol/L] ve postprandiyal glikoz düzeyleri <140 mg/dL [7,8 mmol/L] olacak şekilde ayarlanmıştır.

18. haftada, empagliflozin, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (Tablo 7).

52. haftada empagliflozin ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında, HbA1c düzeyinde ve insülin kullanımında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamış ve vücut ağırlığını düşürmüştür.

Tablo 7: Plasebo kontrollü bir çalışmada metforminle birlikte uygulanan çoklu günlük dozlarda insüline eklenen empagliflozin tedavisi için 18. ve 52. haftalardaki etkililik sonuçları

| | **Plasebo** | **Empagliflozin** | |
|---|---|---|---|
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 135 | 128 | 137 |
| **18. haftada HbA1c (%)[a]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 8,29 | 8,42 | 8,29 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -0,58 | -0,99 | -1,03 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -0,41* (-0,61, -0,21) | -0,45* (-0,65, -0,25) |
| N | 86 | 84 | 87 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **52. haftada HbA1c (%)[b]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 8,26 | 8,43 | 8,38 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -0,86 | -1,23 | -1,31 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -0,37** (-0,67, -0,08) | -0,45* (-0,74, -0,16) |
| N | 84 | 84 | 87 |
| **Başlangıç HbA1c düzeyi ≥% 7 olan ve 52. haftada HbA1c düzeyi <% 7 hedefine ulaşan hastalar (%)[b,2]** | 27,4 | 41,7 | 48,3 |
| N | 86 | 83 | 86 |
| **52. haftada insülin dozu (IU/gün)[b,3]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 91,01 | 91,77 | 90,22 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | 12,84 | 0,22 | -2,25 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (%97,5 GA) | | -12,61** (-21,43,-3,8) | -15,09** (-23,79,-6,4) |
| N | 86 | 84 | 87 |
| **52. haftada vücut ağırlığı (kg)[b]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 97,78 | 98,86 | 94,93 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | 0,42 | -2,47 | -1,94 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -2,89* (-4,29, -1,49) | -2,37* (-3,75, -0,98) |

[a] Ek metformin arkaplan tedavisi uygulanan hastalar için alt grup analizleri (TAS, İTSG)
[b] Ek metformin arkaplan tedavisi uygulanan hastalar için alt grup analizleri (PPS-tamamlayıcılar, İTSG)
[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama
[2] Sıralı doğrulama testi prosedürünün bir kısmı olarak istatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir
[3] 19-40 haftalar: Önceden tanımlanmış hedef glikoz düzeylerini (açlık <100 mg/dL (5,5 mmol/L), tokluk <140 mg/dL (7,8 mmol/L) sağlayacak insülin doz ayarlaması, hedefe yönelik tedavi rejimi
*p değeri ≤ 0,0005
** p değeri < 0,005
GA: Güven aralığı

*Bazal insüline ekleme tedavisi olarak empagliflozin*
Metforminle uygulanan bazal insülin tedavisine eklenen empagliflozin tedavisinin etkililiği ve güvenliliği, 78 hafta süreli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. İlk 18 hafta süresince insülin dozu stabil tutulmuş, ancak, takip eden 60 hafta boyunca açlık plazma glikoz düzeyi <110 mg/dL olarak sağlanacak şekilde ayarlanmıştır.

Empagliflozin, 18. haftada, HbA1c düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, empagliflozin ile tedavi edilen ve başlangıç HbA1c düzeyi ≥% 7 olan hastaların daha büyük bir oranı <% 7 HbA1c hedefine ulaşmıştır (Tablo 8).

78. haftada, empagliflozinin HbA1c düzeyini düşürücü ve insülin kullanımını azaltıcı etkisi sürmüştür. Ayrıca, empagliflozin, açlık plazma glikozu, vücut ağırlığı ve kan basıncında da düşme oluşturmuştur.

Tablo 8: Plasebo kontrollü bir çalışmanın 18 ve 78. haftasında metforminle uygulanan bazal insülin tedavisine eklenen empagliflozin tedavisinin etkililik sonuçları[a]

| | Plasebo | Empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg |
|---|---|---|---|
| N | 96 | 107 | 99 |
| **18. haftada HbA1c (%)** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 8,02 | 8,21 | 8,35 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -0,09 | -0,62 | -0,72 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | 0,54* (-0,77, -0,3) | -0,63* (-0,88, -0,39) |
| N | 89 | 105 | 94 |
| **78. haftada HbA1c (%)** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 8,03 | 8,24 | 8,29 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | -0,08 | -0,42 | -0,71 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -0,34**(-0,64, -0,05) | -0,63* (-0,93, -0,33) |
| N | 89 | 105 | 94 |
| **78. haftada bazal insülin dozu (IU/gün)** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 49,61 | 47,25 | 49,37 |
| Başlangıca göre değişiklik[1] | 4,14 | -2,07 | -0,28 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 97,5 GA) | | -6,21**(-11,81, -0,61) | -4,42 (-10,18, -1,34) |

[a] Ek metformin arka plan uygulanmakta olan hastalar için tam analiz seti alt grup analizi - Glisemik kurtarma tedavisinden önce ileri taşınan son gözlem (İTSG) kullanılarak tamamlayanlar

