

OZET**EMPAGLİFLOZİNİN TERAPÖTİK KULLANIMLARI**

- 5 Mevcut buluş, böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus veya prediyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisi ve/veya önlenmesi için belirli SGLT-2 inhibitörleri ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavisi için veya prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir tedavi yönteminde kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve <60 ml/dak/1,73 m²'dir.

2. İstem 1'e göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, hastada orta şiddette A böbrek hasarı veya evre 3A kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve <60 ml/dak/1,73 m²'dir.

3. İstem 1'e göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, hastada orta şiddette B böbrek hasarı veya evre 3B kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve <45 ml/dak/1,73 m²'dir.

4. Önceki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, empagliflozin, 1 mg ila 25 mg empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim olarak uygulanır.

25

5. Önceki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, empagliflozin, 10 mg empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim olarak uygulanır.

6. Önceki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, empagliflozin, 25 mg empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim olarak uygulanır.

5 7. Önceki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, empagliflozin günde bir defa uygulanır.

8. Önceki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, söz konusu kullanım diyet ve egzersize
10 ektir.

9. Önceki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, yöntem bir yetişkin hastada tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi içindir veya tip 2 diabetes mellitus'u olan
15 bir yetişkin hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi içindir, burada empagliflozin hastaya günlük toplam 10 mg miktarında oral olarak uygulanır.

10. İstem 9'a göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada,
20 hastada orta şiddette A böbrek hasarı veya evre 3A kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir.

11. İstem 9'a göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada,
25 hastada orta şiddette B böbrek hasarı veya evre 3B kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 45 ml/dak/1,73 m²'dir.

12.1 ila 8 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, yöntem bir yetişkin hastada tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi içindir veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir yetişkin hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi içindir, burada empagliflozin hastaya günlük toplam 25 mg miktarında 5 oral olarak uygulanır ve burada, hastada orta şiddette A böbrek hasarı veya evre 3A kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir.

10

13.1 ila 8 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, hasta yetişkin bir hastadır.

14.1 ila 13 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, empagliflozin bir veya daha fazla 15 diğer antidiyabetik madde ile birlikte uygulanır.

15.1 ila 13 arasındaki istemlerden herhangi birine göre kullanım amaçlı empagliflozin olup, burada, empagliflozin metformin ve/veya 20 linagliptin ile kombine uygulanır.

24992

TARİFNAME

EMPAGLİFLOZİNİN TERAPÖTİK KULLANIMLARI

5

Buluşun Ait Olduğu Teknik Alan

Mevcut buluş, bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavisi için veya prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir tedavi yönteminde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir.

Buluşun Geçmişi

2030 yılında dünya çapında 552 milyon kişiye yayılması beklenen diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) tüm diyabet vakalarının %90'ını oluşturur. T2DM tedavisi için olan ilaçların çoğu insüline bağımlı mekanizmalar üzerinden etki gösterir; T2DM için karakteristik olan ilerleyici beta hücresi fonksiyonu kaybı, T2DM'si olan çoğu hastanın sonunda glisemik kontrolü korumak için birden çok tedaviye ihtiyaç duyacağı anlamına gelmektedir.

Nefropati, diyabeti olan hastalarda kötü glisemik kontrolün iyi

anlaşılmış bir komplikasyonudur. T2DM'si olan hastaların tahminen %10-36'sı bir ölçüde böbrek hasarına sahiptir ve diyabet olan hastaların yaklaşık %40'ında kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır. KBH 5 evrede sınıflandırılmıştır, burada evre 1, ≥ 90 olan normal GFR (ml/dak/1,73 m²) değeriyle böbrek hasarındır; evre 2, GFR değerinde hafif azalmayla birlikte (GFR 60-89) hafif böbrek hasarındır; evre 3, GFR değerinde orta düzeyde azalmadır (GFR 30-59); evre 4, GFR değerinde önemli azalmadır (GFR 15-29); ve evre 5, böbrek yetmezliğidir (GFR <15 veya diyaliz).

Böbrek hasarı olan hastalarda bir dizi antidiyabetik ajanın kullanımı kısıtlanmıştır. Metformin, birikme riski ve laktik asidoz riskinden dolayı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir. Böbrek hasarı olan hastalarda insülin sekretagogları kullanılırken dikkatli olunması önerilir. DPP-4 inhibitörleri saksagliptin, sitagliptin ve vildagliptin (ancak linagliptin değil) ağırlıklı olarak renal yoldan atılırlar, bu nedenle, ilerlemiş kronik böbrek hastalığı olan hastalarda doz azaltımı gereklidir.

Bu nedenle, böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda tip 2 diyabet gibi metabolik bozuklukların tedavisi için yöntemlere, ilaçlara ve farmasötik bileşimlere ihtiyaç vardır.

Buluşun Özeti

Buluş, ekli istemlerde tanımlanmıştır. İstemlerin kapsamadığı buluş konuları, hali hazırda talep edilmekte olan buluşun bir parçası değildir.

Mevcut buluş, bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavisi için veya prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes

mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir tedavi yönteminde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır veya burada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir.

Dolayısıyla, bir uygulamada, mevcut buluşta empagliflozinin aşağıdaki yöntemlerden biri ya da daha fazlasında kullanılması için bir yöntem sağlanır:

- tip 2 diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık kan şekeri, hiperglisemi, postprandial hiperglisemi, hiperinsülinemi ve metabolik sendromdan oluşan gruptan seçilen bir metabolik bozukluğun önlenmesi, ilerlemesinin yavaşlatılması, geciktirilmesi veya tedavi edilmesinde; veya
- prediyabetin ilerlemesinin yavaşlatılması, geciktirilmesi veya tedavi edilmesinde; veya
- tip 2 diabetes mellitus'un önlenmesi, ilerlemesinin yavaşlatılması, başlangıcının geciktirilmesi veya tedavi edilmesinde; veya
- glisemik kontrolün iyileştirilmesinde ve/veya açlık plazma glukozunun veya postprandial plazma glukozunun ve/veya glikozillenmiş hemoglobin HbA1c'nin azaltılması için; veya
- bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık kan şekeri, insülin direnci veya metabolik sendromun önlenmesi, yavaşlatılması, geciktirilmesi veya tip 2 diabetes mellitus'a ilerlemesinin tersine çevrilmesinde; veya

- kataraktlar ve örneğin nefropati, retinopati, nöropati, doku iskemisi, diyabetik ayak, dislipidemi, arterioskleroz, miyokard enfarktüsü, akut koroner sendrom, instabil angina pectoris, stabil angina pectoris, inme, periferik arter oklüzif hastalığı, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, kalp ritim bozuklukları ve vasküler restenoz gibi mikro- ve makrovasküler hastalıklar gibi diabetes mellitus komplikasyonlarından oluşan gruptan seçilen bir rahatsızlığın veya bozukluğun önlenmesi, ilerlemesinin yavaşlatılması, geciktirilmesi veya tedavi edilmesinde; veya
 - vücut ağırlığının ve/veya vücuttaki yağın azaltılmasında veya vücut ağırlığının ve/veya vücuttaki yağ artışının önlenmesinde veya vücut ağırlığını ve/veya vücuttaki yağı azaltmanın kolaylaştırılmasında; veya
 - pankreas beta hücrelerinin dejenerasyonunun ve/veya pankreas beta hücrelerinin işlevselliğinin azalmasının önlenmesi, yavaşlatılması, geciktirilmesi veya tedavi edilmesinde ve/veya pankreas beta hücrelerinin işlevselliğinin iyileştirilmesinde ve/veya pankreastan insülin salgılanması işlevinin yeniden sağlanmasında; veya
 - anormal ektojik yap, özellikle karaciğerde yağ birikmesine bağlanan hastalıkların veya rahatsızlıkların önlenmesinde, yavaşlatılmasında, geciktirilmesinde veya tedavi edilmesinde; veya
 - insülin duyarlılığının korunmasında ve/veya iyileştirilmesinde ve/veya hiperinsülinemi ve/veya insülin direncinin tedavi edilmesinde veya önlenmesinde;
- böbrek hasarı veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bir hastada, özellikle orta şiddette böbrek hasarı olan bir hastada.

Bir uygulamada, yöntem prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesini içerir. Bir uygulamada, yöntem prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesini içerir.

5

Dolayısıyla, bir uygulamada, mevcut buluş bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavisi için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozini sağlar, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı vardır. Bir
10 uygulamada, hastada orta şiddette A böbrek hasarı vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette B böbrek hasarı vardır.

Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi
15 için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozini sağlar, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette A böbrek hasarı vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette B böbrek hasarı vardır.

