SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Mempoglyn 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Mempoglyn 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Mempoglyn 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 850 mg metforminklorida.

Mempoglyn 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg empagliflozina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

filmom obložena tableta (tableta)

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Svijetložuta, ovalna (20 mm duljine i 10 mm širine), bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom G1 na jednoj strani tablete.

Mempoglyn 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Smeđežuta, ovalna (21 mm duljine i 10 mm širine), bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom G3 na jednoj strani tablete.

Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Sivkasto-ružičasta, ovalna (20 mm duljine i 10 mm širine), bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom G2 na jednoj strani tablete.

Mempoglyn 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Smećkasto-ljubičasta, ovalna (21 mm duljine i 10 mm širine), bikonveksna, filmom obložena tableta, s oznakom G4 na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Mempoglyn je indiciran u odraslih i djece u dobi od 10 i više godina za liječenje šećerne bolesti tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelovježbi:

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

- u bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija uz njihovu maksimalnu podnošljivu dozu metformina kao monoterapiju
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti u bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija metforminom i tim drugim lijekovima
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom empagliflozina i metformina kao odvojenim tabletama.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2)
Preporučena doza je jedna tableta dvaput dnevno. Doziranje je potrebno prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju trenutnog režima, učinkovitosti i podnošljivosti liječenja primjenjujući preporučenu dnevnu dozu od 10 mg ili 25 mg empagliflozina, pri čemu se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza metformina.

U bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija metforminom (bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti)
U bolesnika u kojih nije postignuta dostatna regulacija uz metformin u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, preporučena početna doza lijeka Mempoglyn mora osigurati 5 mg empagliflozina dvaput dnevno (dnevna doza 10 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. U bolesnika koji podnose ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 10 mg i koji trebaju bolju regulaciju glikemije, doza se može povećati na ukupnu dnevnu dozu empagliflozina od 25 mg. Kada se Mempoglyn primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom, može biti potrebna niža doza sulfonilureje i/ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Za bolesnike koji prelaze s odvojenih tableta empagliflozina i metformina
Bolesnici koji prelaze s odvojenih tableta empagliflozina (10 mg ili 25 mg ukupne dnevne doze) i metformina na Mempoglyn, moraju primiti jednaku dnevnu dozu empagliflozina i metformina koju su već uzimali ili najbližu terapijski odgovarajuću dozu metformina (za dostupne jačine vidjeti dio 2).

Propuštena doza
Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti čim se bolesnik sjeti; međutim, ne smije se uzeti dvostruka doza odjednom. U tom slučaju potrebno je preskočiti propuštenu dozu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Glikemijska djelotvornost empagliflozina ovisi o funkciji bubrega. Za smanjenje kardiovaskularnog rizika, u bolesnika s eGFR-om manjim od 60 ml/min/1,73 m^2 (vidjeti tablicu 1) potrebno je primjenjivati dozu od 10 mg empagliflozina dnevno, kao dodatak standardnoj terapiji. Budući da je djelotvornost empagliflozina u snižavanju glikemije smanjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije te vjerojatno izostaje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, ako je potrebna daljnja kontrola glikemije potrebno je razmotriti dodavanje drugih antihiperglikemika.
Za preporučene prilagodbe doze s obzirom na eGFR ili klirens kreatinina vidjeti tablicu 1.

eGFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Mempoglyn, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Preporuke za doziranje u pedijatrijskoj populaciji vidjeti u niže navedenom odlomku o pedijatrijskim bolesnicima.

Tablica 1: Doziranje za odrasle bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega[a]

eGFR [ml/min/1,73 m²] ili klirens kreatinina [ml/min]	**Metformin**	**Empagliflozin**
≥60	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Započeti s 10 mg. U bolesnika koji podnose 10 mg i potrebna im je dodatna kontrola glikemije, doza se može povećati na 25 mg.
45 do <60	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Započeti s 10 mg.[b] Nastaviti s 10 mg u bolesnika koji već uzimaju empagliflozin.
30 do <45	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Započeti s 10 mg.[b] Nastaviti s 10 mg u bolesnika koji već uzimaju empagliflozin.[b]
<30	Metformin je kontraindiciran.	Empagliflozin se ne preporučuje.

[a] Vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2

[b] Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolešću

Oštećenje funkcije jetre
Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Starije osobe
Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenom glikemijskom djelotvornošću empagliflozina. Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a stariji bolesnici su podložniji smanjenoj funkciji bubrega, Mempoglyn je potrebno primjenjivati s oprezom u tih bolesnika. Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se spriječila laktacidoza povezana s metforminom, naročito u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U bolesnika u dobi od 75 i više godina potrebno je uzeti u obzir povećani rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija
Doziranje je potrebno prilagoditi pojedinom bolesniku na temelju trenutnog terapijskog režima, učinkovitosti i podnošljivosti liječenja.
Ako se empagliflozin dodaje u bolesnika koji već uzimaju metformin, doza metformina treba ostati ista kakvu bolesnik već uzima. Preporučena početna doza empagliflozina iznosi 5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 10 mg). U bolesnika koji podnose 5 mg empagliflozina dvaput dnevno, a potrebna im je dodatna regulacija glikemije, doza se može povećati na 12,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 25 mg).
Ako bolesnici prelaze s odvojenih tableta empagliflozina i metformina na lijek Mempoglyn, moraju zadržati istu dnevnu dozu empagliflozina i metformina koju već uzimaju ili uzimati najbližu terapijski odgovarajuću dozu metformina.
Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka Mempoglyn iznosi 25 mg empagliflozina i 2000 mg metformina (vidjeti opće informacije u prethodnom tekstu u dijelu 4.2).

Nema dostupnih podataka za djecu s eGFR-om < 60 ml/min/1,73 m^2 i djecu mlađu od 10 godina.

Način primjene
Mempoglyn je potrebno uzimati dvaput dnevno s obrocima kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom. Tablete je potrebno progutati cijele s vodom. Svi bolesnici moraju nastaviti svoj režim prehrane s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana.

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti svoj režim prehrane s ograničenim energetskim unosom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza) (vidjeti dio 4.4).
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
- Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka (vidjeti dio 4.4).
- Oštećenje funkcije jetre, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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

Laktacidoza
Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.
U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.
U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću
U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Dijabetička ketoacidoza
U bolesnika liječenih SGLT2 inhibitorima, uključujući empagliflozin, prijavljeni su rijetki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući i slučajeve opasne po život te slučajeve sa smrtnim ishodom. U brojnim slučajevima, stanje se očitovalo atipično, uz samo umjereno povišene vrijednosti

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Nije poznato je li vjerojatnost pojave DKA veća pri višim dozama empagliflozina.

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

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili je ista dijagnosticirana, liječenje empagliflozinom treba odmah prekinuti.
Liječenje treba privremeno prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. U tih bolesnika preporučuje se praćenje razine ketona. Prednost se daje mjerenju razine ketona u krvi u odnosu na mokraću. Liječenje empagliflozinom može se ponovno započeti kada se razine ketona vrate u normalu i stanje bolesnika stabilizira.

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

Uz empagliflozin su opažene dijabetička ketoacidoza i glukozurija produljenog trajanja. Dijabetička ketoacidoza može nakon prekida primjene empagliflozina trajati dulje nego što se očekuje s obzirom na njegov poluvijek u plazmi (vidjeti dio 5.2). Na produljeno trajanje dijabetičke ketoacidoze mogu utjecati čimbenici koji nisu povezani s empagliflozinom, kao što je nedostatak inzulina.

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

Ponovno započinjanje liječenja SGLT2 inhibitorima u bolesnika s prethodnom pojavom DKA tijekom liječenja SGLT2 inhibitorima se ne preporučuje, osim ako nije identificiran i razriješen drugi jasni precipitirajući čimbenik.
Mempoglyn se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Podaci iz programa kliničkih ispitivanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 pokazali su povećanu pojavu DKA koja je po učestalosti bila česta u bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg i 25 mg kada su primjenjivani kao dodatak inzulinu u usporedbi s placebom.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava
Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega
Zbog mehanizma djelovanja empagliflozina, smanjena funkcija bubrega rezultirat će smanjenom glikemijskom djelotvornošću empagliflozina. Empagliflozin/metformin je kontraindiciran u bolesnika s eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

Praćenje funkcije bubrega
Preporučuje se procjena funkcije bubrega kako slijedi:
- prije započinjanja terapije empagliflozinom/metforminom i periodično tijekom liječenja, tj. barem jedanput godišnje (vidjeti dio 4.2).