[1] Başlangıç değeri için uyarlanmış ortalama

*p değeri<0,0001

** p değeri ≤0,025

*Metformine ekleme tedavisi olarak empagliflozin ve linagliptin*

Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda yürütülen bir çift-kör çalışmada, metformine eklenen empagliflozinin her iki dozu + linagliptin tedavisi, HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı (p<0,0001) düşme (başlangıca göre değişiklik: empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg için % -1,08, empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg için % -1,19, linagliptin 5 mg için % -0,7) sağlamıştır. Linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında, her iki empagliflozin dozu + linagliptin 5 mg, açlık plazma glikozunda ve kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır. Her iki doz da, vücut ağırlığında kg ve % değişiklik olarak belirtilen, istatistiksel olarak anlamlı, benzer düşmeler göstermiştir. Linagliptin 5 mg ile kıyaslandığında, başlangıç HbA1c düzeyi ≥% 7 olan ve empagliflozin + linagliptin ile tedavi edilen hastaların daha büyük bir oranı <% 7 HbA1c hedefine ulaşmıştır. HbA1c düzeyinde klinik olarak anlamlı düşmeler, 52 hafta boyunca devam etmiştir.

*Metformine ekleme tedavisi olarak günde bir kez empagliflozin uygulamasına karşı günde iki kez empagliflozin uygulaması*

Metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda, ekleme tedavisi olarak günde iki kez uygulanan empagliflozine karşı günde bir kez empagliflozin uygulamasının (günlük 10 mg ve 25 mg dozları) etkililiği ve güvenliliği, 16 hafta süreli bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. 16 hafta süreli tedaviden sonra, plaseboyla karşılaştırıldığında, tüm empagliflozin tedavileri HbA1c düzeylerinde başlangıca göre anlamlı düşmeler (toplam ortalama % 7,8) sağlamıştır. Metformin arka plan tedavisine eklenen empagliflozinin günde bir kez doz rejimine karşı, günde iki kez doz rejimi HbA1c düzeylerinde

karşılaştırılabilir düşmelere yol açmıştır. HbA1c düzeylerindeki tedavi farklılığı, başlangıçtan 16. haftaya kadar; günde iki kez empagliflozin 5 mg dozuna karşı günde bir kez 10 mg dozu için % -0,02 (% 95 GA -0,16, 0,13) ve günde iki kez empagliflozin 12,5 mg dozuna karşı günde bir kez 25 mg dozu için de %-0,11 (% 95 GA -0,26, 0,03) olmuştur.

*Kardiyovasküler sonuçlar*
Çift kör, plasebo kontrollü EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, tip 2 diyabeti ve belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, standart tedaviye ek olarak empagliflozin 10 mg ve 25 mg havuzlanmış dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Toplam 7.020 hasta tedavi edilmiş (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, plasebo: 2.333) ve medyan 3,1 yıl süreyle takip edilmiştir. Ortalama yaş 63, ortalama HbA1c % 8,1'dir ve hastaların % 71,5'i erkektir. Başlangıçta, hastaların % 74'ü metformin, % 48'i insulin, % 43'ü bir sülfonilüre ile tedavi edilmekteydi. Hastaların yaklaşık yarısında (% 52,2) eGFR 60-90 mL/dk/1,73 $m^2$, % 17,8'inde 45-60 mL/dk/1,73 $m^2$, % 7,7'sinde 30-45 mL/dk/1,73 $m^2$ idi.

12. haftada başlangıç düzeyi ile kıyaslandığında HbA1c'de uyarlanmış ortalama (SE) iyileşme plasebo grubunda % 0,11 (0,02), empagliflozin 10 ve 25 mg gruplarında sırasıyla % 0,65 (0,02) ve % 0,71 (0,02) olarak gözlemlenmiştir. İlk 12 haftadan sonra glisemik kontrol araştırılan tedaviden bağımsız olarak optimize edilmiştir. Bu nedenle 94. haftada etki azalarak, uyarlanmış ortalama (SE) HbA1c değerindeki iyileşme, plasebo grubunda % 0,08 (0,02); empagliflozin 10 ve 25 mg gruplarında, sırasıyla, % 0,5 (0,02) ve % 0,55 (0,02) olarak saptanmıştır.

Empagliflozin, primer kombine sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmenin önlenmesinde, plaseboya göre üstün bulunmuştur. Tedavi etkisi, kardiyovasküler ölümde anlamlı bir azalma ile sağlanmış, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmede anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Kardiyovasküler ölümdeki azalma empagliflozin 10 mg ve empagliflozin 25 mg için karşılaştırılabilir bulunmuştur (Şekil 1) ve genel sağ kalım süresindeki iyileşme ile de doğrulanmıştır (Tablo 9). EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozinin kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmede primer birleşik sonlanım noktası üzerindeki etkisi, glisemik kontrolden veya renal fonksiyonundan (eGFR) büyük ölçüde bağımsız olmuştur ve genel olarak 30 mL/dk/1,73$m^2$ eGFR değerine kadar inen eGFR kategorileri arasında tutarlı olmuştur.