20

Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavisi için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozini sağlar, burada, hastada evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır.
25 Bir uygulamada, hastada evre 3A kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır. Bir uygulamada, hastada evre 3B kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır.

Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozini sağlar, burada, hastada evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır. Bir uygulamada, hastada evre 3A kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır. Bir uygulamada, hastada evre 3B kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi için veya prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için bir yöntem sağlar, söz konusu yöntem şunları içerir:

- a) bir hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi;
- b) orta şiddette böbrek hasarı olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesi ancak şiddetli böbrek hasarı veya böbrek yetmezliği olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmemesi.

Bir uygulamada, yöntem ayrıca hafif böbrek hasarı olan veya böbrek fonksiyonu normal olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesini içerir.

20

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

- a) tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyan bir hastanın belirlenmesi;
- b) söz konusu hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi;
- c) orta şiddette böbrek hasarı olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesi ancak şiddetli böbrek hasarı veya böbrek yetmezliği olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmemesi.

Bir uygulamada, yöntem ayrıca hafif böbrek hasarı olan veya böbrek fonksiyonu normal olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesini içerir.

- 5 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi için veya prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için bir yöntem sağlar, söz konusu yöntem şunları içerir:
 - a) söz konusu hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi;
 - 10 b) orta şiddette A böbrek hasarı olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesi ancak orta şiddette B böbrek hasarı, şiddetli böbrek hasarı veya böbrek yetmezliği olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmemesi.

- 15 Bir uygulamada, yöntem ayrıca hafif böbrek hasarı olan veya böbrek fonksiyonu normal olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesini içerir.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

- 20 a) tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyan bir hastanın belirlenmesi;
- b) söz konusu hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi;
- c) orta şiddette A böbrek hasarı olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesi ancak orta şiddette B böbrek hasarı, şiddetli böbrek
- 25 hasarı veya böbrek yetmezliği olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmemesi.

Bir uygulamada, yöntem ayrıca hafif böbrek hasarı olan veya böbrek fonksiyonu normal olan bir hastanın empagliflozin ile tedavi edilmesini içerir.

- 5 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca tip 2 diyabetin tedavi edilmesi için aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

a) prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyan bir hastanın glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) tayin edilmesi;

- 10 b) hastanın eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ise hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, empagliflozin hastanın eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında ise uygulanır. Bir uygulamada, yöntem ayrıca hastanın eGFR değerinin 30 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşmesi durumunda empagliflozinin kesilmesini içerir. Bir uygulamada, empagliflozin hastanın eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında ise uygulanır. Bir uygulamada, yöntem ayrıca hastanın eGFR değerinin 45 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşmesi durumunda empagliflozinin kesilmesini içerir.

20

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

a) bir hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi;

b) hastaya empagliflozin uygulanması;

- 25 c) hastanın eGFR değerinin 30 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşmesi durumunda empagliflozinin kesilmesi.

Bir uygulamada, empagliflozin hastanın eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında ise uygulanır.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

- a) bir hastanın böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi;
- b) hastaya empagliflozin uygulanması;
- 5 c) hastanın eGFR değerinin 45 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşmesi durumunda empagliflozinin kesilmesi.

Bir uygulamada, empagliflozin hastanın eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında ise uygulanır.

- 10 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi için aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

- a) tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyan hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında
- 15 olduğunun tayin edilmesi;
- b) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, yöntem ayrıca hastanın eGFR değerinin 30 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşmesi durumunda empagliflozinin kesilmesini içerir.

20

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi için aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

- a) tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyan hastanın eGFR
- 25 değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında olduğunun tayin edilmesi;
- b) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, yöntem ayrıca hastanın eGFR değerinin 45 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşmesi durumunda empagliflozinin kesilmesini içerir.

- 5 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasında olan bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'un tedavi edilmesi için aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlar:

a) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 10 ölçülmesi

b) belirtilen hastalarda prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisi için empagliflozinin etkililiğinin ölçülmesi; ve

c) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, hastanın glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 45 15 ml/dak/1,73 m² ile < 60 ml/dak/1,73 m² arasındadır. Empagliflozinin etkililiği, örneğin hastada serbest plazma glukozunun (FPG) %HbA1c değeri tayin edilerek ölçülür.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi 20 yöntemi sağlar:

a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;

b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;

25 c) empagliflozinin tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine

dayanarak hasta için empagliflozin uygulanmasını içeren bir prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinin seçilmesi; ve d) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, adım b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 90 ml/dak/1,73 m² olduğunun 5 tayin edilmesini içerir. Bir uygulamada, adım b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesini içerir.

10 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

a) glisemik kontrolünün iyileştirilmesine ihtiyaç duyan, prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastanın belirlenmesi;

b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 30 15 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;

c) empagliflozinin prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin uygulanmasını

20 içeren bir prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinin seçilmesi; ve

d) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, adım b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 90 ml/dak/1,73 m² olduğunun 25 tayin edilmesini içerir. Bir uygulamada, adım b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesini içerir.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

- a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
- 5 b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ölçülmesi;
- c) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
- d) empagliflozinin tip 2 diyabet tedavisinde eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin kullanımı içeren bir prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinin reçete edilmesi; ve
- 10 e) hastaya empagliflozin uygulanması.

15

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

- a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
- 20 b) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
- c) empagliflozinin tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmayabileceği bilgisine
- 25 dayanarak hasta için tedavi olarak empagliflozin seçilmesi;
- d) hastaya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimin uygulanması;
- e) farmasötik bileşim ile tedavi sırasında hastanın eGFR değerinin 30 ml/dak/1,73 m² altına düştüğünün tayin edilmesi; ve

f) empagliflozinin eGFR değeri <30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkililiğinin olmayabileceği bilgisine dayanarak hastanın farmasötik bileşim ile tedavisinin durdurulması.

5 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;

10 b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ölçülmesi;

c) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve <60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;

15 d) empagliflozinin tip 2 diyabet tedavisinde eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri <30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin kullanımı içeren bir tip 2 diabetes mellitus tedavisinin reçete edilmesi; ve

e) hastanın kendine empagliflozin uygulaması konusunda bilgilendirilmesi.

20

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;

25 b) hastanın empagliflozin kullanımını içermeyen bir ilk tedavi rejimiyle tedavi edilmesi;

c) ilk tedavi rejiminin hastada yeterli glisemik kontrol sağlamadığının tayin edilmesi;

- d) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ölçülmesi;
- e) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
- 5 f) empagliflozinin prediyabet, tip 1 veya tip 2 diyabet tedavisinde eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 30 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin kullanımı içeren değiştirilmiş bir tedavi rejiminin reçete edilmesi;
- 10 g) hastanın, değiştirilmiş tedavi rejiminin bir parçası olarak her gün kendine empagliflozin uygulaması konusunda bilgilendirilmesi; ve
- h) hastanın glisemik kontrolünün ilk tedavi rejimine kıyasla değiştirilmiş tedavi rejiminde iyileştiğinin doğrulanması.
- 15 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:
 - a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
 - b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
 - 20 c) empagliflozinin prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin içeren bir tip 2
 - 25 diyabet tedavisinin seçilmesi; ve
 - d) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

- a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
- b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ölçülmesi;
- 5 c) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
- d) empagliflozinin tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine
- 10 dayanarak hasta için empagliflozin kullanımı içeren bir prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinin reçete edilmesi; ve
- e) hastaya empagliflozin uygulanması.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

- a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
- b) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
- 20 c) empagliflozinin prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmayabileceği bilgisine dayanarak hasta için tedavi olarak empagliflozin seçilmesi;
- 25 d) hastaya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimin uygulanması;
- e) farmasötik bileşim ile tedavi sırasında hastanın eGFR değerinin 45 ml/dak/1,73 m² altına düştüğünün tayin edilmesi; ve

f) empagliflozinin eGFR değeri <45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkililiğinin olmayabileceği bilgisine dayanarak hastanın farmasötik bileşim ile tedavisinin durdurulması.

- 5 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:
- a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
 - b) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR)
 - 10 ölçülmesi;
 - c) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve <60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
 - d) empagliflozinin prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili
 - 15 olduğu ancak eGFR değeri <45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin kullanımı içeren bir tip 2 diyabet tedavisinin reçete edilmesi; ve
 - e) hastanın kendine empagliflozin uygulaması konusunda bilgilendirilmesi.