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

- prije započinjanja istodobne terapije bilo kojim lijekom koji može imati negativan učinak na funkciju bubrega.

Funkcija srca
Bolesnici sa zatajivanjem srca imaju veći rizik od hipoksije i insuficijencije bubrega. U bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajivanjem srca, Mempoglyn se može primjenjivati uz redoviti nadzor funkcije srca i bubrega. Za bolesnike s akutnim i nestabilnim zatajivanjem srca, Mempoglyn je kontraindiciran zbog sadržanog metformina (vidjeti dio 4.3).

Kirurški zahvat
Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Rizik od deplecije volumena
Na temelju načina djelovanja inhibitora SGLT2, osmotska diureza, koja prati terapijsku glukozuriju, može dovesti do blagog sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1). Stoga je potreban oprez u bolesnika u kojih bi empagliflozinom inducirani pad krvnog tlaka mogao predstavljati rizik, poput bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji s hipotenzijom u anamnezi ili bolesnika u dobi od 75 i više godina.
U bolesnika koji primaju Mempoglyn i sa stanjima koja mogu dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest) preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. liječnički pregled, kontrola krvnog tlaka, laboratorijske pretrage uključujući hematokrit) i elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Mempoglyn sve dok se gubitak tekućine ne korigira.

Starije osobe
Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status. Bolesnici u dobi od 75 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od deplecije volumena. Stoga je potrebno naročito paziti na njihov unos volumena u slučaju istodobne primjene lijekova koji mogu dovesti do deplecije volumena (npr. diuretici, ACE inhibitori).

Infekcije mokraćnog sustava
Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih empagliflozinom zabilježeni su slučajevi kompliciranih infekcija mokraćnog sustava uključujući pijelonefritis i urosepsu (vidjeti dio 4.8). U bolesnika s kompliciranim infekcijama mokraćnog sustava potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja.

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

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

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

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

Povišeni hematokrit
Pri liječenju empagliflozinom uočeno je povećanje hematokrita (vidjeti dio 4.8). Bolesnike s izrazitim povećanjem hematokrita potrebno je pratiti i pregledati zbog moguće podležeće hematološke bolesti.

Kronična bubrežna bolest
Postoji iskustvo s empagliflozinom za liječenje šećerne bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2) i kod onih koji imaju i koji nemaju albuminuriju. Bolesnici s albuminurijom mogu imati više koristi od liječenja empagliflozinom.

Laboratorijska ispitivanja mokraće
Bolesnici koji uzimaju Mempoglyn zbog njegovog će mehanizma djelovanja imati pozitivan nalaz glukoze u mokraći.

Interferencija s testom za određivanje 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)
Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću testa za određivanje 1,5-AG, jer mjerenja 1,5-AG nisu pouzdana za procjenu kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Savjetuje se primjena drugih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Vitamin B_{12}
Metformin može sniziti razine vitamina B_{12}. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B_{12} povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B_{12}. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B_{12} (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B_{12} u serumu. Periodično praćenje razine vitamina B_{12} može biti potrebno u bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B_{12}. Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se provodi odgovarajuća terapija za korigiranje nedostatka vitamina B_{12} u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Pedijatrijska populacija
U ispitivanju DINAMO (vidjeti dio 5.1), sveukupni sigurnosni profil u djece i adolescenata bio je sličan poznatom sigurnosnom profilu uočenom u odraslih bolesnika, a nakon 26 tjedana liječenja nije bilo relevantnih razlika između placeba i empagliflozina u pogledu procjene rasta ili spolnog sazrijevanja.
Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od jedne godine nije opažen učinak metformina na rast i pubertet, no nema dostupnih dugoročnih podataka o tim specifičnim točkama. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje učinka metformina na te parametre u djece liječene metforminom, osobito u djece predpubertetske dobi.

Djeca u dobi između 10 i 12 godina
U ispitivanjima metformina samo je 15 bolesnika u dobi između 10 i 12 godina bilo uključeno u kontrolirana klinička ispitivanja provedena u djece i adolescenata.
Ispitivanje DINAMO uključilo je 157 bolesnika od kojih je 91% uzimalo metformin kao osnovnu terapiju, a 25 od tih bolesnika bilo je u dobi između 10 i 12 godina.
Iako se djelotvornost i sigurnost metformina u te djece nisu razlikovale od djelotvornosti i sigurnosti u starije djece i adolescenata, preporučuje se osobit oprez kad se metformin propisuje djeci u dobi između 10 i 12 godina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena višekratnih doza empagliflozina i metformina ne mijenja značajno

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

farmakokinetiku, niti empagliflozina ni metformina u zdravih ispitanika.
Nisu provedena ispitivanja interakcija za Mempoglyn. Sljedeće tvrdnje predstavljaju dostupne podatke o pojedinačnim djelatnim tvarima.

Empagliflozin

Farmakodinamičke interakcije

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

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

Farmakokinetičke interakcije

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

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

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

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

Inhibicija prijenosnika OATP1B1/1B3 putem istodobne primjene s rifampicinom rezultirala je 75%-tnim povećanjem vrijednosti C_{max} i 35%-tnim povećanjem vrijednosti AUC za empagliflozin. Ove promjene ne smatraju se klinički značajnima.
Izloženost empagliflozinu je bila slična sa i bez istodobne primjene s verapamilom, inhibitorom P-gp-a, ukazujući da inhibicija P-gp-a nema klinički značajan učinak na empagliflozin.

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

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

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

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

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol
Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Transporteri organskih kationa (OCT)
Metformin je supstrat i transportera OCT1 i transportera OCT2. Istodobna primjena metformina s
- inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do povišenja koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promijeniti djelotvornost metformina i njegovu eliminaciju putem bubrega.

Stoga se savjetuje oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povisiti. Ako je potrebno, može se razmotriti i prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu promijeniti djelotvornost metformina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Jodirana kontrastna sredstva
Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kombinacija čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.
Glukokortikoidi (primijenjeni sistemskim ili lokalnim putevima), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnike se mora informirati o tome te im se češće pratiti

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

glukoza u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je potrebno, doza antihiperglikemijskog lijeka mora se prilagoditi tijekom liječenja drugim lijekom ili nakon prekida njegovog uzimanja.

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka ili empagliflozina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazuju da empagliflozin prolazi kroz posteljicu tijekom kasne trudnoće u vrlo ograničenoj količini, ali ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na rani embrionalni razvoj.
Međutim, ispitivanja na životinjama su pokazala štetne učinke na postnatalni razvoj. Ograničeni podaci ukazuju da primjena metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama s kombinacijom empagliflozina i metformina ili samim metforminom pokazala su reproduktivnu toksičnost samo pri višim dozama metformina (vidjeti dio 5.3).

Kada bolesnica planira zatrudnjeti ili tijekom trudnoće, ne preporučuje se liječenje šećerne bolesti ovim lijekom, već je potrebno primjenjivati inzulin za održavanje razine glukoze u krvi što je moguće bliže normalnim vrijednostima kako bi se smanjio rizik od malformacija fetusa koje su povezane s abnormalnim razinama glukoze u krvi.

Dojenje

Metformin se izlučuje u majčino mlijeko. Nisu opaženi učinci u dojene novorođenčadi/dojenčadi liječenih majki. Nisu dostupni podaci u ljudi o izlučivanju empagliflozina u majčino mlijeko. Dostupni podaci u životinja pokazali su da se empagliflozin i metformin izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja učinka ovog lijeka ili empagliflozina na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama s empagliflozinom i metforminom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su hipoglikemija kod primjene u kombinaciji s inzulinom i/ili sulfonilurejom te gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita). Nisu identificirane dodatne nuspojave u kliničkim ispitivanjima empagliflozina kao dodatka metforminu u usporedbi s nuspojavama pojedinačnih komponenata.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao:

- vrlo često (≥1/10)
- često (≥1/100 i <1/10)
- manje često (≥1/1000 i <1/100)
- rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)
- vrlo rijetko (<1/10 000)
- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični popis nuspojava (MedDRA) u placebom kontroliranim ispitivanjima i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	**Vrlo često**	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**
Infekcije i infestacije		vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije[1,2], infekcija mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis i urosepsu)[1,2]		nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)[a]	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija (u kombiniranoj primjeni sa sulfonilurejom ili inzulinom)[1]	žeđ[2], snižene razine/nedostatak vitamina B_{12}[3,a]		dijabetička ketoacidoza[a]	laktacidoza[3]
Poremećaji živčanog sustava		poremećaj osjeta okusa[3]			
Krvožilni poremećaji			deplecija volumena[1,2,d]		
Poremećaji probavnog sustava	gastrointestinalni simptomi[3,4]	konstipacija			
Poremećaji jetre i žuči					abnormalni nalazi pretrage jetrene funkcije[3] hepatitis[3]
Poremećaji kože i potkožnog		svrbež (generalizirani)[2,3], osip	urtikarija, angioedem		eritem[3]