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

Tablo 9: Primer kompozit sonlanım noktası için tedavi etkisi, bileşenleri ve mortalite[a]

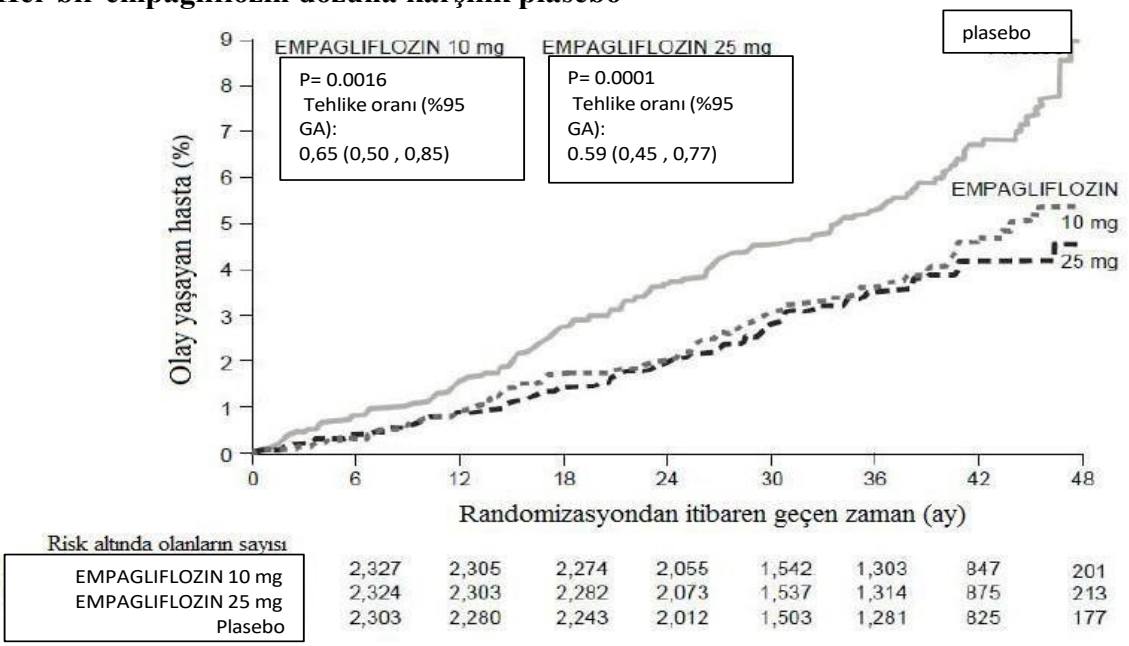
| | **Plasebo** | **Empagliflozin[b]** |
|---|---|---|
| N | 2.333 | 4.687 |
| **İlk KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme olayına kadar geçen süre N(%)** | 282 (12,1) | 490 (10,5) |
| Tehlike oranı, plaseboya karşı (% 95,02 GA) | | 0,86 (0,74, 0,99) |
| Üstünlük için p değeri | | 0,0382 |
| **KV ölüm N (%)** | 137 (5,9) | 172 (3,7) |
| Tehlike oranı, plaseboya karşı (% 95 GA) | | 0,62 (0,49, 0,77) |

| | | |
|---|---|---|
| p değeri | | <0,0001 |
| **Fatal olmayan MI N (%)** | 121 (5,2) | 213 (4,5) |
| Tehlike oranı, plaseboya karşı (% 95 GA) | | 0,87 (0,7, 1,09) |
| p değeri | | 0,2189 |
| **Fatal olmayan inme N (%)** | 60 (2,6) | 150 (3,2) |
| Tehlike oranı, plaseboya karşı (% 95 GA) | | 1,24 (0,92, 1,67) |
| p değeri | | 0,1638 |
| **Tüm nedenlere bağlı mortalite N (%)** | 194 (8,3) | 269 (5,7) |
| Tehlike oranı, plaseboya karşı (% 95 GA) | | 0,68 (0,57, 0,82) |
| p değeri | | <0,0001 |
| **KV olmayan mortalite N (%)** | 57 (2,4) | 97 (2,1) |
| Tehlike oranı, plaseboya karşı (% 95 GA) | | 0,84 (0,6, 1,16) |

KV: Kardiyovasküler, MI: Miyokard enfarktüsü
[a] Tedavi edilmiş set, yani çalışma ilacından en az 1 doz almış olan hastalar
[b] Empagliflozin 10 mg ve 25 mg'ın havuzlanmış dozları
*Çalışmadan elde edilen veriler bir ara analize dahil edildiğinden, anlamlılık için 0,0498'den düşük bir p değerine karşılık gelen bir iki yanlı % 95,02 güven aralığı uygulanmıştır.

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

**Her bir empagliflozin dozuna karşılık plasebo**




*Hastanede yatmayı gerektiren kalp yetmezliği*
EMPA-REG OUTCOME çalışmasında, empagliflozin, plaseboya kıyaslandığında, hastanede yatmayı gerektiren kalp yetmezliği riskini azaltmıştır (empagliflozin % 2,7; plasebo % 4,1; Tehlike Oranı 0,65, % 95 GA 0,5, 0,85).

*Nefropati*
UEMPA-REG OUTCOME çalışmasında, ilk nefropati olayına kadar geçen süre açısından, empagliflozine (% 12,7) karşı plasebo (% 18,8) için Tehlike Oranı, 0,61 (% 95 GA 0,53, 0,7) bulunmuştur.