20

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca aşağıdakileri içeren bir tedavi yöntemi sağlar:

- a) bir hastanın prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyduğunun belirlenmesi;
- 25 b) hastanın empagliflozin kullanımını içermeyen bir ilk tedavi rejimiyle tedavi edilmesi;
- c) ilk tedavi rejiminin hastada yeterli glisemik kontrol sağlamadığının tayin edilmesi;

- d) hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) ölçülmesi;
- e) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi;
- 5 f) empagliflozinin prediyabet, tip 1 veya tip 2 diyabet tedavisinde eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olduğu ancak eGFR değeri < 45 ml/dak/1,73 m² olan hastalarda etkili olmadığı bilgisine dayanarak hasta için empagliflozin kullanımı içeren değiştirilmiş bir tedavi rejiminin reçete edilmesi;
- 10 g) hastanın, değiştirilmiş tedavi rejiminin bir parçası olarak her gün kendine empagliflozin uygulaması konusunda bilgilendirilmesi; ve
- h) hastanın glisemik kontrolünün ilk tedavi rejimine kıyasla değiştirilmiş tedavi rejiminde iyileştiğinin doğrulanması.
- 15 Bir uygulamada, yukarıdaki yöntemlerin herhangi birinde empagliflozin bir farmasötik bileşim, örneğin bir tablet olarak uygulanır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim 10 mg veya 25 mg empagliflozin içerir. Bir uygulamada, empagliflozin günde bir defa uygulanır.
- 20 Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, hastaya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozin
- 25 sağlar, burada hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir. Bir uygulamada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 45 ml/dak/1,73 m²'dir. Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca orta şiddette

böbrek hasarı olan bir tip 2 diabetes mellitus hastasında glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, hastaya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozin sağlar. Bir uygulamada, hastada orta şiddette A

5 böbrek hasarı (KBH evre 3A) vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette B böbrek hasarı (KBH evre 3B) vardır. Bir uygulamada, farmasötik bileşim 10 mg veya 25 mg empagliflozin içerir. Bir uygulamada, empagliflozin günde bir defa uygulanır.

10 Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² iken bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanım amaçlı empagliflozin sağlar.

15 Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² iken bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanım amaçlı empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim sağlar.

20

Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² iken prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesinde kullanım amaçlı

25 empagliflozin sağlar.

Bir uygulamada, mevcut ifşa ayrıca, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m² iken prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada

glisemik kontrolün iyileştirilmesinde kullanım amaçlı empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim sağlar.

Bir uygulamada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 30 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir. Bir uygulamada, hastanın hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ≥ 45 ml/dak/1,73 m² ve < 60 ml/dak/1,73 m²'dir.

Bir uygulamada, mevcut buluş ayrıca, orta şiddette böbrek hasarı olan bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanım amaçlı empagliflozin sağlar. Bir uygulamada, mevcut ifşa orta şiddette böbrek hasarı olan bir hastada prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanım amaçlı empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim sağlar. Bir uygulamada, mevcut buluş orta şiddette böbrek hasarı olan bir prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus hastasında glisemik kontrolün iyileştirilmesinde kullanım amaçlı empagliflozin sağlar. Bir uygulamada, mevcut ifşa orta şiddette böbrek hasarı olan bir prediyabet, tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus hastasında glisemik kontrolün iyileştirilmesinde kullanım amaçlı empagliflozin içeren bir farmasötik bileşim sağlar.

Bir uygulamada, empagliflozinin veya yukarıdaki bir farmasötik bileşimin tüm kullanımlarında, hastada orta şiddette A böbrek hasarı veya orta şiddette B böbrek hasarı vardır. Bir uygulamada, kullanım beslenme ve egzersize ektir. Bir uygulamada, hasta yetişkin bir hastadır. Bir uygulamada, kullanım günde bir defadır. Bir uygulamada, kullanım günde bir defa 10 mg veya 25 mg'dir.

Mevcut buluşun diğer bir özelliğinde, empagliflozin oral olarak, örneğin 10 mg veya 25 mg toplam günlük miktarda uygulanır. Bir uygulamada, empagliflozin 10 mg veya 25 mg empagliflozin içeren
5 bir farmasötik bileşim olarak, örneğin br tablet olarak uygulanır.

Mevcut buluşun bir özelliğinde, burada bildirilen bir yöntemde veya kullanımda, hasta tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastadır (veya tip 2 diabetes mellitus hastasıdır), tip 2 diabetes mellitus için tedavi edilen
10 bir hastadır, tip 2 diabetes mellitus tanısı konan bir hastadır veya tip 2 diabetes mellitus için tedaviye ihtiyaç duyan bir hastadır. Bir özellikte, hasta prediyabeti olan bir hastadır.

Mevcut buluşun diğer bir özelliğinde, burada tarif edilen bir yöntemde veya kullanımda, empagliflozin hastaya, örneğin burada tarif edilen
15 bir hastaya günlük 10 mg başlangıç dozuyla uygulanır. Bir özellikte, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekli olduğunda, empagliflozin dozu günlük 25 mg'ye artırılır. Dolayısıyla, diğer bir özellikte, mevcut ifşada burada tarif edilen ve şunları içeren bir
20 yöntem veya kullanım sağlanır: a) bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastada ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması.

25 Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) bir hastaya günde 10 mg empagliflozin

uygulanması, b) hastada ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması.

Mevcut ifşanın diğer bir özelliğinde, burada tarif edilen yöntemde veya kullanımda empagliflozin bir hastaya, örneğin eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya veya eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² bir hastaya günde 10 mg başlangıç dozunda uygulanır. Bir özellikte, belirtilen yöntemde veya kullanımda, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekli olduğunda, doz günlük 25 mg'ye artırılır. Bir özellikte, eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastada, eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastada veya eGFR değeri > 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastada empagliflozin dozu günde 25 mg'ye artırılır.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması ve b) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya uygulanan empagliflozin dozunun günde 25 mg'ye artırılması. Bir özellikte, adım a)'daki söz konusu hastada ilave glisemik kontrol gereklidir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması. Bir özellikte, adım b) ayrıca

hasta için ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesini içerir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması ve b) eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya uygulanan empagliflozin dozunun günde 25 mg'ye artırılması. Bir özellikte, adım a)'daki söz konusu hastada ilave glisemik kontrol gereklidir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması. Bir özellikte, adım b) ayrıca hasta için ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesini içerir.

20

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması ve b) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya uygulanan empagliflozin dozunun günde 25 mg'ye artırılması. Bir özellikte, adım a)'daki söz konusu hastada ilave glisemik kontrol gereklidir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 30 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerin ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması. Bir özellikte, adım b) ayrıca hasta için ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesini içerir.

10 Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması ve b) eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya uygulanan empagliflozin 15 dozunun günde 25 mg'ye artırılması. Bir özellikte, adım a)'daki söz konusu hastada ilave glisemik kontrol gereklidir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması. Bir özellikte, adım b) ayrıca hasta için ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesini 25 içerir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir

yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması ve b) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya uygulanan empagliflozin dozunun günde 25 mg'ye artırılması. Bir özellikte, adım a)'daki söz konusu hastada ilave glisemik kontrol gereklidir.

Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 45 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerinin ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması. Bir özellikte, adım b) ayrıca hasta için ilave glisemik kontrole gerek olduğunun tayin edilmesini içerir.

15

Diğer bir uygulamada, burada tarif edilen yöntemde veya kullanımda empagliflozin bir hastaya eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg dozunda uygulanır ve hastanın eGFR değeri ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m²'ye veya ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m²'ye düşerse hastaya günde 10 mg dozunda empagliflozin uygulanmaya devam edilir. Dolayısıyla, bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması. Dolayısıyla, bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem

25

sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve c) hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması.

5

Diğer bir uygulamada, burada tarif edilen yöntemde veya kullanımda empagliflozin bir hastaya eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg başlangıç dozunda uygulanır, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekmesi durumunda empagliflozin dozu 25 mg'ye yükseltilir ve hastanın eGFR değeri ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m²'ye veya ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m²'ye düşerse hastaya uygulanan empagliflozin dozu günde 25 mg dozunda kalır. Dolayısıyla, bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastaya uygulanan empagliflozin dozunun, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekli olduğunda günde 25 mg'ye yükseltilmesi, c) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve d) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması. Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastaya uygulanan empagliflozin dozunun, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekli olduğunda günde 25 mg'ye yükseltilmesi, c) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve d) hastaya günde 25 mg empagliflozin uygulanması.