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
tkiva					
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		pojačano mokrenje[1,2]	dizurija[2]		tubulointerstic ijski nefritis
Pretrage		povišene razine lipida u serumu[2,b]	povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije[1], povišena vrijednost hematokrita[2,c]		

[1] Za dodatne informacije vidjeti niže navedene odjeljke
[2] Identificirane nuspojave monoterapije empagliflozinom
[3] Identificirane nuspojave monoterapije metforminom
[4] Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva, boli u abdomenu i gubitka apetita najčešće se javljaju tijekom započinjanja terapije i u većini slučajeva spontano nestaju.
[a] Vidjeti dio 4.4
[b] Srednje vrijednosti postotnih povećanja od početne vrijednosti za empagliflozin 10 mg odnosno 25 mg naspram placeba bile su: ukupni kolesterol 5,0% i 5,2% naspram 3,7%; HDL-kolesterol 4,6% i 2,7% naspram -0,5%; LDL-kolesterol 9,1% i 8,7% naspram 7,8%; trigliceridi 5,4% i 10,8% naspram 12,1%.
[c] Srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti hematokrita bile su 3,6% za empagliflozin 10 mg, odnosno 4,0% za empagliflozin 25 mg, u usporedbi s 0% za placebo. U ispitivanju EMPA-REG Outcome, vrijednosti hematokrita vratile su se prema početnim vrijednostima nakon razdoblja praćenja od 30 dana nakon prekida liječenja.
[d] Združeni podaci iz ispitivanja empagliflozina u bolesnika sa zatajenjem srca (pri čemu je polovica bolesnika imalo šećernu bolest tipa 2) pokazali su veću učestalost deplecije volumena („vrlo često“: 11,4% za empagliflozin naspram 9,7% za placebo).

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija
Učestalost hipoglikemije ovisila je o osnovnom liječenju u odgovarajućim ispitivanjima i bila je slična uz empagliflozin i placebo kao dodatkom metforminu, kao dodatkom linagliptinu i metforminu, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama i kao dodatak standardnom liječenju. Povećana učestalost je zabilježena kada je empagliflozin primjenjivan kao dodatak metforminu i sulfonilureji (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%) ili kao dodatak metforminu ili inzulinu (empagliflozin 10 mg: 31,3%, empagliflozin 25 mg: 36,2%, placebo 34,7%).

Teška hipoglikemija (događaji koji zahtijevaju pomoć)
Ukupna učestalost bolesnika s događajima teške hipoglikemije bila je niska (<1%) i slična uz empagliflozin i placebo kao dodatkom metforminu, te u prethodno neliječenih bolesnika koji su primali kombinaciju empagliflozina i metformina u usporedbi s bolesnicima liječenim empagliflozinom i metforminom kao pojedinačnim komponentama i kao dodatak standardnom liječenju. Događaji teške hipoglikemije pojavili su se u 0,5% bolesnika liječenih empagliflozinom 10 mg, 0% bolesnika liječenih empagliflozinom 25 mg i 0,5% bolesnika koji su primali placebo kao dodatak metforminu ili inzulinu. Niti jedan bolesnik nije imao događaj teške hipoglikemije u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom i kao dodatak linagliptinu i metforminu.

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Infekcije mokraćnog sustava
Sveukupna učestalost infekcija mokraćnog sustava prijavljenih kao štetni događaji bila je veća u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin od 10 mg (8,8%) u usporedbi s bolesnicima koji su primali empagliflozin 25 mg (6,6%) ili placebo (7,8%). Slično placebu, infekcija mokraćnog sustava bila je češće prijavljena u bolesnika liječenih empagliflozinom s anamnezom kroničnih ili ponavljajućih infekcija mokraćnog sustava. Intenzitet (tj. blag/umjeren/težak) infekcija mokraćnog sustava bio je sličan onom u bolesnika koji su primali placebo. Događaji infekcije mokraćnog sustava češće su bile prijavljene u bolesnica liječenih empagliflozinom 10 mg u odnosu na placebo, ali ne za bolesnice liječene empagliflozinom 25 mg. Učestalosti infekcija mokraćnog sustava bile su niske u muških bolesnika te uravnotežena među liječenim skupinama.

Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije
Vaginalna monilijaza, vulvovaginitis, balanitis i druge genitalne infekcije češće su bile prijavljene u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin 10 mg (4,0%) i empagliflozin 25 mg (3,9%) u usporedbi s placebom (1,3%), te su češće bile prijavljene u bolesnica liječenih empagliflozinom u usporedbi s placebom. Razlika u učestalosti za muške bolesnike bila je slabije izražena. Infekcije genitalnog trakta bile su blagog ili umjerenog intenziteta, niti jedna nije bila teškog intenziteta.

Istodobno s genitalnim infekcijama zabilježeni su slučajevi fimoze/stečene fimoze koji su u nekim slučajevima zahtijevali cirkumciziju.

Pojačano mokrenje
Kao što se očekivalo s obzirom na mehanizam djelovanja, opaženo je češće pojačano mokrenje (pretragom preporučenih izraza uključujući polakizuriju, poliuriju i nokturiju) u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin 10 mg (3,0%) i empagliflozin 25 mg (2,9%) u usporedbi s placebom (1,4%) kao dodatkom terapiji metforminom. Pojačano mokrenje je uglavnom bilo blagog ili umjerenog intenziteta. Učestalost prijavljene nokturije je bila usporediva između placeba i empagliflozina (<1%).

Deplecija volumena
Sveukupna učestalost deplecije volumena (uključujući prethodno definirane izraze sniženja krvnog tlaka (izmjeren ambulantno), sniženja sistoličkog krvnog tlaka, dehidracije, hipotenzije, hipovolemije, ortostatske hipotenzije i sinkope) bila je niska u bolesnika liječenih metforminom koji su primali empagliflozin: 0,6% za empagliflozin 10 mg, 0,3% za empagliflozin 25 mg i 0,1% za placebo. Učinak empagliflozina na izlučivanje glukoze mokraćom povezan je s osmotskom diurezom, koja može utjecati na hidracijski status u bolesnika u dobi od 75 i više godina. U bolesnika u dobi od ≥75 godina događaji deplecije volumena prijavljeni su u jednog bolesnika liječenog empagliflozinom 25 mg kao dodatkom terapiji metforminom.

Povišena razina kreatinina u krvi/snižena brzina glomerularne filtracije
Ukupna učestalost bolesnika s povišenom razinom kreatinina u krvi i sniženom brzinom glomerularne filtracije bila je slična između empagliflozina i placeba kao dodatak metforminu (povišena razina kreatinina u krvi: empagliflozin 10 mg 0,5%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; snižena brzina glomerularne filtracije: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,2%).
Početna povišenja kreatinina i početna sniženja procijenjenih brzina glomerularne filtracije u bolesnika liječenih empagliflozinom kao dodatkom terapiji metforminom općenito su bila prolazna tijekom kontinuiranog liječenja ili reverzibilna nakon prekida liječenja.
Dosljedno tome, bolesnici liječeni empagliflozinom u ispitivanju EMPA-REG OUTCOME imali su početni pad vrijednosti eGFR (srednja vrijednost: 3 ml/min/1,73 m^2). Potom se vrijednost eGFR održala tijekom kontinuiranog liječenja. Srednja vrijednost eGFR vratila se na početnu nakon prekida liječenja, što pokazuje da akutne hemodinamičke promjene mogu imati ulogu u ovim promjenama funkcije bubrega.

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija
U ispitivanju DINAMO liječeno je 157 djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2, pri čemu je 52 bolesnika primalo empagliflozin, 52 linagliptin, a 53 placebo (vidjeti dio 5.1). Tijekom faze kontrolirane placebom, najčešća nuspojava bila je hipoglikemija (empagliflozin 10 mg i 25 mg, objedinjeno: 23,1%, placebo: 9,4%). Nijedan od tih slučajeva nije bio težak niti je zahtijevao pomoć.