Buna ek olarak, empagliflozin, başlangıçta makro-albuminürisi bulunan hastalarda, plaseboya (% 28,8), kıyasla, daha yüksek (Tehlike Oranı % 1,82, % 95 GA 1,4, 2,37) uzun süreli normo-albuminüri veya mikroalbuminüri (% 49,7) görülmüştür.

*2 saatlik postprandiyal glikoz*
Metformin veya metformin + sülfonilüre tedavisine eklenen empagliflozin ile yapılan tedavi, 24. haftadaki 2 saatlik postprandiyal glikoz değerinde (yemek tolerans testi) klinik olarak anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır (metformine ekleme tedavisi, plasebo: +5,9 mg/dl, empagliflozin 10mg: -46mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl; metformin + sülfonilüreye ekleme tedavisi, plasebo: -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: - 35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

*Başlangıç HbA1c düzeyleri ≥% 9 olan hastalar*
Başlangıç HbA1c düzeyleri ≥% 9 olan hastaların önceden tanımlanmış analizinde, metformine eklenen empagliflozin 10 mg veya 25 mg, 24. haftada HbA1c düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalarla sonuçlanmıştır (başlangıca göre uyarlanmış ortalama değişiklik, empagliflozin 25 mg için: % -1,49, empagliflozin 10 mg için: % -1,4 ve plasebo için: % -0,44).

*Vücut ağırlığı*
4 plasebo kontrollü çalışmanın önceden tanımlanmış havuz analizinde, empagliflozin tedavisi (hastaların % 68'i arka plan tedavisi olarak metformin almaktaydı) 24. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında, vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanmış (empagliflozin 10 mg için -2,04 kg, empagliflozin 25 mg için -2,26 kg ve plasebo için -0,24 kg) ve bu etki 52 haftaya kadar sürmüştür (empagliflozin 10 mg için -1,96 kg, empagliflozin 25 mg için -2,25 kg ve plasebo için -0,16 kg).

*Kan basıncı*
Tip 2 diyabetli ve yüksek kan basıncına sahip, farklı antidiyabetik ve 2 taneye kadar antihipertansif tedavi almakta olan hastalarda yürütülen, 12 hafta süreli bir çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, empagliflozinin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Günde bir kez empagliflozin tedavisi, HbA1c düzeylerinde ve 24 saatlik ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında (ambulatuvar kan basıncı izlemi ile tayin edilmiştir) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmelerle sonuçlanmıştır (Tablo 10). Empagliflozin tedavisi oturma pozisyonundaki sistolik ve diyastolik kan basıncında düşme sağlamıştır.

Tablo 10: Tip 2 diyabeti olan ve kan basıncı kontrol edilemeyen hastalarda empagliflozinin 12 hafta süreli, plasebo kontrollü bir çalışmadaki etkililik sonuçları[a]

| | **Plasebo** | **Empagliflozin** | |
|---|---|---|---|
| | | **10 mg** | **25 mg** |
| N | 271 | 276 | 276 |
| **12. haftada HbA1c (%)[1]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 7,9 | 7,87 | 7,92 |
| Başlangıca göre değişiklik[2] | 0,03 | -0,59 | -0,62 |
| Plaseboya göre farklılık[1] (% 95 GA) | | -0,62* (-0,72, -0,52) | -0,65* (-0,75, -0,55) |
| **12. haftada 24 saatlik sistolik kan basıncı[3]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 131,72 | 131,34 | 131,18 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Başlangıca göre değişiklik[4] | 0,48 | -2,95 | -3,68 |
| Plaseboya göre farklılık[4] (% 95 GA) | | -3,44* (-4,78, -2,09) | -4,16* (-5,5, -2,83) |
| **12. haftada 24 saatlik diyastolik kan basıncı[3]** | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 75,16 | 75,13 | 74,64 |
| Başlangıca göre değişiklik[5] | 0,32 | -1,04 | -1,4 |
| Plaseboya göre farklılık[5] (% 95 GA) | | -1,36** (-2,15,-0,56) | -1,72* (-2,51, -0,93) |

[a] Tam analiz seti
[1] İleri taşınan son gözlem, antidiyabetik kurtarmanın sansürlenmesinden sonraki değerler
[2] Başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısı için uyarlanmış ortalama
[3] İleri taşınan son gözlem, antidiyabetik kurtarma tedavisi aldıktan sonra veya sansürlenen antihipertansif kurtarma tedavisinin değiştirilmesinden sonra
[4] Başlangıç sistolik kan basıncı, başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısına göre uyarlanmış ortalama
[5] Başlangıç diyastolik kan basıncı, başlangıç HbA1c, başlangıç eGFR, coğrafi bölge ve antihipertansif ilaç sayısına göre uyarlanmış ortalama
* p değeri<0,0001
** p değeri < 0,001
GA: Güven aralığı

4 plasebo kontrollü çalışmanın önceden belirlenmiş, havuzlanmış analizinde, 24. haftada, plasebo (-0,5 mmHg) ile karşılaştırıldığında, empagliflozin tedavisi (hastaların % 68'i arka planda metformin tedavisi almaktadır), sistolik (empagliflozin 10 mg için -3,9 mmHg, empagliflozin 25 mg için -4,3 mmHg) ve diyastolik kan basıncını (empagliflozin 10 mg için -1,8 mmHg, empagliflozin 25 mg için -2 mmHg) düşürmüştür, bu etki 52. haftaya kadar sürmüştür.