- Diğer bir uygulamada, burada tarif edilen yöntemde veya kullanımda empagliflozin bir hastaya eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg başlangıç dozunda uygulanır, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekmesi durumunda empagliflozin dozu 25 mg'ye yükseltilir ve hastanın eGFR değeri ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m²'ye veya ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m²'ye düşerse hastaya uygulanan empagliflozin dozu günde 10 mg'ye düşürülür. Dolayısıyla, bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastaya uygulanan empagliflozin dozunun, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekli olduğunda günde 25 mg'ye yükseltilmesi, c) hastanın eGFR değerinin ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve d) hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması. Diğer bir özellikte, mevcut ifşa tip 2 diabetes mellitus'u olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, aşağıdakileri içeren bir yöntem sağlamaktadır: a) eGFR değeri ≥ 60 ml/dak/1,73 m² olan bir hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması, b) hastaya uygulanan empagliflozin dozunun, örneğin hastada ilave glisemik kontrol gerekli olduğunda günde 25 mg'ye yükseltilmesi, c) hastanın eGFR değerinin ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m² olduğunun tayin edilmesi ve d) hastaya günde 10 mg empagliflozin uygulanması.
- Bir özellikte, yukarıda tarif edilen kullanım yöntemlerinin herhangi birinde, empagliflozin bir hastaya günde br defa uygulanır, yani, örneğin bir hastaya 10 mg veya 25 mg empagliflozin günde bir defa uygulanır.

Mevcut buluşun bir özelliğinde, empagliflozin bir ya da daha fazla diğer antidiyabetik madde ile birlikte uygulanır. Bir uygulamada, diğer antidiyabetik maddeler metformin, sülfonilüreler, nateglinid, repaglinid, tiyazolidindionlar, PPARalfa-glukozidaz inhibitörleri, insülin ve insülin analogları, GLP-1 ve GLP-1 analogları ve DPP-4 inhibitörleri içerisinde seçilir. Bir özellikte, buluş empagliflozinin metformin ve/veya bir DPP-4 inhibitörü, örneğin linagliptin ile birlikte uygulanmasını içerir.

10 Mevcut buluş ayrıca burada tarif edilen yöntemlerin herhangi birinde kullanım amaçlı empagliflozini veya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimi sağlar.

15 Mevcut buluş ayrıca burada tarif edilen hastalıkların veya rahatsızlıkların herhangi birinin tedavisinde kullanım amaçlı empagliflozini veya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimi sağlar.

20 Mevcut buluş ayrıca burada tarif edilen yöntemlerin herhangi birinde kullanım amaçlı bir ilacın imalatında kullanım için empagliflozini veya empagliflozin içeren bir farmasötik bileşimi sağlar.

Tanımlar

25 Mevcut buluşa göre bir farmasötik bileşimin "**aktif bileşeni**" ifadesi mevcut buluşa göre SGLT2 inhibitörünü belirtmektedir. Bir "aktif bileşen" burada bazen "etkin madde" olarak da adlandırılmaktadır.

Bir insan hastanın "**vücut kütle endeksi**" veya "**BMI**" değeri, kilogram cinsinden ağırlık bölü metre cinsinden boyun karesi olarak tanımlanmıştır ve böylece, BMI kg/m^2 birimine sahiptir.

- 5 "**fazla kilolu**" terimi kişinin BMI değerinin 25 kg/m^2 ve daha yüksek olduğu ve 30 kg/m^2 'nin altında olduğu durum olarak tanımlanır. "Fazla kilolu" ve "pre-obez" terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır.
- 10 "**Obezite**" veya "**obez olmak**" ve benzeri ifadeler kişinin BMI değerinin 30 kg/m^2 'ye eşit veya daha yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. DSO tanımına göre, obezite ifadesi şu şekilde kategorize edilebilir: "sınıf I obezite" ifadesi, BMI değerinin 30 kg/m^2 'ye eşit veya daha yüksek ancak 35 kg/m^2 'den daha düşük olduğu durumdur;
- 15 "sınıf II obezite" ifadesi BMI değerinin 35 kg/m^2 'ye eşit veya daha yüksek ancak 40 kg/m^2 'den daha düşük olduğu durumdur; "sınıf III obezite" ifadesi BMI değerinin 40 kg/m^2 'ye eşit veya daha yüksek olduğu durumdur.
- 20 Obezite endikasyonu özellikle ekzojenik obezite, hiperinsülinemik obezite, hiperplazmik obezite, hiperfizeal adipozite, hipoplazmik obezite, hipotroid obezite, hipotalamik obezite, semptomatik obezite, infantil obezite, üst gövde obezitesi, alimenter obezite, hipogonadal obezite, santral obezite, viseral obezite, abdominal obeziteyi içerir.

25

"**Viseral obezite**" ifadesi bel/kalça oranının erkeklerde 1,0'a eşit veya daha yüksek ve kadınlarda 0,8'e eşit veya daha yüksek ölçüldüğü

durum olarak tanımlanır. İnsülin direnci ve prediyabet gelişmesi riskini tanımlar.

5 **"Abdominal obezite"** terimi genellikle bel çevresinin erkeklerde >40 inç veya 102 cm ve kadınlarda >35 inç veya 94 cm olduğu durum olarak tanımlanır. Japon etnisitesi veya Japon hastalar bakımından, abdominal obezite bel çevresi erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm olarak tanımlanabilir (bakınız örneğin Japonya'da metabolik sendrom tanısı için araştırma komitesi).

10

"Oglisemi" ifadesi bir kişinin açlık kan glukoz konsantrasyonunun normal aralık dahilinde, 70 mg/dl'den (3,89 mmol/l) yüksek ve 100 mg/dl'den (5,6 mmol/l) düşük olduğu durum olarak tanımlanır. "Açlık" kelimesi tıbbi terim olarak olağan anlamına sahiptir.

15

"Hiperglisemi" ifadesi bir kişinin açlık kan glukoz konsantrasyonunun normal aralığın üzerinde, 100 mg/dl'den (5,6 mmol/l) yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. "Açlık" kelimesi tıbbi terim olarak olağan anlamına sahiptir.

20

"Hipoglisemi" ifadesi kişinin kan glukoz konsantrasyonunun normal aralık altında, özellikle 70 mg/dl'nin (3,89 mmol/l) altında olduğu durum olarak tanımlanır.

25

"Postprandial hiperglisemi" ifadesi bir kişinin 2 saatlik postprandial kan glukoz veya serum glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl'den (11,11 mmol/l) yüksek olduğu durum olarak tanımlanır.

"Bozulmuş açlık kan şekeri" veya **"IFG"** ifadesi kişinin açlık kan glukoz konsantrasyonunun veya açlık serum glukoz konsantrasyonunun 100 mg/dl ila 125 mg/dl (yani, 5,6 mmol/l ila 6,9 mmol/l), özellikle 110 mg/dl'den yüksek ve 126 mg/dl'den (7,00 mmol/l) düşük olduğu durum olarak tanımlanır. "Normal açlık şekeri"ne sahip bir kişinin açlık glukoz konsantrasyonu 100 mg/dl'den düşüktür, yani 5,6 mmol/l'den düşüktür.

"Bozulmuş glukoz toleransı" veya **"IGT"** ifadesi bir kişinin 2 saatlik postprandial kan glukoz veya serum glukoz konsantrasyonunun 140 mg/dl'den (7,78 mmol/l) yüksek ve 200 mg/dl'den (11,11 mmol/l) düşük olduğu durum olarak tanımlanır. Anormal glukoz toleransı, yan 2 saatlik postprandial kan glukoz veya serum glukoz konsantrasyonu, bir açlık süresinin ardından alınan 75 g glukozun alınmasını takiben 2 saat sonra mg glukoz/dl plazma cinsinden kan şekeri seviyesi olarak ölçülebilir. "Normal glukoz toleransına" sahip bir kişi, 140 mg/dl'den (7,78 mmol/l) düşük bir 2 saatlik postprandial kan glukoz veya serum glukoz konsantrasyonuna sahiptir.

"Hiperinsülinemi" ifadesi, öglisemi ile veya öglisemi olmadan insülin direnci bulunan bir kişinin açlık veya postprandial serum veya plazma insülin konsantrasyonunun, el/kalça oranı $<1,0$ (erkekler için) veya $<0,8$ (kadınlar için) olan, insülin direnci olmayan, normal, yağsız kişilerdekinin üzerinde olduğu durum olarak tanımlanır.

25

"İnsüline duyarlılaştırıcı", "insülin direncini iyileştirici" veya "insülin direncini düşürücü" ifadeleri eşanlamlıdır ve birbirilerinin yerine kullanılmaktadır.

"İnsülin direnci" ifadesi, öglisemik durumu sürdürmek için, glukoz yüküne verilen normal yanıtı aşan dolaşımdaki insülin seviyelerine gerek duyulan durum olarak tanımlanır (Ford ES, ve ark. JAMA. (2002) 287:356-9). İnsülin direncinin tayin edilmesi için bir yöntem, 5 öglisemik-hiperinsülinemik klemp testidir. İnsülinin glukozu oranı bir kombine insülin-glukoz infüzyonu tekniği kapsamında tayin edilir. Glukoz absorpsiyonu, araştırılan arka plan popülasyonun ilk çeyreğinden düşük ise (DSO tanımı) insülin direnci olduğu bulunur. Klemp testinden daha az zahmetli bir yöntem de, bir intravenöz 10 glukoz tolerans testi sırasında kandaki insülin ve glukoz konsantrasyonlarının sabit zaman aralıklarında ölçüldüğü ve insülin direncinin bunlardan hesaplandığı minimal modellerdir. Bu yöntemle hepatik ve periferik insülin direnci arasında ayırma gitmek mümkün değildir.