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Empagliflozin
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima jednokratnih doza do 800 mg empagliflozina (što odgovara dozi 32 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u zdravih dobrovoljaca i višekratnih dnevnih doza do 100 mg empagliflozina (što odgovara dozi 4 puta višoj od najviše preporučene dnevne doze) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nisu pokazale toksičnost. Empagliflozin je povećao izlučivanje glukoze mokraćom dovodeći do povećanja volumena mokraće. Opaženo povećanje volumena mokraće nije bilo ovisno o dozi niti klinički značajno. Ne postoje iskustva s dozama višim od 800 mg u ljudi.

Metformin
Hipoglikemija nije opažena pri dozama metformina do 85 g, iako se laktacidoza pojavila u tim okolnostima. Visoko predoziranje metforminom ili istodobni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje te se mora bolnički liječiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Terapija

U slučaju predoziranja potrebno je započeti liječenje koje odgovara bolesnikovom kliničkom statusu. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza. Uklanjanje empagliflozina hemodijalizom nije ispitivano.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se primjenjuju u šećernoj bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD20.

Mehanizam djelovanja

Mempoglyn kombinira dva antihiperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja kako bi se poboljšala regulacija glikemije u bolesnika s šećernom bolešću tipa 2: empagliflozin, inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) i metforminklorid, član skupine bigvanida.

Empagliflozin

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Empagliflozin je reverzibilni, visoko potentni (IC_{50} iznosi 1,3 nmol) i selektivni kompetitivni inhibitor SGLT2. Empagliflozin ne inhibira druge prijenosnike glukoze važne za prijenos glukoze u periferna tkiva te je 5000 puta selektivniji za SGLT2 naspram SGLT1, glavnog prijenosnika odgovornog za apsorpciju glukoze u crijevu. SGLT2 je visoko izražen u bubrezima, dok u drugim tkivima nije prisutan ili je vrlo nizak. Kao glavni prijenosnik odgovoran je za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom filtrira se i reapsorbira veća količina glukoze.
Empagliflozin poboljšava regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 na način da smanjuje reapsorpciju glukoze u bubregu. Količina glukoze koju bubreg eliminira pomoću tog glukuretskog mehanizma ovisna je o koncentraciji glukoze u krvi i GFR-u. Inhibicija SGLT2 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hiperglikemijom dovodi do izlučivanja viška glukoze u mokraću. Povrh toga, započinjanje terapije empagliflozinom povećava izlučivanje natrija što rezultira osmotskom diurezom i smanjenim intravaskularnim volumenom.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 izlučivanje glukoze mokraćom povećalo se odmah nakon prve doze empagliflozina te je bilo stabilno tijekom 24-satnog intervala doziranja. Povećano izlučivanje glukoze mokraćom održalo se pri kraju 4-tjednog razdoblja liječenja iznoseći u prosjeku približno 78 g/dan uz empagliflozin 25 mg. Povećano izlučivanje glukoze u mokraći rezultiralo je trenutnim sniženjem razina glukoze u plazmi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.
Empagliflozin snižava razinu glukoze natašte i nakon jela. Mehanizam djelovanja empagliflozina neovisan je o funkciji beta-stanica i inzulinskom putu, što doprinosi niskom riziku od hipoglikemije. Zabilježeno je poboljšanje surogatnih biljega funkcije beta-stanica uključujući HOMA-β (engl. *Homeostasis Model Assessment-β*). Nadalje, izlučivanje glukoze mokraćom pokreće gubitak kalorija koji je povezan s gubitkom tjelesne masti i smanjenjem tjelesne težine. Glukozurija, koja je opažena uz empagliflozin, bila je praćena blagom diurezom, koja može doprinijeti trajnom i umjerenom snižavanju krvnog tlaka. Glukozurija, natriureza i osmotska diureza opažene uz empagliflozin mogu doprinijeti poboljšanju u kardiovaskularnim ishodima.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima, koji snižava bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. On ne potiče sekreciju inzulina i stoga ne stvara hipoglikemiju.
Metformin može djelovati putem triju mehanizama:
- smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize,
- u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšanjem perifernog unosa i iskorištavanja glukoze,
- i odgodom apsorpcije glukoze u crijevima.

Metformin potiče unutarstaničnu sintezu glikogena djelujući na glikogen sintazu. Metformin povećava kapacitet prijenosa svih dosad poznatih vrsta membranskih prijenosnika glukoze (GLUT).

U ljudi, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljne učinke na metabolizam lipida, što je bilo pokazano pri terapijskim dozama u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg ili dugog trajanja: metformin smanjuje razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Glikemijska djelotvornost i kardiovaskularni ishodi bili su ocijenjeni u ukupno 10 366 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u 9 dvostruko slijepih, placebom ili aktivno kontroliranih kliničkih ispitivanja u minimalnom trajanju od 24 tjedna, od kojih je 2950 bolesnika primilo empagliflozin 10 mg, a njih 3701 empagliflozin 25 mg kao dodatak terapiji metforminom. Od toga je 266 ili 264 bolesnika bilo liječeno empagliflozinom 10 mg odnosno 25 mg kao dodatkom metforminu plus inzulin.

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Liječenje empagliflozinom u kombinaciji s metforminom sa ili bez drugih antidijabetika (pioglitazona, sulfonilureje, inhibitora enzima DPP-4 i inzulina) dovelo je do klinički značajnih poboljšanja vrijednosti HbA1c, glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG), tjelesne težine, te sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Primjena empagliflozina 25 mg rezultirala je većim udjelom bolesnika s postignutim ciljnim vrijednostima HbA1c nižim od 7% i manjim brojem bolesnika koji su trebali dodatno liječenje u cilju postizanja zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*) u usporedbi s primjenom empagliflozina 10 mg i placeba. U bolesnika u dobi 75 i više godina, brojčano manja sniženja vrijednosti HbA1c opažena su pri liječenju empagliflozinom. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem vrijednosti HbA1c. Povrh toga, empagliflozin kao dodatak standardnom liječenju je smanjio kardiovaskularni mortalitet u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti.

Empagliflozin kao dodatak metforminu, sulfonilureji, pioglitazonu

Empagliflozin kao dodatak metforminu, metforminu i sulfonilureji ili pioglitazonu i metforminu rezultirao je statistički značajnim ($p<0,0001$) sniženjem vrijednosti HbA1c i smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom (Tablica 3). Nadalje, došlo je do klinički značajnog sniženja vrijednosti FPG-a, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u usporedbi s placebom.
U dvostruko slijepom i placebom kontroliranom produžetku ovih ispitivanja, sniženje vrijednosti HbA1c, tjelesne težine i krvnog tlaka bilo je održano do 76. tjedna.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti 24-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja

Dodatak terapiji metforminom[a]			
	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,94	7,86
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,13	-0,70	-0,77
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,57* (-0,72; -0,42)	-0,64* (-0,79; -0,48)
N	184	199	191
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%[2]	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,73	81,59	82,21
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,45	-2,08	-2,46
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-1,63* (-2,17; -1,08)	-2,01* (-2,56; -1,46)
N	207	217	213
Sistolički krvni tlak (mmHg)[2]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,6	129,6	130,0
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,4	-4,5	-5,2
Razlika od placeba[1] (95% CI)		-4,1* (-6,2; -2,1)	-4,8* (-6,9; -2,7)
Dodatak terapiji metforminom i sulfonilurejom[a]			
	Placebo	**Empagliflozin**	

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,17	-0,82	-0,77
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,64* (-0,79; -0,49)	-0,59* (-0,74; -0,44)
N	216	209	202
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%[2]	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	76,23	77,08	77,50
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,39	-2,16	-2,39
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-1,76* (-2,25; -1,28)	-1,99* (-2,48; -1,50)
N	225	225	216
Sistolički krvni tlak (mmHg)[2]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	128,8	128,7	129,3
Promjena od početne vrijednosti[1]	-1,4	-4,1	-3,5
Razlika od placeba[1] (95% CI)		-2,7 (-4,6; -0,8)	-2,1 (-4,0; -0,2)

Dodatak terapiji pioglitazonom + metformin[b]			
	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,15	8,07	8,10
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,11	-0,55	-0,70
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,45* (-0,69; -0,21)	-0,60* (-0,83; -0,36)
N	118	116	123
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7%[2]	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Tjelesna težina (kg)			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	79,45	79,44	80,98
Promjena od početne vrijednosti[1]	0,40	-1,74	-1,59
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-2,14* (-2,93; -1,35)	-2,00* (-2,78; -1,21)
N	124	125	127
Sistolički krvni tlak (mmHg)[2, 3]			

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Početna vrijednost (srednja vrijednost)	125,5	126,3	126,3
Promjena od početne vrijednosti[1]	0,8	-3,5	-3,3
Razlika od placeba[1] (95% CI)		-4,2** (-6,94; -1,53)	-4,1** (-6,76; -1,37)