*Metformin*
Prospektif randomize (UKPDS) çalışma, tip 2 diyabette sıkı kan glikozu kontrolünün uzun dönemdeki yararlarını ortaya koymuştur. Fazla kilolu olan ve tek başına diyetle başarısız olduktan sonra metformin ile tedavi edilen kişilerde elde edilen sonuçların analizleri şunları göstermiştir:

- Diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon açısından mutlak riskte anlamlı bir azalma, metformin grubunda 29,8 olay/1.000 hasta yılı iken, tek başına diyet grubunda 43,3 olay/1.000 hasta yılı, (p=0,0023) ve sülfonilüre ile insülin monoterapisi gruplarının kombinasyonu ile 40,1 olay/1.000 hasta yılı; (p=0,0034),
- Diyabetle ilişkili herhangi bir mortalite açısından mutlak riskte anlamlı bir azalma: metformin 7,5 olay/1.000 hasta yılı, tek başına diyet 12,7 olay/1.000 hasta yılı, p=0,017
- Genel mortalite açısından mutlak riskte anlamlı bir azalma: Metformin 13,5 olay/1.000 hasta yılı iken, tek başına diyet ile: 20,6 olay/1.000 hasta yılı, (p=0,011) ve sülfonilüre ile insülin monoterapi gruplarının kombinasyonu ile 18,9 olay/1.000 hasta yılı, (p=0,021),
- Miyokard enfarktüsü açısından mutlak riskte anlamlı bir azalma: Metformin 11 olay/1.000 hasta yılı, tek başına diyet: 18 olay/1.000 hasta yılı, (p=0,01).

*Pediyatrik popülasyon*
Günde bir kez empagliflozin (10 mg, 25 mg'a kadar olası doz artışıyla) ve linagliptin'in (5 mg)

klinik etkinliği ve güvenliği, 26 hafta boyunca, 52 haftaya kadar güvenlik uzatma süresi ile tip 2 diabetes mellituslu 10 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda ve ergenlerde plasebo kontrollü bir çalışmada (DINAMO) incelenmiştir. Diyet ve egzersize ek olarak kullanılan arka plan tedavileri arasında metformin (%51), metformin ve insülin kombinasyonu (%40,1), insülin (%3,2) veya hiçbiri (%5,7) yer almıştır.
26. haftada empagliflozin (N=52) ve plasebo (N=53) arasındaki HbA1c'deki %-0,84'lük ayarlanmış ortalama değişiklik klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak kayda değerdi (%95 CI -1,50, -0,19; p=0,0116). Buna ek olarak, empagliflozin ile plaseboya kıyasla tedavi FPG'de -35,2 mg/dL (%95 GA -58,6, -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25, -0,65)] klinik olarak anlamlı ayarlanmış ortalama değişiklikle sonuçlanmıştır. Bunlar metformin alt grubunda (N=48 empagliflozin, N=47 plasebo) HbA1c için -0,76% (95% CI -1,45%, -0,08%) ve FPG için -38,28 mg/dL (95% CI: -60,47 ila -16,10) olmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Empagliflozin/Metformin hidroklorür
Sağlıklı kişilerde yapılan biyoeşdeğerlik çalışmalarının sonuçları empagliflozin/metformin hidroklorür 5 mg/850 mg, 5 mg/1.000 mg, 12,5 mg/850 mg ve 12,5 mg/1.000 mg kombine tabletlerin, ayrı ayrı tabletler şeklinde alınan empagliflozin ve metforminin karşılık gelen dozlarda eş zamanlı uygulanması ile biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Empagliflozin/metformin 12,5 mg/1.000 mg dozunun tokluk koşullarında uygulanması, açlık koşulları ile karşılaştırıldığında, empagliflozinin EAA değerinde % 9 ve $C_{maks}$ değerinde % 28 azalma oluşturmuştur. Açlık koşullarıyla karşılaştırıldığında, metformin için, EAA değeri % 12 ve $C_{maks}$ değeri % 26 azalmıştır. Yiyeceklerin empagliflozin ve metformin üzerindeki gözlenen etkisi, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Bununla birlikte, metformin yiyeceklerle birlikte önerildiği için, empagliflozin/ metformin hidroklorür de yiyeceklerle birlikte önerilmiştir.

İzleyen ifadeler empagliflozin/metformin hidroklorür formülündeki her bir aktif maddenin farmakokinetik özelliklerini yansıtır.

**Genel özellikler**

Empagliflozin

Emilim:
Empagliflozinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabetli hastalarda ayrıntılı olarak incelenmiştir. Empagliflozin, oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma zamanı, dozun verilmesinden sonra, medyan $t_{maks}$ 1,5 saattir. Sonrasında, hızlı bir dağılım fazı ile plazma konsantrasyonları bifazik tarzda azalır, terminal faz görece olarak yavaştır. Kararlı durum ortalama plazma EAA ve $C_{maks}$ değerleri, günde bir kez empagliflozin 10 mg için sırası ile 1.870 nmol.sa/L ve 259 nmol/L ve günde bir kez empagliflozin 25 mg için 4.740 nmol.sa/L ve 687 nmol/L'dir. Sistemik empagliflozin maruziyeti dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Empagliflozinin tek doz ve kararlı durum farmakokinetik parametreleri zamana göre lineer farmakokinetiği düşündürecek şekilde benzerdir. Sağlıklı gönüllülerle tip 2 diyabeti olan hastalar arasında, empagliflozinin farmakokinetiği açısından, klinik olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Günde iki kez 5 mg ve günde bir kez 10 mg empagliflozinin farmakokinetiği, sağlıklı