15

Ek olarak, insülin direnci, insülin direnci olan bir hastanın tedaviye yanıtı, insülin duyarlılığı ve hiperinsülinemi de güvenilir bir insülin direnci belirteci olan "insülin direncinin tahmininde homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR)" skoru kullanılarak kantifiye edilebilir 20 (Katsuki A, ve ark. Diabetes Care 2001; 24: 362-5). İnsülin duyarlılığı için HOMA indisinin (Matthews ve ark., Diabetologia 1985, 28: 412-19) ve değişmemiş proinsülinin insüline oranının tayini için yöntemlere (Forst ve ark., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459) ve bir öglisemik klemp çalışmasına atıf yapılmıştır. Ek olarak, potansiyel 25 olarak insülin duyarlılığının yerini tutmak üzere plazma adiponektin seviyeleri izlenebilir. Homeostaz değerlendirme modeli ile insülin direnci tahmini (HOMA)-IR skoru aşağıdak formülle hesaplanır (Galvin P, ve ark. Diabet Med 1992;9:921-8):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{U/mL})] \times [\text{Açlık plazma glukozu } (\text{mmol/L})/22.5]$$

İnsülin direnci bu kişilerde HOMA-IR skoru hesaplanarak doğrulanabilir. Bu buluş amaçları doğrultusunda, insülin direnci bir
 5 kişinin HOMA-IR skorunun >4,0 olduğu veya HOMA-IR skorunun glukoz ve insülin testlerini gerçekleştiren laboratuvar için tanımlanmış normalin üst sınırının üzerinde yer aldığı klinik durum olarak tanımlanmaktadır.

- 10 Kural olarak, günlük klinik uygulamada insülin direncini değerlendirmek için diğer parametreler kullanılır. Tercihen, örneğin, artmış trigliserit seviyeleri insülin direnci varlığıyla anlamlı olarak korele olduğundan hastanın trigliserit konsantrasyonu kullanılır.
- 15 İnsülin direncine sahip olması olası kişiler, aşağıdaki özelliklerden iki veya daha fazlasını taşıyan kişilerdir: 1) fazla kilolu veya obez, 2) yüksek kan basıncı, 3) hiperlipidemi, 4) bir veya daha fazla 1. derece akrabada IGT veya IFG veya tip 2 diyabet tanısı olması.
- 20 IGT veya IFG veya tip 2 diyabet geliştirmeye yatkınlığı olan hastalar, hiperinsülinemiyle birlikte öglisemisi olanlar ve tanım gereği, insülin direnci olan hastalardır. İnsülin direnci olan tipik bir hasta genellikle fazla kiloludur veya obezdir. İnsülin direncinin saptanması prediyabet varlığını özellikle kuvvetli bir şekilde işaret eder. Dolayısıyla, bir kişi
 25 glukoz homeostazını sürdürebilmek için, bu durum herhangi bir klinik semptoma yol açmaksızın sağlıklı bir kişiye göre 2-3 kat daha fazla insüline ihtiyaç duyabilir.

"Prediyabet" normal glukoz toleransı (NGT) ve gizli tip 2 diabetes mellitus (T2DM) arasındaki bir ara evreyi belirten genel bir terimdir, ara hiperglisemi olarak da adlandırılır. Bu itibarla, 3 grubu temsil eder: yalnızca bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan kişiler, yalnızca 5 bozulmuş açlık glukozu (IFG) olan kişiler veya hem IGT hem de IFG'si olan kişiler. IGT ve IFG'nin patofizyolojik etyolojileri genellikle birbirinden ayrıdır, ancak hastalarda her ikisinin özelliklerini taşıyan karma bir durum mevcut olabilir. Bu nedenle, mevcut buluş bağlamında "prediyabeti" olduğu tanısı konan bir hasta, 10 tanı konmuş IGT'si veya tanı konmuş IFG'si veya tanı konmuş IGT'si ve IFG'si olan bir kişidir.

Amerikan Diyabet Derneği'nin (American Diabetes Association, ADA) tanımına göre ve mevcut buluş bağlamında, "prediyabet" tanısı 15 konan bir hasta, aşağıdakilere sahip bir kişidir:

- a) açlık plazma glukoz (FPG) konsantrasyonu <100 mg/dl [1 mg/dl = $0,05555$ mmol/l] ve 75 g'lık oral glukoz toleransı testi (OGTT) ile ölçülen, ≥ 140 mg/dl ile <200 mg/dl arasında yer alan 2 saatlik plazma glukoz (PG) konsantrasyonu (yani, IGT); veya
- 20 b) ≥ 100 mg/dl ile <126 mg/dl arasında açlık plazma glukoz (FPG) konsantrasyonu ve 75 g'lık oral glukoz toleransı testi (OGTT) ile ölçülen, <140 mg/dl'lik 2 saatlik plazma glukoz (PG) konsantrasyonu (yani, IFG); veya
- 25 c) ≥ 100 mg/dl ile <126 mg/dl arasında açlık plazma glukoz (FPG) konsantrasyonu ve 75 g'lık oral glukoz toleransı testi (OGTT) ile ölçülen, ≥ 140 mg/dl ile <200 mg/dl arasında yer alan 2 saatlik plazma glukoz (PG) konsantrasyonu (yani, hem IGT hem de IFG).

"Prediyabeti" olan hastalar tip 2 diyabet geliştirmeye yatkın kişilerdir. Prediyabet IGT tanımını açlık kan şekeri yüksek normal aralık ≥ 100 mg/dl içerisinde bulunan kişileri de içine alacak şekilde genişletir (J. B. Meigs, ve ark. Diabetes 2003; 52:1475-1484). Prediyabetin sağlık

5 açısından ciddi bir tehdit olarak tanımlanmasının bilimsel ve tıbbi temeli, Amerikan Diyabet Derneği ve Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) tarafından ortaklaşa yayımlanan, "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" (Tip 2 Diyabetin Önlenmesi

10 veya Geciktirilmesi) başlıklı bir Durum Raporunda ortaya konmuştur (Diabetes Care 2002; 25:742-749).

Pankreas beta hücrelerinin fonksiyonunun araştırılması yöntemleri, insülin duyarlılığı, hiperinsülinemi veya insülin direnci bakımından

15 yukarıdaki yöntemlere benzerdir: Beta hücresi fonksiyonunda bir iyileşme, örneğin, beta hücresi fonksiyonu için bir HOMA indisi (Matthews ve ark., Diabetologia 1985, 28: 412-19), değişmemiş proinsülinin insüline oranı (Forst ve ark., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459), bir oral glukoz toleransı testinden veya bir öğün toleransı

20 testinden sonra insülin/C-peptit sekresyonu tayin edilerek veya bir hiperglisemik klomp çalışması ve/veya sık numune alınan bir intravenöz glukoz tolerans testinden minimal modelleme kullanılarak ölçülebilir (Stumvoll ve ark., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81).

25 **"Tip 1 diyabet"** ifadesi, pankreas beta hücreleri veya insüline karşı otoimmünite varlığında, bir kişinin açlık kan glukoz veya serum glukoz konsantrasyonunun 125 mg/dl'den (6,94 mmol/l) yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. Bir glukoz toleransı testi

gerçekleştirilirse, bir diyabetiğin kan şekeri seviyesi, pankreas beta hücrelerine veya insüline karşı otoimmünite varlığında boş mideyle 75 g glukozun alınmasından 2 saat sonra 200 mg glukoz/ dl (11,1 mmol/l) plazmayı aşacaktır. Bir glukoz tolerans testinde, test edilen hastaya 10-12 saat açlığın ardından 75 g glukoz oral yoldan uygulanır ve kan şekeri seviyesi glukozu almadan hemen önce ve aldıktan 1 saat ve 2 saat sonra kaydedilir. Pankreas beta hücrelerine karşı otoimmünite varlığı dolaşımdaki adacık hücresi antikorları saptanarak gözlemlenebilir ["tip 1A diabetes mellitus"], yani, aşağıdakilerden en az biri: GAD65 [glutamik asit dekarboksilaz-65], ICA [adacık hücresi sitoplazması], IA-2 [tirozin fosfataz benzeri protein IA-2'nin intrasitoplazmatik bölgesi], ZnT8 [çinko-transporteri-8] veya anti-insülin; dolaşımdaki tipik antikorlar olmaksızın, yani, pankreas biyopsisi veya görüntüleme ile tespit edilen) diğer otoimmünite belirtileri [tip 1B diabetes]. Genellikle genetik bir yatkınlık vardır (örneğin HLA, INS VNTR ve PTPN22), ancak bu her durum için geçerli değildir.