[a] Potpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)
[b] Analiza podskupina u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (FAS, LOCF)
[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde
[3] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)
* p-vrijednost<0,0001
** p-vrijednost <0,01

Empagliflozin u kombinaciji s metforminom u prethodno neliječenih bolesnika

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

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u 24. tjednu za empagliflozin u kombinaciji s metforminom u usporedbi s pojedinačnim komponentama[a]

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

Met = metformin; empa = empagliflozin
[1] srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
[a] Analize su provedene na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS) pomoću pristupa opaženih slučajeva (engl. *observed cases*, OC)
[b] Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan kada se daje uz metformin
[c] Daje se u dvije jednako podijeljene doze na dan
*p≤0,0062 za HbA1c

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

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana; nije dio naknadnog testnog postupka za sekundarne mjere ishoda
[3] Modeli miješanih učinaka za ponovljena mjerenja (MMRM model od engl. *mixed effects models for repeated measurements)* na potpunom skupu za analizu (engl. *Full analysis set*, FAS; pomoću pristupa opaženih slučajeva, engl. *observed cases*, OC) uključivao je početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR (MDRD od engl. *Modification of Diet in Renal Disease*), zemljopisno područje, posjetu, liječenje i liječenje s obzirom na interakciju tijekom posjete (engl. *treatment by visit interaction*). Za težinu je uključena početna vrijednost težine.
[4] MMRM model je uključivao početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka i početnu vrijednost HbA1c kao linearnu(e) kovarijantu(e), te početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje, liječenje, posjetu i posjetu s obzirom na interakciju tijekom liječenja (engl. *visit by treatment interaction*) kao fiksne učinke.
[5] Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primali su placebo plus linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom
[6] Bolesnici randomizirani u skupine empagliflozin 10 mg ili 25 mg primali su empagliflozin 10 mg ili 25 mg i linagliptin 5 mg uz osnovnu terapiju metforminom
* p-vrijednost <0,0001

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

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

U ispitivanju u kojem su uspoređivane djelotvornost i sigurnost empagliflozina 25 mg naspram glimepirida (do 4 mg na dan) u bolesnika s nezadovoljavajućom regulacijom glikemije na monoterapiji metforminom, svakodnevno liječenje empagliflozinom rezultiralo je superiornim sniženjem vrijednosti HbA1c (Tablica 6) te klinički značajnim sniženjem vrijednosti FPG u usporedbi s glimepiridom. Svakodnevna primjena empagliflozina rezultirala je statistički značajnim smanjenjem tjelesne težine, sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka te statistički značajnim nižim udjelom bolesnika s hipoglikemijskim događajima u usporedbi s glimepiridom (2,5% za empagliflozin, 24,2% za glimepirid, p<0,0001).

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u 104. tjednu u aktivno kontroliranom ispitivanju u kojem se uspoređivao empagliflozin naspram glimepirida kao dodatak metforminu[a]

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

[a] Potpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)
[b] Do 4 mg glimepirida
[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde
[3] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon dodavanja terapije za postizanje zadovoljavajućeg krvnog tlaka (engl. *antihypertensive rescue*)
* p-vrijednost<0,0001 za neinferiornost i p-vrijednost = 0,0153 za superiornost
** p-vrijednost <0,0001

Dodatak terapiji inzulinom

Empagliflozin kao dodatak inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka inzulinu koji se primjenjuje više puta dnevno uz istodobnu terapiju metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Tijekom početnih 18 tjedana i posljednjih 12 tjedana doza inzulina je bila stalna, ali se između 19. i 40. tjedna prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze < 100 mg/dl [5,5 mmol/l] preprandijalno i razine glukoze < 140 mg/dl [7,8 mmol/l] postprandijalno. U 18. tjednu empagliflozin je doveo do statistički značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c u usporedbi s placebom (Tablica 7).

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u 18. i 52. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka višekratnim dnevnim dozama inzulina uz istodobnu terapiju metforminom.

	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	135	128	137
HbA1c (%) u 18. tjednu[a]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,29	8,42	8,29
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,58	-0,99	-1,03
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,41* (-0,61; -0,21)	-0,45* (-0,65; -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) u 52. tjednu [b]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,26	8,43	8,38
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,86	-1,23	-1,31
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,37** (-0,67; -0,08)	-0,45* (-0,74; -0,16)
N	84	84	87
Bolesnici (%) s postignutim HbA1c <7% s početnom vrijednošću HbA1c ≥7% u 52. tjednu[b, 2]	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Doza inzulina (IU/dan) u 52. tjednu[b, 3]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	91,01	91,77	90,22
Promjena od početne vrijednosti[1]	12,84	0,22	-2,25
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-12,61** (-21,43; -3,80)	-15,09** (-23,79; -6,40)
N	86	84	87
Tjelesna težina (kg) u 52. tjednu[b]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	97,78	98,86	94,93
Promjena od početne vrijednosti[1]	0,42	-2,47	-1,94
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-2,89* (-4,29; -1,49)	-2,37* (-3,75; -0,98)

[a] Analiza podskupine u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (FAS, LOCF)
[b] Analiza podskupine u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom (bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu, LOCF)
[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
[2] Statistička značajnost nije ocjenjivana zbog provođenja naknadnog testa kao potvrde
[3] 19. - 40. tjedan režima liječenja usmjerenog ka cilju (engl. *treat-to-target*) za prilagođavanje doze inzulina kako bi se postigle prethodno definirane ciljne razine glukoze u krvi (<100 mg/dl (5,5 mmol/l) preprandijalno, <140 mg/dl (7,8 mmol/l) postprandijalno)
** p-vrijednost ≤0,0005

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

** p-vrijednost <0,005

Empagliflozin kao dodatak bazalnom inzulinu

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu s istodobnom terapijom metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 78 tjedana. Tijekom početnih 18 tjedana doza inzulina je bila stabilna, ali se prilagođavala u cilju postizanja razine glukoze natašte (FPG) < 110 mg/dl u slijedećih 60 tjedana.
U 18. tjednu empagliflozin je postigao statistički značajno poboljšanje vrijednosti HbA1c. Veći udio bolesnika liječenih empagliflozinom s početnom vrijednošću HbA1c ≥7,0% postigao je ciljnu vrijednost <7% u usporedbi s placebom (tablica 8).
U 78. tjednu održano je smanjenje vrijednosti HbA1c kao i učinak empagliflozina na uštedu inzulina. Nadalje, terapija empagliflozinom rezultirala je sniženjem vrijednosti FPG-a, tjelesne težine i krvnog tlaka.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti u 18. i 78. tjednu u placebom kontroliranom ispitivanju empagliflozina kao dodatka bazalnom inzulinu s metforminom[a]

	Placebo	**Empagliflozin 10 mg**	**Empagliflozin 25 mg**
N	96	107	99
HbA1c (%) u 18. tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,02	8,21	8,35
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,09	-0,62	-0,72
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,54* (-0,77; -0,30)	-0,63* (-0,88; -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) u 78. tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,03	8,24	8,29
Promjena od početne vrijednosti[1]	-0,08	-0,42	-0,71
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-0,34** (-0,64; -0,05)	-0,63* (-0,93; -0,33)
N	89	105	94
Doza bazalnog inzulina (IU/dan) u 78. tjednu			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	49,61	47,25	49,37
Promjena od početne vrijednosti[1]	4,14	-2,07	-0,28
Razlika od placeba[1] (97,5% CI)		-6,21** (-11,81; -0,61)	-4,42 (-10,18; 1,34)

[a] Analiza podskupina iz potpunog skupa za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) u bolesnika na dodatnoj osnovnoj terapiji metforminom - ispitanici koji su završili ispitivanje s prenošenjem posljednjih opažanja dalje (engl. *last observation carried forward*, LOCF) prije primjene pomoćne terapije za postizanje zadovoljavajuće glikemije (engl. *glycaemic rescue*)
[1] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost
* p-vrijednost <0,0001
** p-vrijednost ≤0,025

Empagliflozin i linagliptin kao dodatna terapija metforminu

U dvostruko slijepom ispitivanju bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije, liječenje, u trajanju od 24 tjedna, objema dozama empagliflozina plus linagliptin kao dodatkom terapiji metforminom dovelo je statistički značajnog (p<0,0001) smanjenja vrijednosti

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

HbA1c (promjena u odnosu na početnu vrijednost od -1,08% za empagliflozin 10 mg plus linagliptin 5 mg, -1,19% za empagliflozin 25 mg plus linagliptin 5 mg, -0,70% za linagliptin 5 mg). U usporedbi s linagliptinom 5 mg, obje doze empagliflozina plus linagliptin 5 mg dovele su do statistički značajnog sniženja vrijednosti FPG-a i krvnog tlaka. Obje doze dovele su do sličnih statistički značajnih smanjenja tjelesne težine, izraženih u kg i kao postotna promjena. Veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c ≥7,0%, koji su liječeni kombinacijom empagliflozin plus linagliptin, postigli su ciljnu vrijednost HbA1c <7% u usporedbi s linagliptinom 5 mg. Klinički značajna smanjenja vrijednosti HbA1c održana su tijekom 52 tjedna.