gönüllülerde karşılaştırılmıştır. Empagliflozinin 24 saat boyunca genel maruziyeti ($EAA_{ss}$), günde iki kez 5 mg ve günde bir kez 10 mg empagliflozin uygulamaları arasında benzerdir. Beklendiği gibi, günde iki kez 5 mg uygulama, günde bir kez 10 mg empagliflozin uygulaması ile karşılaştırıldığında, daha düşük bir $C_{maks}$ ve daha yüksek bir çukur plazma empagliflozin konsantrasyonu ($C_{min}$) ile sonuçlanmıştır.

Empagliflozin 25 mg'ın yüksek oranda yağlı ve yüksek kalorili bir yemekten sonra verilmesi maruziyette hafif bir azalma ile sonuçlanmıştır: Açlık koşulları ile karşılaştırıldığında, EAA yaklaşık %16 ve $C_{maks}$ yaklaşık % 37 oranında azalmıştır. Yiyeceklerin empagliflozin farmakokinetiğine gözlenen etkisi, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir ve empagliflozin yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak kullanılabilir. Empagliflozin/metformin kombine tabletler de yüksek oranda yağlı ve yüksek kalorili bir yemekle birlikte verildiğinde benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Dağılım:
Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, dağılımın görünür kararlı durum hacmi 73,8 L olarak tahmin edilmiştir. Oral [$^{14}$C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, eritrosit partitisyonu yaklaşık % 37 ve plazma proteinlerine bağlanma oranı % 86 olmuştur.

Biyotransformasyon:
İnsan plazmasında empagliflozinin, ilaçla ilişkili toplam materyalin en az %10'u şeklinde tanımlanan herhangi bir majör metaboliti tespit edilmemiştir ve en fazla bulunan metabolitler, üç glukuronid konjügatıdır (2-, 3- ve 6-O-glukuronid). *In vitro* çalışmalar, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun, üridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferazlar olan UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ve UGT1A9 ile glukuronidasyon olduğunu düşündürmüştür.

Eliminasyon:
Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, empagliflozinin görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrünün 12,4 saat ve görünür oral klirensin 10,6 L/sa olduğu tahmin edilmiştir. Empagliflozinin oral klirensi için kişiler-arası ve rezidüel değişkenlikler, sırası ile % 39,1 ve % 35,8'dir. Günde bir doz uygulama ile, empagliflozinin kararlı durum plazma konsantrasyonuna 5. dozda ulaşılır. Yarılanma ömrü ile tutarlı şekilde, kararlı durumda plazma EAA açısından % 22'e kadar birikim görülür. Oral [$^{14}$C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, ilaçla ilgili radyoaktivitenin yaklaşık % 96'sı feçesle (% 41) veya idrarla (% 54) elimine edilir. Feçese geçen ilaçla ilgili radyoaktivitenin büyük kısmı ve idrara geçen ilaçla ilgili radyoaktivitenin yaklaşık yarısı değişmemiş ana ilaçtır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum
Empagliflozin doğrusal farmakokinetik profil gösterir. Metformin doğrusal olmayan farmakokinetik profil gösterir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek Yetmezliği:
Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30-<90 mL/dk) ve böbrek yetmezliği/son dönem böbrek yetmezliği hastalığı olan hastalarda, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, empagliflozinin EAA değerleri, sırası ile, yaklaşık olarak % 18, % 20, % 66 ve % 48 artmıştır. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, orta derecede

böbrek yetmezliği olan hastalarla, böbrek yetmezliği/son dönem böbrek yetmezliği hastalığı olan hastalarda benzerdir. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kabaca % 20 oranında daha yüksektir. Popülasyon farmakokinetik analizleri, empagliflozinin görünür oral klirensinin, düşen kreatinin klirensi ile birlikte düştüğünü ve bunun sonucu olarak ilaç maruziyetinin arttığını göstermiştir.

Karaciğer Yetmezliği:
Child-Pugh sınıflandırmasına göre hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, empagliflozinin EAA değerleri, sırası ile, yaklaşık % 23, % 47 ve % 75 ve $C_{maks}$ değerleri, sırası ile, yaklaşık % 4, % 23 ve % 48 oranında artmıştır.

Vücut kitle indeksi:
Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, vücut kitle indeksinin empagliflozinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Bu analizde, vücut kitle indeksi 25 kg/$m^2$ olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, vücut kitle indeksleri 30, 35 ve 45 kg/$m^2$ olan gönüllülerde, EAA sırası ile % 5,82, % 10,4 ve % 17,3 oranında daha düşük tahmin edilmiştir.

Cinsiyet:
Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, cinsiyetin empagliflozin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Irk:
Popülasyon farmakokinetik analizlerinde EAA, vücut kitle indeksi 25 kg/$m^2$ olan Asyalılarda, vücut kitle indeksi 25 kg/$m^2$ olan Asyalı olmayanlara göre, % 13,5 oranında daha yüksek tahmin edilmiştir.