"Tip 2 diabetes mellitus" veya "T2DM", kişinin açlık kan glukoz veya serum glukoz konsantrasyonunun 125 mg/dl'den (6,94 mmol/l) yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. Kan şekeri değerlerinin ölçümü rutin medikal analizde standart bir prosedürdür. Bir glukoz toleransı testi gerçekleştirilirse, bir diyabetiğin kan şekeri seviyesi boş mideyle 75 g glukozun alınmasından 2 saat sonra 200 mg glukoz/ dl (11,1 mmol/l) plazmayı aşacaktır. Bir glukoz tolerans testinde, test edilen hastaya 10-12 saat açlığın ardından 75 g glukoz oral yoldan uygulanır ve kan şekeri seviyesi glukozu almadan hemen önce ve aldıktan 1 saat ve 2 saat sonra kaydedilir. Sağlıklı bir kişide, glukoz

alımından önceki kan şekeri seviyesi her dl plazmada 60 mg ile 110 mg arasında, glukozu aldıktan bir saat sonra 1 dl plazmada 200 mg ve 2 saatin ardından 140 mg/dl'den düşük olacaktır. Değer 2 saatin ardından 140 mg ile 200 mg arasındaysa, bu durum anormal glukoz toleransı olarak kabul edilir.

"Geç evre tip 2 diabetes mellitus" ifadesi, sekonder ilacın başarısız olduğu, insülin terapisi için endike olan ve mikro- ve makrovasküler komplikasyonlara örneğin diyabetik nefropatiye veya koroner kalp hastalığına (CHD) ilerlemiş hastaları içerir.

"HbA1c" ifadesi hemoglobin B zincirinin enzimatik olmayan bir glikasyonunun ürünüdür. Bunun tayini teknikte uzman kişi tarafından iyi bilinmektedir. Diabetes mellitus tedavisinin izlenmesinde, HbA1c değeri özel önem taşır. Üretimi temel olarak kan şekeri seviyesine ve eritrositlerin ömrüne bağlı olduğundan, HbA1c bir "kan şekeri hafızası" gibi, önceki 4-6 haftanın ortalama kan şekeri seviyelerini yansıtır. Yoğun diyabet tedavisiyle HbA1c değeri tutarlı olarak iyi ayarlanan diyabetik hastalar (yani numunedeki toplam hemoglobinin $\leq 6,5\%$), diyabetik mikroanjiyopatiye karşı anlamlı olarak daha iyi korunurlar. Örneğin, metformin kendi başına diyabetikteki HbA1c değerinde $1,0-1,5\%$ düzeyinde ortalama bir iyileşme sağlar. HbA1c değerindeki bu azalma tüm diyabetiklerde istenen $\leq 6,5\%$ ve tercihen $\leq 6\%$ HbA1c hedef aralığını sağlamak için yeterli değildir.

Mevcut buluş kapsamında **"yetersiz glisemik kontrol"** veya "yeterli olmayan glisemik kontrol" ifadeleri hastaların $\leq 6,5\%$ 'in üzerinde,

özellikle %7,0'ın üzerinde, daha da tercihen %7,5'in üzerinde, bilhassa %8'in üzerinde HbA1c değerleri gösterdiği bir durumu belirtir.

- "Sendrom X (bir metabolik bozukluk bağlamında kullanıldığında) olarak da adlandırılan **"metabolik sendrom"**, "dismetabolik sendrom" olarak da adlandırılır ve başlıca özelliği insülin direnci olan bir sendrom kompleksidir (Laaksonen DE, ve ark. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). ATP III/NCEP kılavuzlarına göre (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, ve Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497), aşağıdaki risk faktörlerinden üçü veya daha fazlası mevcut olduğunda metabolik sendrom tanısı konur:
1. Abdominal obezite, erkeklerde >40 inç veya 102 cm ve kadınlarda >35 inç veya 94 cm bel çevresi olarak; veya Japon etnisitesi veya Japon hastalar bakımından, erkeklerde ≥ 85 cm ve kadınlarda ≥ 90 cm bel çevresi olarak tanımlanır.
 2. Trigliseritler: ≥ 150 mg/dl
 3. HDL kolesterol <40 mg/dl, erkeklerde
 4. Kan basıncı $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 veya DBP ≥ 85)
 5. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl

NCEP tanımları valide edilmiştir (Laaksonen DE, ve ark. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7). Kandaki trigliseritler ve HDL kolesterol tıbbi analizdeki standart yöntemlerle de tayin edilebilir ve örneğin Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books

Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000 içerisinde tarif edilmiştir.

Yaygın olarak kullanılan bir tanıma göre, sistolik kan basıncı (SBP) 140 mm Hg değerini aştığında ve diastolik kan basıncı (DBP) 90 mm Hg değerini aştığında **hipertansiyon** tanısı konur. Hasta başlamış diyabetten muzdaripse, güncel olarak sistolik kan basıncının 130 mm Hg altındaki bir seviyeye ve diastolik kan basıncının 80 mm Hg altına düşürülmesi önerilmektedir.

10

"Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)" ifadesi renal (böbrek) glomerüler kapillerlerinden Bowman kapsülü içerisine birim zamanda filtre edilen sıvı hacmi olarak tanımlanır. Genel böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kandaki seviyesi kararlı olan ve kolaylıkla süzülen ancak reabsorbe olmayan veya böbrekler tarafından salgılanmayan herhangi bir kimyasal ölçülerek hesaplanabilir. Bu nedenle, ölçülen hız, idrardaki maddenin hesaplanabilen hacimde kandan kaynaklanan miktarıdır. GFR tipik olarak zaman/hacim biriminde, örneğin dakikada mililitre olarak kaydedilir ve aşağıdaki formül kullanılabilir:

20

$$\text{GFR} = (\text{İdrar konsantrasyonu} \times \text{İdrar hacmi}) / \text{Plazma konsantrasyonu}$$

GFR, plazmaya inulin enjekte ederek tayin edilebilir. İnulin glomerüler filtrasyon sonrasında böbrek tarafından reabsorbe edilmediği ve salgılanmadığı için, atılım hızı suyun ve solütlerin glomerüler filtreden filtrasyon hızıyla doğru orantılıdır. Normal bir

25

değer şu şekildedir: $GFR = 90-125 \text{ ml/dak/1,73 m}^2$, özellikle $GFR = 100-125 \text{ ml/dak/1,73 m}^2$.

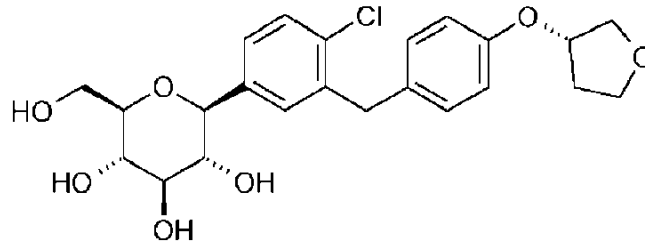
GFR tayini için diğer prensipler $^{51}\text{Cr-EDTA}$, ^{125}I iotalamat veya iohekzol ölçümünü içerir.

5

"Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR)" tarama sırasında tümü de alanda iyi bilinen, örneğin Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (KBH-EPI) eşitliği, Cockcroft-Gault formülü veya Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne dayanılarak serum kreatinin değerlerinden elde edilen şekilde tanımlanır.

10

"Empagliflozin" ifadesi formül



15

ile gösterilen SGLT2 inhibitörü 1-kloro-4-(β -D-glukopiranoz-1-il)-2-[4-((S)-tetrahidrofuran-3-iloksi)-benzil]-benzeni belirtir ve örneğin WO 2005/092877'de tarif edilmiştir. Sentez yöntemleri literatürde, örneğin WO 06/120208 ve WO 2011/039108'de tarif edilmiştir. Bu buluşa göre, empagliflozin tanımının onun hidratlarını, solvatlarını ve polimorfik formları ve ön ilaçlarını içereceği anlaşılabacaktır. Empagliflozinin avantajlı bir kristal formu WO 2006/117359 ve WO 2011/039107'de tarif edilmiştir. Bu kristal form SGLT2 inhibitörünün iyi bir biyoyararlanıma sahip olmasını sağlayan iyi çözünürlük

20

25

özellikleri taşımaktadır. Ayrıca, kristal form fizikokimyasal açıdan da stabildir ve dolayısıyla, farmasötik bileşime iyi bir raf ömrü stabilitesi sağlar. Tercih edilen farmasötik bileşimler, örneğin oral uygulama için katı formülasyonlar, örneğin tabletler WO 2010/092126'da tarif edilmiştir.