Empagliflozin dvaput dnevno naspram jedanput dnevno kao dodatak terapiji metforminom

Djelotvornost i sigurnost liječenja empagliflozinom dvaput dnevno naspram jedanput dnevno (dnevna doza od 10 mg i 25 mg) kao dodatna terapija u bolesnika u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije monoterapijom metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 16 tjedana. Sva liječenja empagliflozinom rezultirala su značajnim sniženjima vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost (ukupna srednja vrijednost 7,8%) nakon 16 tjedana liječenja u usporedbi s placebom. Režimi liječenja dvjema dnevnim dozama empagliflozina uz osnovnu terapiju metforminom doveli su do usporedivih smanjenja vrijednosti HbA1c naspram režima jednokratnog dnevnog doziranja pri čemu je razlika liječenja u smanjenjima vrijednosti HbA1c od početne vrijednosti do 16. tjedna iznosila -0,02% (95% CI -0,16; 0,13) za empagliflozin 5 mg dvaput dnevno naspram 10 mg jedanput dnevno, te -0,11% (95% CI -0,26; 0,03) za empagliflozin 12,5 mg dvaput dnevno naspram 25 mg jedanput dnevno.

Kardiovaskularni ishod

Dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje EMPA-REG OUTCOME usporedilo je združene doze empagliflozina 10 mg i 25 mg s placebom, kao dodatak standardnom liječenju u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i već ustanovljenom kardiovaskularnom bolesti. Ukupno 7020 bolesnika je bilo liječeno (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) i praćeno tijekom medijana od 3,1 godine. Srednja dob je bila 63 godine, srednja vrijednost HbA1c je bila 8,1%, a 71,5% su bili muškarci. Na početku ispitivanja, 74% bolesnika je bilo liječeno metforminom, 48% inzulinom, a 43% sulfonilurejom. Oko polovica bolesnika (52,2%) imalo je vrijednost eGFR 60-90 ml/min/1,73 m^2, 17,8% njih 45-60 ml/min/1,73 m^2 te 7,7% njih 30-45 ml/min/1,73 m^2.
U 12. tjednu, u usporedbi s početnom vrijednosti od 0,11% (0,02) u placebo skupini, opaženo je prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,65% (0,02) i 0,71% (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg. Nakon prvih 12 tjedana kontrola glikemije se optimizirala neovisno o liječenju u ispitivanju. Stoga je učinak bio oslabljen u 94. tjednu uz prilagođeno srednje (SE) poboljšanje vrijednosti HbA1c od 0,08% (0,02) u placebo skupini, 0,50% (0,02) i 0,55% (0,02) u skupinama liječenim empagliflozinom 10 i 25 mg.

U usporedbi s placebom empagliflozin je bio superioran u sprječavanju primarne kombinirane mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Učinak liječenja predvodilo je značajno smanjenje kardiovaskularne smrti bez značajne promjene kod infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili kod moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smanjenje kardiovaskularne smrti je bilo usporedivo za empagliflozin 10 mg i 25 mg (Slika 1) te potvrđeno poboljšanim ukupnim preživljenjem (Tablica 9). U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME učinak empagliflozina na primarnu kombiniranu mjeru ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda većinom nije ovisio o glikemijskoj kontroli ili bubrežnoj funkciji (eGFR) i općenito je bio dosljedan u svim kategorijama eGFR-a sve do eGFR-a od 30 ml/min/1,73 m^2.

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

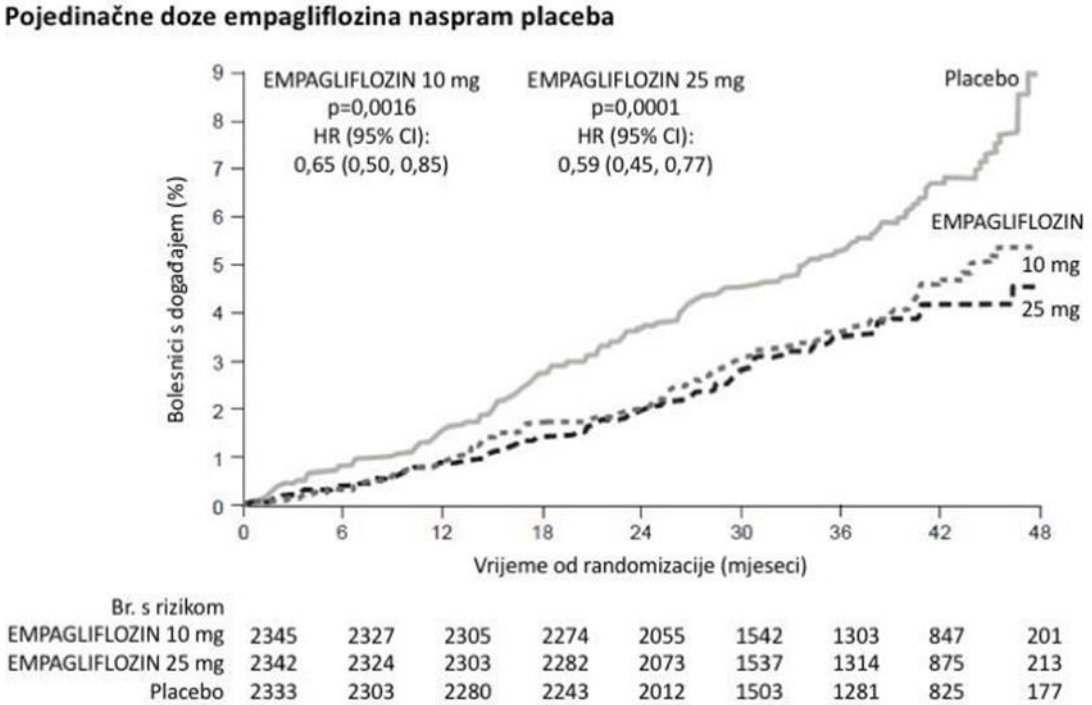
Tablica 9: Učinak liječenja za primarnu kompozitnu mjeru ishoda, njezine komponente i mortalitet[a]

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

[a] Liječeni set ispitanika, tj. bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka
[b] Doze empagliflozina 10 mg i 25 mg, združeno.
* Budući da su podaci iz ispitivanja bili uključeni u interim analizu, primijenjen je dvostrani 95,02%-tni interval pouzdanosti što odgovara p-vrijednosti od manje od 0,0498 za značajnost.

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



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

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Nefropatija
U ispitivanju EMPA-REG OUTCOME, HR je za razdoblje do prvog događaja nefropatije iznosio 0,61 (95% CI 0,53; 0,70) za empagliflozin (12,7%) naspram placeba (18,8%).
Povrh toga, uz empagliflozin je bila učestalija (HR 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) pojava perzistirajuće normoalbuminurije ili mikroalbuminurije (49,7%) u bolesnika s početnom makroalbuminurijom u usporedbi s placebom (28,8%).

Vrijednost glukoze 2 sata nakon obroka

Liječenje empagliflozinom kao dodatkom metforminu ili metformin plus sulfonilureja rezultiralo je klinički značajnim poboljšanjem vrijednosti glukoze 2 sata nakon obroka (test tolerancije nakon obroka) u 24. tjednu (dodatak terapiji metforminom, placebo: +5,9 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -46,0 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -44,6 mg/dl, dodatak terapiji metforminu plus sulfonilureja, placebo: -2,3 mg/dl, empagliflozin 10 mg: -35,7 mg/dl, empagliflozin 25 mg: -36,6 mg/dl).

Bolesnici s početnom vrijednošću HbA1c ≥9%

U prethodno specificiranoj analizi ispitanika s početnom vrijednošću HbA1c ≥9,0% liječenje empagliflozinom 10 mg ili 25 mg kao dodatkom metforminu rezultiralo je statistički značajnim sniženjima vrijednosti HbA1c u 24. tjednu (prilagođena srednja promjena u odnosu na početnu vrijednost u iznosu od -1,49% za empagliflozin od 25 mg, -1,40% za empagliflozin od 10 mg te -0,44% za placebo).