Geriyatrik popülasyon:
Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, yaşın empagliflozinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik bir Faz I çalışması empagliflozinin (5mg, 10mg ve 25mg) Tip 2 diabetes mellitusu olan çocuklar ve adölesanlardaki (≥10 - <18 yaş) farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini incelemiştir. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar erişkin gönüllülerde bulunan yanıtlarla tutarlıdır.

Bir pediatrik Faz 3 çalışmasında, tip 2 diabetes mellituslu 10 ila 17 yaş arası çocuklarda ve ergenlerde 25 mg'a olası bir doz artışı ile 10 mg empagliflozinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği (başlangıçtan itibaren HbA1c değişimi) incelenmiştir. Gözlemlenen maruziyet-cevap ilişkisi genel olarak yetişkinlerde, çocuklarda ve ergenlerde karşılaştırılabilir olmuştur. Empagliflozinin oral yoldan uygulanması, yetişkin hastalarda gözlenen aralıkta bir maruziyetle sonuçlandı.
Gözlemlenen geometrik ortalama vadi konsantrasyonları ve uygulamadan 1,5 saat sonraki kararlı durumda geometrik ortalama konsantrasyonları, günde bir kez 10 mg empagliflozin ile 26,6 nmol/L ve 308 nmol/L ve günde bir kez 25 mg empagliflozin ile 67,0 nmol/L ve 525 nmol/L olmuştur.

Metformin

Emilim
Metforminin oral doz uygulamasından sonra, $t_{maks}$ değerine 2,5 saatte ulaşılır. 500 mg veya 850 mg metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık % 50-60'tır. Oral bir dozdan sonra, feçeste elde edilen absorbe edilmemiş fraksiyonun oranı % 20-30'dur. Oral uygulama sonrasında metforminin absorbsiyonu tam değildir ve doyurulabilir. Metformin absorbsiyonunun farmakokinetiğinin non-lineer olduğu varsayılır. Önerilen metformin dozlarında ve dozlama programında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saat içinde ulaşılır ve genellikle 1 mikrogram/ml'den düşüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, metforminin maksimum plazma düzeyleri ($C_{maks}$), maksimum dozlarda bile, 5 mikrogram/ml'yi aşmamıştır.

Yiyecekler, metformin absorbsiyonunun miktarını azaltır ve hafif oranda geciktirir. 850 mg metformin HCl uygulanmasından sonra, % 40 oranında daha düşük pik plazma konsantrasyonu, EAA'da % 25 azalma ve pik plazma konsantrasyonuna kadar geçen zamanda 35 dakikalık bir uzama gözlenmiştir. Bu azalmaların klinik anlamı bilinmemektedir.

Dağılım
Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir oranlardadır. Metformin eritrositlere partisyon gösterir. Kan piki plazma pikinden daha düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda oluşur. Büyük olasılıkla eritrositler ikincil bir dağılım kompartmanını temsil eder. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 L arasındadır.

Biyotransformasyon
Metformin değişmeden idrarla atılır. İnsanlarda metaboliti tanımlanmamıştır.

Eliminasyon
Metforminin renal klirensi >400 ml/dk'dır, metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile elimine edildiğini gösterir. Oral dozu takiben, görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Renal fonksiyonlar bozulduğu zaman, renal klirensi kreatinin oranında azalır ve dolayısı ile eliminasyon yarılanma ömrü uzar ve bu da metforminin plazma düzeylerinde artışa yol açar.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**
Pediyatrik popülasyon:
Tek doz çalışması: Metformin hidroklorür 500 mg tek dozundan sonra, pediyatrik hastalarda, erişkin sağlıklı gönüllülerde gözlenen farmakokinetik profilin benzeri görülmüştür.

Çoklu doz çalışması: Pediyatrik hastalarda 7 gün süre ile, günde iki kez 500 mg tekrarlı doz uygulanmasından sonra, diyabetik erişkinlerde 14 gün süre ile günde iki kez 500 mg tekrarlı doz uygulaması ile karşılaştırıldığında, pik plazma konsantrasyonu ($C_{maks}$) ve sistemik maruziyet ($EAA_{0-t}$), sırası ile, yaklaşık olarak % 33 ve % 40 oranında düşmüştür. Doz, bireysel glisemik kontrole göre ayarlandığında bu durumun klinik önemi sınırlıdır.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Empagliflozin ve metformin

Genel toksisite çalışmaları, empagliflozin ve metformin kombinasyonu ile sıçanlarda, 13 haftaya kadar süreyle yapılmış ve tek başına empagliflozin ve metformin için belirlenmiş olanlara ek hiçbir hedef organ saptanmamıştır. Renal fizyoloji, elektrolit dengesi ve asit/baz durumu üzerine etkiler gibi bazı cevaplar kombinasyon tedavisi ile artmıştır. Ancak, sadece hipokloremi, empagliflozin ve metforminin önerilen maksimum dozlarıyla oluşan klinik EAA maruziyetinin, sırasıyla, yaklaşık 9 ve 3 katı maruziyette advers olarak kabul edilmiştir.