"Tedavi" ve "tedavi etmek" ifadeleri söz konusu rahatsızlığın hali hazırda, özellikle de ortaya çıkmış halinde gelişmi olduğu hastaların terapötik tedavisini içerir. Terapötik tedavi, spesifik endikasyonun semptomlarını gidermek amacıyla semptomatik tedavi olabilir veya endikasyonun koşullarını tercihe çevirmek veya kısmen tersne çevirmek amacıyla ya da hastalığın ilerlemesini durdurmak veya yavaşlatmak amacıyla nedensel tedavi olabilir. Dolayısıyla, mevcut buluşa göre bileşimler ve yöntemler örneğin belli bir süreyle terapötik tedavi olarak veya kronik tedavi için kullanılabilir.

"Profilaktik olarak tedavi etmek", "önleyici olarak tedavi etmek" ve "önlemek" ifadeleri birbirlerinin yerine kullanılmaktadır ve burada yukarıda belirtilen bir rahatsızlığı geliştirme riski bulunan hastaların tedavisini içerir ve dolayısıyla söz konusu riski azaltır.

"Tablet" ifadesi kaplaması olmayan tabletleri ve bir veya daha fazla kaplamaya sahip tabletleri içerir. Ayrıca, "tablet" ifadesi bir, iki, üç veya hatta daha çok sayıda katmana sahip tabletleri ve baskılı kaplı tabletleri içerir, burada, yukarıda belirtilen tabletlerin her biri kaplamasız veya bir veya daha fazla kaplamayla mevcut olabilir. "Tablet" ifadesi ayrıca mini, eriyen, çiğnenen, efervesan ve ağızda dağılan tabletleri de kapsar.

"Farmakope" ve "farmakopeler" ifadeleri "USP 31-NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopeial Convention) veya "European Pharmacopoeia 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines ve Health Care, 2000-2009) gibi standart farmakopeleri belirtir.

Cizimlerin Kısa Açıklaması

Şekil 1A-C: Böbrek hasarı olan, plaseboya karşı empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda HbA_{1c} açlık plazma glukozu (FPG), kilo ve kan basıncı (BP) değerlerinde hafta 24'te başlangıca göre değişiklik.

Şekil 2: Böbrek hasarı olan hastalarda tek bir oral 50 mg dozun uygulanmasından sonra empagliflozin için farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler.

Şekil 3: Normal renal fonksiyona sahip deneklere kıyasla bozulmuş renal fonksiyonu olan deneklerde empagliflozinin (50 mg qd) bağlı biyoyararlanımı (n=40).

Şekil 4: Normal ve bozulmuş renal fonksiyonu olan deneklerde tek bir oral 50 mg empagliflozin dozuna maruziyet. (A) ve (B) Ortalama plazma konsantrasyonu-zaman profilleri (ek: semi-log grafiği) (n=40). (C) EAA_{0-∞} ve (D) C_{maks}; kutuların orta çizgisi medyanlardır, ve sınırlar ilk ve üçüncü çeyreklerdir; çizgiler (whisker) ise çeyreklerin standart açıklığıdır (1,5 x interkuartil aralık).

Şekil 5: (A) CL_R, 0-96 saat'ten; (B) EAA_{0-∞}, ve (C) normal ve bozulmuş renal fonksiyona sahip deneklere tek oral 50 mg dozun uygulanmasının ardından hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızına karşı 24 saatte idrardan atılan glukozun kümülatif miktarı (n=40).

Şekil 6: Normal ve bozulmuş renal fonksiyona sahip deneklere tek oral 50 mg dozun uygulanmasının ardından idrardan atılan glukozun ortalama kümülatif miktarları (n=31).

Şekil 7A-D: Tip 2 Diabetes Mellitus'u (T2DM) ve Evre 3A, 3B ve 4 Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan, plaseboya karşı empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda HbA_{1c} açlık plazma glukozu (FPG), kilo ve kan basıncı (BP) değerlerinde hafta 52'de başlangıca göre değişiklik.

Buluşun Detaylı Tarifi

10

Mevcut buluş, orta şiddette böbrek hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda tip 1 veya tip 2 diyabetin veya prediyabetin tedavisi için bir yöntemde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir. Bir özellikte, mevcut buluş tip 1 veya tip 2 diyabeti veya prediyabeti olan ve orta şiddette böbrek hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için bir yöntemde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir.

20

Tip 2 diyabetin tedavisi genellikle diyet ve egzersiz ile başlar ve bunu oral antidiyabetik monoterapisi izler; alışlageldik monoterapi başlangıçta bazı hastalarda kan şekerini kontrol edebilse de yüksek bir sekonder yetmezlik oranı ile ilişkilendirilmiştir. Glisemik kontrolün idamesi için tek ajanlı tedavinin sınırlamaları, kan şekerinde tek ajanlarla uzun süreli tedavide sürdürülemeyen düşüşler elde etmek amacıyla birden fazla ilacın kombine edilmesiyle, en azından bazı hastalarda ve kısıtlı bir süreyle aşılabılır. Mevcut veriler, tip 2 diyabeti

25

olan çoğu hastada güncel monoterapinin başarısız olacağı ve birden fazla ilaçla tedavi gerekeceği sonucunu desteklemektedir.

Ancak, tip 2 diyabet ilerleyici bir hastalık olduğundan, alışlageldik kombinasyon tedavisine başlangıç yanıtları iyi olan hastalarda bile sonunda dozajda bir artış veya insülin ile daha ileri tedavi gerekli olacaktır çünkü kan şekeri düzeyinin uzun süreyle stabil korunması çok zordur. Mevcut kombinasyon tedavisinin glisemik kontrolü artırma potansiyeli olmasına karşın bunun da sınırlamaları vardır (özellikle uzun süreli etkililik açısından). Ayrıca, geleneksel tedavilerle hipoglisemi veya kilo alma gibi yan etki riski daha yüksek olabilir ve bu durum bunların etkililiğini ve kabul edilebilirliğini tehlikeye atabilir.

Dolayısı ile, çoğu hasta için, mevcut bu ilaç tedavileri metabolik kontrolde tedaviye rağmen gerçekleşen ilerleyici bozulmayla sonuçlanmaktadır ve metabolik durumu, özellikle de uzun dönemde yeterince kontrol etmemektedir ve dolayısıyla, alışlageldik oral veya oral olmayan antidiyabetik ilaç tedavisine karşın glisemik kontrolün yetersiz olduğu diyabet dahil olmak üzere ilerlemiş veya geç evre tip 2 diyabette glisemik kontrolün sağlanmasında veya korunmasında başarısız olmaktadır.

Bu nedenle, hipergliseminin yoğun tedavisi kronik hasar insidansını düşürebilse de, kısmen alışlageldik antihiperglisemik tedavilerin uzun süreli etkililik ve tolerabilitesinde sınırlamalar ve doz uygulama güçlüğü nedeniyle tip 2 diyabeti olan pek çok hastanın tedavisi yetersiz kalmaktadır.

Tedavi başarısızlığı insidansındaki bu yükseklik, tip 2 diyabeti olan hastalarda uzun süreli hiperglisemi ile ilişkili komplikasyonlar veya kronik hasarlar (örneğin diyabetik nefropati, retinopati veya nöropati gibi mikro- ve makrovasküler komplikasyonlar veya örneğin miyokard enfarktüsü, inme veya vasküler mortalite veya morbidite gibi kardiyovasküler komplikasyonlar dahil olmak üzere) oranlarının yüksekliğine katkı yapan başlıca unsurdur.

Tedavide (örneğin ilk veya ikinci seçenek, ve/veya mono- veya (başlangıç veya ilave) kombinasyon terapisi) alışlageldik olarak kullanılan oral antidiyabetik ilaçlar, bunlarla sınırlı kalmaksızın, metformin, sülfonilüreler, tiyazolidindionlar, glinidler ve α -glukosidaz inhibitörlerini içerir.

Tedavide (örneğin ilk veya ikinci seçenek, ve/veya mono- veya (başlangıç veya ilave) kombinasyon terapisi) alışlageldik olarak kullanılan oral olmayan (genellikle enjekte edilen) antidiyabetik ilaçlar, bunlarla sınırlı kalmaksızın, GLP-1 veya GLP-1 analoglarını ve insülin veya insülin analoglarını içerir.