Tjelesna težina

U prethodno specificiranoj združenoj analizi četiriju placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom (68% svih bolesnika primali su osnovnu terapiju metforminom) rezultiralo je smanjenjem tjelesne težine u usporedbi s placebom u 24. tjednu (-2,04 kg za empagliflozin 10 mg, -2,26 kg za empagliflozin 25 mg i -0,24 kg za placebo) koje se održalo do 52. tjedna (-1,96 kg za empagliflozin 10 mg, -2,25 kg za empagliflozin 25 mg i -0,16 kg za placebo).

Krvni tlak

Djelotvornost i sigurnost empagliflozina ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim krvnim tlakom na različitim antidijabetičkim lijekovima i do dvije antihipertenzivne terapije. Liječenje empagliflozinom jedanput dnevno rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti HbA1c i 24-satnog srednjeg sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka utvrđenog ambulantnim praćenjem krvnog tlaka (Tablica 10). Liječenje empagliflozinom dovelo je do sniženja sistoličkog (SKT) i dijastoličkog (DKT) krvnog tlaka mjerenog u sjedećem položaju.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu placebom kontroliranog ispitivanja empagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nekontroliranim krvnim tlakom[a]

	Placebo	**Empagliflozin**	
		10 mg	**25 mg**
N	271	276	276
HbA1c (%) u 12. tjednu[1]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	7,90	7,87	7,92
Promjena od početne vrijednosti[2]	0,03	-0,59	-0,62
Razlika od placeba[1] (95% CI)[2]		-0,62* (-0,72; -0,52)	-0,65* (-0,75; -0,55)
24-satni SKT u 12. tjednu[3]			
Početna vrijednost	131,72	131,34	131,18

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

(srednja vrijednost)			
Promjena od početne vrijednosti[4]	0,48	-2,95	-3,68
Razlika od placeba[4] (95% CI)		-3,44* (-4,78; -2,09)	-4,16* (-5,50; -2,83)
24-satni DKT u 12. tjednu[3]			
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	75,16	75,13	74,64
Promjena od početne vrijednosti[5]	0,32	-1,04	-1,40
Razlika od placeba[5] (95% CI)		-1,36** (-2,15; -0,56)	-1,72* (-2,51; -0,93)

[a] Potpuni skup za analizu (engl. *full analysis set*, FAS)
[1] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*)
[2] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova
[3] LOCF, cenzurirane vrijednosti nakon uzimanja pomoćne antidijabetičke terapije (engl. *antidiabetic rescue therapy*) ili promjene pomoćne antihipertenzivne terapije (engl. *antihypertensive rescue therapy*)
[4] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova
[5] Srednja vrijednost prilagođena za početnu vrijednost dijastoličkog krvnog tlaka (DKT), početnu vrijednost HbA1c, početnu vrijednost eGFR, zemljopisno područje i broj antihipertenzivnih lijekova
* p-vrijednost <0,0001
** p-vrijednost <0,001

U prethodno specificiranoj združenoj analizi četiriju placebom kontroliranih ispitivanja, liječenje empagliflozinom (68% svih bolesnika primali su osnovnu terapiju metforminom) rezultiralo je sniženjem sistoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg, empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) u usporedbi s placebom (-0,5 mmHg) kao i dijastoličkog krvnog tlaka (empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg, empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) u usporedbi s placebom (-0,5 mmHg) u 24. tjednu koje se održalo do 52. tjedna.

Metformin

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje utvrdilo je dugotrajnu korist intenzivne regulacije glikemije u šećernoj bolesti tipa 2. Analiza rezultata za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom koji su liječeni metforminom nakon neuspjeha liječenja samo režimom prehrane pokazala je:
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od bilo koje komplikacije povezane s šećernom bolešću u skupini liječenoj metforminom (29,8 događaja/1000 bolesnik-godina) naspram samo režima prehrane (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), p=0,0023 te naspram skupina liječenih kombinacijom sa sulfonilurejom i inzulinom u monoterapiji (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), p=0,0034,
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svake smrtnosti povezane s šećernom bolešću: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo režim prehrane 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, p=0,017.
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina naspram samo režima prehrane 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,011) te naspram skupina liječenih kombinacijom sa sulfonilurejom i inzulinom u monoterapiji 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,021),
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo režim prehrane 18 događaja/1000 bolesnik-godina (p=0,01).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

empagliflozina/metformina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u dobi od rođenja do manje od 10 godina sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).
Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina (10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg) i linagliptina (5 mg) jedanput dnevno ispitana je u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u placebom kontroliranom ispitivanju (DINAMO) tijekom 26 tjedana nakon čega je uslijedio produžetak ispitivanja sigurnosti primjene koji je trajao do 52. tjedna. Osnovne terapije kao dodatak dijeti i tjelovježbi uključivale su metformin (51%), kombinaciju metformina i inzulina (40,1%), inzulin (3,2%) ili ništa (5,7%).
Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA1c u 26. tjednu između empagliflozina (N=52) i placeba (N=53) od -0,84% bila je klinički značajna i statistički značajna (95% CI -1,50; -0,19, p=0,0116). Povrh toga, liječenje empagliflozinom naspram placeba rezultiralo je kliničkim značajnom prilagođenom srednjom vrijednošću promjene FPG-a od -35,2 mg/dl (95% CI -58,6; -11,7) [-1,95 mmol/l (-3,25; -0,65)]. U podskupini koja je primala metformin (N=48 kod empagliflozina, N=47 kod placeba) te su vrijednosti iznosile -0,76% (95% CI -1,45%; -0,08%) za HbA1c i -38,28 mg/dl (95% CI: -60,47 do -16,10) za FPG.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Empagliflozin/metformin

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazali su da su empagliflozin/metformin (empagliflozin/metforminklorid) kombinirane tablete od 5 mg/850 mg, 5 mg/1000 mg, 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1000 mg bioekvivalentne istodobnoj primjeni odgovarajućih doza empagliflozina i metformina kao pojedinačnih tableta.

Primjena empagliflozina/metformina od 12,5 mg/1000 mg uz hranu rezultirala je smanjenjem vrijednosti AUC od 9% te smanjenjem vrijednosti C_{max} od 28% za empagliflozin u usporedbi s uvjetima natašte. Za metformin vrijednost AUC se smanjila za 12%, a vrijednost C_{max} se smanjila za 26% u usporedbi s uvjetima natašte. Opaženi učinak hrane na empagliflozin i metformin nije se smatrao klinički značajnim. Međutim, kako se preporučuje uzimanje metformina uz obroke, također se predlaže uzimanje lijeka Mempoglyn s hranom.

Sljedeće tvrdnje predstavljaju farmakokinetička svojstva za pojedinačne djelatne tvari lijeka Mempoglyn.

Empagliflozin

Apsorpcija
Farmakokinetika empagliflozina opsežno je karakterizirana u zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon peroralne primjene, empagliflozin se brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi pri medijanu t_{max} od 1,5 sati nakon primjene doze. Potom su se koncentracije u plazmi smanjile na bifazni način s brzom distribucijskom fazom i relativno sporom terminalnom fazom. Srednje vrijednosti plazmatskog AUC i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 1870 nmol.h/l i 259 nmol/l uz empagliflozin 10 mg te 4740 nmol.h/l i 687 nmol/l uz empagliflozin 25 mg primijenjenim jedanput dnevno.

Sistemska izloženost empagliflozinu povećala se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri nakon jednokratne doze empagliflozina i u stanju dinamičke ravnoteže bili su slični, što upućuje na linearnu farmakokinetiku u odnosu na vrijeme. Nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetici empagliflozina između zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.
Farmakokinetike empagliflozina 5 mg dvaput dnevno i empagliflozina 10 mg jedanput dnevno uspoređivale su se u zdravih ispitanika. Ukupna izloženost (AUC_{ss}) empagliflozinu tijekom 24 sata uz empagliflozin 5 mg primijenjen dvaput dnevno bila je slična empagliflozinu 10 mg primijenjenom jedanput dnevno. Kao što se pretpostavljalo, empagliflozin 5 mg primijenjen dvaput dnevno u usporedbi s empagliflozinom 10 mg primijenjenim jedanput dnevno rezultirao je nižim vrijednostima C_{max} i većim najnižim koncentracijama empagliflozina u plazmi (C_{min}).