Gebe sıçanlarda yapılan bir embriyofetal gelişim çalışması, birlikte kullanılan empagliflozin ve metformine bağlanabilecek herhangi bir teratojenik etkiyi göstermemiştir. Bu çalışmadaki maruziyet düzeyleri, empagliflozinin en yüksek dozu için geçerli klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 14 katı ve metforminin 2000 mg dozu için geçerli klinik EAA maruziyetinin 4 katıdır.

Empagliflozin
Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite, fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler, insanlara özgü bir tehlikeyi göstermemiştir.

Kemirgenlerde ve köpeklerde yapılan uzun dönem toksisite çalışmalarında, empagliflozinin klinik dozunun 10 katı ve daha üstündeki dozlarda toksisite belirtileri gözlenmiştir. Toksisitenin büyük kısmı, idrarla glikoz kaybı ve elektrolit dengesizlikleriyle ilişkili sekonder farmakoloji ile tutarlıdır ve şunları da içerir: Vücut ağırlığında ve vücut yağında azalma, yiyecek tüketiminin artması, diyare, dehidratasyon, serum glikozunda düşme, protein metabolizması ve glikoneojenezin arttığını gösteren diğer serum parametrelerinde artışlar, poliüri ve glikozüri gibi idrarla ilgili değişikler, böbrekler ile bazı yumuşak ve vasküler dokuların mineralizasyonu dahil mikroskopik değişiklikler. Bazı türlerde böbreklerde gözlenen abartılı farmakolojik etkilerin mikroskobik kanıtları arasında tübüler dilatasyon ve tübüler ve pelvik mineralizasyon bulunur ve empagliflozinin klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 4 katı maruziyet düzeylerinde ve 25 mg dozla ortaya çıkmıştır.

Empagliflozin genotoksik değildir.

2 yıl süreli bir karsinojenite çalışmasında empagliflozin, dişi sıçanlarda, en yüksek doz olan 700 mg/kg/gün dozlara kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Bu doz, empagliflozinin maksimum klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 72 katına karşılık gelmektedir. Erkek sıçanlarda, en yüksek dozda, mezenterik lenf düğümlerinin selim vasküler proliferatif lezyonları (hemanjiyomlar) gözlenmiştir. Ancak empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 26 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozlarında böyle bir etki gözlenmemiştir. Testislerdeki interstisyel hücre tümörleri, sıçanlarda, 300 mg/kg/gün ve daha üstündeki dozlarda daha yüksek insidanslarda gözlenmiştir, ancak, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 18 katına karşılık gelen 100 mg/kg/gün dozlarında görülmemiştir. Her iki tümör tipi de sıçanlarda yaygındır ve insanlarla ilişkili olması beklenmez.

Dişi farelerde, empagliflozin, maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 62 katına karşılık gelen 1.000 mg/kg/gün dozlara kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Empagliflozin, erkek farelerde 1.000 mg/kg/gün dozda renal tümörleri indüklemiştir, ancak empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 11 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozda bu etki gözlenmemiştir. Bu tümörlerin oluşum mekanizması, erkek farede böbrek patolojisine bağlı doğal predispozisyonuna ve metabolik yolağa bağlıdır ve insanlardaki durumu yansıtmaz. Erkek fare böbrek tümörlerinin insanlarla ilişkili olmadığı düşünülmüştür.

İnsanlarda terapötik dozlardan sonra meydana gelen maruziyet miktarına uygun maruziyetlerde, empagliflozinin fertilite veya erken embriyonik gelişim üzerinde advers bir etki ortaya çıkmamıştır. Organogenezis sırasında uygulanan empagliflozin teratojenik değildir. Empagliflozin sıçanlarda, sadece maternal toksik dozlarda, kaburga kemiklerinde eğriliğe ve tavşanlarda embriyofetal kayıplarda artışa neden olmuştur.

Sıçanlarda, prenatal ve postnatal toksisite çalışmalarında, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 4 katına karşılık gelen maternal maruziyetlerde, yavruların kilo almasında azalma gözlenmiştir. Empagliflozinin maksimum klinik maruziyetine eşdeğer olan sistemik maruziyetlerde böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi belli değildir.

Genç sıçanlarda yürütülen bir toksisite çalışmasında, empagliflozin doğumdan sonraki 21. günden 90. güne kadar uygulandığında, advers olmayan, minimal-hafif renal tübüler ve pelvik dilatasyon, sadece 100 mg/kg/gün dozda (maksimum klinik doz olan 25 mg'ın yaklaşık 11 katı) görülmüştür. Bu bulgular, 13 haftalık ilaç uygulanmayan kendine gelme periyodundan sonra yok olmuştur.

Metformin
Konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesi çalışmalarında elde edilen preklinik veriler, insanlara özel bir tehlikeyi göstermemiştir. Wistar Hannover sıçanlarına verilen, 500 mg/kg/gün doz seviyelerinde (bu doz metforminin insanlar için önerilen maksimum metformin dozunun 7 katına tekabül eder) metformin ile, iskelet malformasyonlarının sayısında artışla ortaya çıkan teratojenite gözlenmiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Hidroksipropil selüloz LF
Kolloidal silikon dioksit
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Hipromelloz
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Sarı demir oksit (E172)

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

60 film kaplı tablet içeren, karton kutu içinde opak PVC/ PVDC-Al. Folyo blisteri ile piyasaya verilir.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli / İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI**
2026/104

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 30.03.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**