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Primjena empagliflozina 25 mg nakon unosa obroka s visokim sadržajem masti i kalorija rezultirala je neznatno nižom izloženošću; AUC se smanjio za približno 16%, a C_{max} za približno 37% u usporedbi sa stanjem natašte. Opaženi učinak hrane na farmakokinetiku empagliflozina nije se smatrao klinički značajnim te se empagliflozin može primijenjivati sa ili bez hrane. Slični rezultati postignuti su kada su se Mempoglyn (empagliflozin/metformin) kombinirane tablete primjenjivale uz obrok s visokim sadržajem masti i kalorija.

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

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

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 - <90 ml/min.) i bolesnika sa zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega, AUC empagliflozina se povećao za približno 18%, 20%, 66% odnosno 48% u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su slične u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i zatajenjem bubrega/terminalnim stadijem bolesti bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Vršne razine empagliflozina u plazmi bile su približno 20% više u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da se prividni oralni klirens empagliflozina smanjio sa smanjenjem klirensa kreatinina, dovodeći do povećanja izloženosti lijeku.

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

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

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

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

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

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

Pedijatrijska populacija
U pedijatrijskom ispitivanju faze 1 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika empagliflozina (5 mg, 10 mg i 25 mg) u djece i adolescenata u dobi od ≥10 do <18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika.
U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika (promjena HbA1c od početne vrijednosti) empagliflozina u dozi od 10 mg uz moguće povećanje doze do 25 mg u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi odnos između izloženosti i odgovora bio je sveukupno usporediv u odraslih te djece i adolescenata. Peroralna primjena empagliflozina rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika.
Opažene geometrijske srednje vrijednosti najnižih koncentracija i geometrijske srednje vrijednosti koncentracije 1,5 sati nakon primjene u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 26,6 nmol/l odnosno 308 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 10 mg jedanput dnevno i 67,0 nmol/l odnosno 525 nmol/l uz empagliflozin u dozi od 25 mg jedanput dnevno.

Metformin

Apsorpcija
Nakon oralne doze metformina, t_{max} je postignut nakon 2,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost tablete metformina od 500 mg ili 850 mg iznosila je približno 50-60% u zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija pronađena u fecesu iznosila je 20-30%. Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearne. Pri preporučenim dozama metformina i režimima doziranja, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 24 do 48 sati te općenito iznose manje od 1 mikrogram/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prekoračivale 5 mikrograma/ml čak niti pri maksimalnim dozama.
Hrana smanjuje opseg i neznatno odgađa apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg metforminklorida uočena je 40% niža vršna koncentracija u plazmi, 25%-tno smanjenje vrijednosti AUC i 35-minutno produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi. Klinički značaj ovih smanjenja nije poznat.

Distribucija
Vezanje na protein plazme je zanemarivo. Metformin se razdjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi je niža od vršne vrijednosti u plazmi, a javlja se u približno isto vrijeme. Crvene krvne stanice vjerojatno predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (Vd) kretao se u rasponu između 63-276 l.

Biotransformacija
Metformin se luči u nepromijenjenom obliku u urin. Metaboliti nisu utvrđeni u ljudi.

Eliminacija

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

Bubrežni klirens metformina je >400 ml/min. što ukazuje da se metformin uklanja putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Nakon oralne doze, prividni terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 6,5 sati.

Oštećenje funkcije bubrega
Kada je funkcija bubrega oštećena, bubrežni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina i stoga je poluvijek eliminacije produljen dovodeći do povišenih razina metformina u plazmi.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Ispitivanje jednokratne doze: nakon jednokratnih doza metforminklorida od 500 mg, pedijatrijski bolesnici su pokazali farmakokinetički profil sličan profilu koji je opažen u zdravih odraslih osoba. Ispitivanje višekratne doze: Nakon ponovljenih doza od 500 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana u pedijatrijskih bolesnika, vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) bile su približno 33% odnosno 40% niže u usporedbi s odraslim dijabetičarima koji su primali ponovljene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana. Budući da se doza pojedinačno titrirala na temelju glikemijske kontrole, ovi rezultati imaju ograničeni klinički značaj.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Empagliflozin i metformin

Ispitivanja opće toksičnosti u štakora u trajanju do 13 tjedana provedena su s kombinacijom empagliflozina i metformina te nisu pokazala dodatne ciljne organe u usporedbi s empagliflozinom ili metforminom kao monoterapijama. Neki odgovori su se povećali uslijed kombiniranog liječenja, kao što su učinci na fiziologiju bubrega, ravnotežu elektrolita te acidobazni status. Međutim, samo se hipokloremija smatrala štetnom pri izloženosti od približno 9 i 3 puta većoj od kliničke AUC izloženosti maksimalne preporučene doze empagliflozina, odnosno metformina.

Ispitivanje embrio-fetalnog razvoja u skotnih štakora nije ukazalo na teratogene učinke pripisane istodobnoj primjeni empagliflozina i metformina pri izloženosti približno 14 puta većoj od kliničke AUC izloženosti empagliflozinu povezane s najvećom dozom, te 4 puta većoj od kliničke AUC izloženosti metforminu povezane s dozom od 2000 mg.

Empagliflozin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti, plodnosti i ranog embrionalnog razvoja.
U dugotrajnim ispitivanjima toksičnosti u glodavaca i pasa opaženi su znakovi toksičnosti pri izloženostima većima ili jednakima od 10-struke kliničke doze empagliflozina. Većina toksičnosti je bila konzistentna sa sekundarnom farmakologijom povezanom s gubitkom glukoze putem mokraće i neravnotežom elektrolita uključujući smanjenu tjelesnu težinu i tjelesnu masnoću, povećanu konzumaciju hrane, proljev, dehidraciju, sniženu vrijednost glukoze u serumu i povišene vrijednosti drugih serumskih parametara koji odražavaju povećani metabolizam proteina i glukoneogenezu, promjene u mokraći poput poliurije i glukozurije, te mikroskopske promjene uključujući mineralizaciju u bubregu kao i nekim mekim i vaskularnim tkivima. Mikroskopski dokaz učinaka pretjerane farmakologije na bubreg, koji su opaženi u pojedinih vrsta, uključivali su tubularnu dilataciju te tubularnu mineralizaciju i mineralizaciju pelvisa pri približno 4-strukoj kliničkoj AUC izloženosti empagliflozinu koja je povezana s dozom od 25 mg.

Empagliflozin nije genotoksičan.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti, empagliflozin nije povećao incidenciju tumora u ženki štakora do najviše doze od 700 mg/kg/dan, što približno odgovara 72-strukom iznosu maksimalne kliničke AUC izloženosti empagliflozinu. U mužjaka štakora bile su opažene benigne vaskularne

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

proliferativne lezije (hemangiomi) mezenterijalnih limfnih čvorova povezane s liječenjem pri najvišoj dozi, ali ne pri dozi od 300 mg/kg/dan, što približno odgovara 26-strukom iznosu maksimalne kliničke izloženosti empagliflozinu. Veća incidencija tumora intersticijskih stanica testisa opažena je u štakora pri dozi od 300 mg/kg/dan i više, ali ne pri 100 mg/kg/dan, što odgovara približno 18-strukoj maksimalnoj izloženosti empagliflozinu. Oba tumora su česti u štakora te se ne smatraju relevantnima za ljude.

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

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

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

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

Metformin

Neklinički podaci za metformin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala ili reproduktivne toksičnosti. Teratogenost metformina, koja se većinom očitovala kao povećanje broja malformacija skeleta, bila je opažena u štakora soja Wistar Hannover pri dozama od 500 mg/kg/dan, koje odgovaraju 7 puta većoj dozi od maksimalne preporučene ljudske doze metformina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana
magnezijev stearat

Film ovojnica
poli(vinilni alkohol)
kalcijev karbonat
makrogol
talk
željezov oksid, žuti (E172) – *samo za 5 mg/850 mg i 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete*

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO

željezov oksid, crveni (E172) – *samo za 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete*
željezov oksid, crni (E172) – *samo za 12,5 mg/850 mg i 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PVDC/PVC bijeli//Al sa simbolima sunca/mjeseca): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 100, 120, 196 i višestruko pakiranje koje sadrži 180 (3 pakiranja od 60) i 180 (2 pakiranja od 90) filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

Mempoglyn 5 mg/850 mg filmom obložene tablete: HR-H-219426680
Mempoglyn 5 mg/1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-861330101
Mempoglyn 12,5 mg/850 mg filmom obložene tablete: HR-H-757058850
Mempoglyn 12,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-195506082

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. svibnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
08 - 05 - 2026
ODOBRENO