20

Ancak, bu alışlageldik antidiyabetik veya antihiperglisemik ajanların kullanımı çeşitli advers etkilerle ilişkilendirilebilir. Örneğin, metformin laktik asidoz veya gastrointestinal yan etkilerle ilişkilendirilebilir; sülfonilüreler, glinidler ve insülin veya insülin analogues hipoglisemi ve kilo alma ile ilişkilendirilebilir; tiyazolidindionlar ödem, kemik kırığı, kilo alma ve kalp yetmezliği/kardiyak etkiler ile ilişkilendirilebilir; ve alfa-glukosidaz blokerleri ve GLP-1 veya GLP-1 analogları gastrointestinal advers

etkiler (örneğin dispepsi, flatulans veya diyare, veya bulantı veya kusma) ve en ciddi (ancak nadir) olarak da pankreatit ile ilişkilendirilebilir.

- 5 İnsüline bağımlı diabetes mellitus veya juvenil diyabet olarak da adlandırılan tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 diyabet), pankreasın insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda ortaya çıkan bir diabetes mellitus formudur. Akabindeki insülin eksikliği kan glukoz konsantrasyonlarında artışa ve idrarda glukoz atılımında artışa yol
- 10 açar. Klasik semptomlar poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybıdır. Tip 1 diyabet, insülin ile tedavi edilmezse ölümcül olabilir. Tip I diyabetten kaynaklanan komplikasyonlar, tip 2 diyabetten kaynaklananlar ile aynıdır veya onlara benzerdir. Tip 1 diyabetin standart tedavisi insülin tedavisidir. Tip 1 diyabet tedavileri örneğin
- 15 WO 2012/062698'de tarif edilmiştir.

- SGLT2 (sodyum-glukoz ko-transporter 2) inhibitörleri, tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolün tedavisi veya iyileştirilmesi için geliştirilmekte olan yeni bir madde sınıfını temsil ederler.
- 20 Glucopyranosyl-substituted benzene derivative are described as SGLT2 inhibitors, for example in WO 01/27128, WO 03/099836, WO 2005/092877, WO 2006/034489, WO 2006/064033, WO 2006/117359, WO 2006/117360, WO 2007/025943, WO 2007/028814, WO 2007/031548, WO 2007/093610, WO
- 25 2007/128749, WO 2008/049923, WO 2008/055870, WO 2008/055940. Glukopiranozil ile süstitüe edilmiş benzen türevleri idrardan şeker atılımı indükleyicileri olarak ve diyabet tedavisinde ilaç olarak önerilmektedir.

Renal filtrasyon ve glukozun geri alımı, diğer mekanizmaların yanı sıra, kararlı durum plazma glukoz konsantrasyonuna katkıda bulunur ve bu nedenle bir antidiyabetik hedef işlevi görebilir. Filtre edilmiş glukozun böbrek epitelyal hücrelerinden geri alımı sodyum gradyanı boyunca tübüllerdeki fırça kenarlı membranlarda bulunan sodyum bağımlı glukoz ko-transporterler (SGLT'ler) aracılığı ile gerçekleşir. Ekspresyon paternleri ve fizikokimyasal özellikleri bakımından farklı olan en az 3 SGLT izoformu mevcuttur. SGLT2 yalnızca böbrekte eksprese edilirken, SGLT1 ek olarak bağırsak, kolon, iskelet ve kalp kasları gibi diğer dokularda da eksprese edilir. SGLT3'ün bağırsağın intersitisyel hücrelerindeki, taşıma işlevi bulunmayan bir glukoz sensörü olduğu bulunmuştur. Potansiyel olarak, akraba olan ancak henüz karakterize edilmemiş diğer genler de renal glukoz geri alımına katkıda bulunabilirler. Normoglisemide, glukoz böbrekteki SGLT'ler tarafından tamamen reabsorbe olur, ancak böbreği geri alım kapasitesi 10 mM'nin üzerindeki glukoz konsantrasyonlarında satüre olduğundan bu durum glukozüriye ("diabetes mellitus") yol açar. Bu eşik konsantrasyon SGLT2 inhibisyonu ile azaltılabilir. SGLT inhibitörü florizin ile gerçekleştirilen deneylerde, SGLT inhibisyonunun glomerüler filtrattan kana glukoz geri alımını kısmen inhibe ederek, kan glukoz konsantrasyonunda azalmaya ve glukozüriye yol açacağı gösterilmiştir.

Empagliflozin tip 2 diabetes mellitus'u olan hastaların tedavisi veya glisemik kontrolün iyileştirilmesi için, örneğin WO 05/092877, WO 06/117359, WO 06/120208, WO 2010/092126, WO 2010/092123, WO 2011/039107, WO 2011/039108'de tarif edilen yeni bir SGLT2 inhibitörüdür.

Dolayısıyla, belirli bir uygulamada, bu buluş bağlamında bir SGLT-2 inhibitörü empagliflozindir.

Mevcut buluş burada tarif edilen bir terapötik yöntem (tedavi veya önleme) ile ilgili olup, söz konusu yöntem burada tarif edilen bir SGLT-2 inhibitörünün etkili bir miktarının ve opsiyonel olarak, burada tarif edilen bir ya da daha fazla diğer aktif veya terapötik ajanın böbrek hasarı olan bir hastaya uygulanmasını içerir.

10 Böbrek hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu veya böbrek hasarı olan hastalar, (aksi belirtilmedikçe) glomerüler filtrasyon hızına (GFR, ml/dak/1,73 m²) göre 5 hastalık evresi şeklinde katmanlandırılabilen kronik böbrek yetmezliği veya hasarı olan hastaları içerebilir: evre 1, normal GFR ≥ 90 artı ya persistan albüminüri (örneğin UACR ≥ 30 mg/g) ya da bilinen yapısal veya kalıtsal böbrek hastalığı ile karakterize; evre 2, GFR değerinde hafif böbrek hasarını tarif eden hafif azalma (GFR 60-89) ile karakterize; evre 3, GFR değerinde orta şiddette böbrek hasarını tarif eden orta derecede azalma (GFR 30-59) ile karakterize; evre 4, GFR değerinde şiddetli böbrek hasarını tarif eden büyük azalma (GFR 15-29) ile karakterize; ve terminal evre 5, diyalizi gerektirmesi veya belirlenmiş böbrek yetmezliğini tarif eden GFR <15 ile karakterize (son evre böbrek hastalığı, SEBH).

25 Dolayısıyla, kronik böbrek hastalığı ve bunun evreleri (KBH 1-5) genellikle buna uygun şekilde, örneğin böbrek hasarının varlığı (albüminüri) veya bozulmuş hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (böbrek hasarı ile birlikte veya böbrek hasarı olmadan, GFR <60

[ml/dak/1,73 m²]) varlığına göre karakterize edilebilir ve sınıflandırılabilir.

5 Mevcut buluş amaçları doğrultusunda, bir hastadaki böbrek hasarının derecesi aşağıdaki hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile tanımlanır:

Normal böbrek fonksiyonu: $eGFR \geq 90$ ml/dak/1,73 m²

Hafif böbrek hasarı: $eGFR \geq 60$ ila <90 ml/dak/1,73 m²

Orta şiddette böbrek hasarı: $eGFR \geq 30$ ila <60 ml/dak/1,73 m²

10 Şiddetli böbrek hasarı: $eGFR \geq 15$ ila <30 ml/dak/1,73 m²

Böbrek yetmezliği: $eGFR < 15$ ml/dak/1,73 m²

Dolayısıyla, mevcut buluş bağlamında, normal böbrek fonksiyonu olan bir hastanın eGFR değeri ≥ 90 ml/dak/1,73 m², hafif böbrek hasarı olan bir hastanın eGFR değeri ≥ 60 ila <90 ml/dak/1,73 m², orta şiddette böbrek hasarı olan bir hastanın eGFR değeri ≥ 30 ila <60 ml/dak/1,73 m², şiddetli böbrek hasarı olan bir hastanın eGFR değeri ≥ 15 ila <30 ml/dak/1,73 m², böbrek yetmezliği olan bir hastanın eGFR değeri < 15 ml/dak/1,73 m² olacaktır.

20

Mevcut buluşa göre, orta şiddette böbrek hasarı ayrıca ki alt evreye ayrılabilir:

Orta şiddette A böbrek hasarı (KBH 3A): $eGFR \geq 45$ ila <60 ml/dak/1,73 m²

25 Orta şiddette B böbrek hasarı (KBH 3B): $eGFR \geq 30$ ila <45 ml/dak/1,73 m²

Dolayısıyla, mevcut buluş bağlamında, orta şiddette A böbrek hasarı olan bir hastanın eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m² ve orta şiddette B böbrek hasarı olan bir hastanın eGFR değeri ≥ 30 ila < 45 ml/dak/1,73 m² olacaktır.

5

Mevcut buluş amaçları doğrultusunda, hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) aşağıdaki MDRD formülüne dayanılarak serum kreatinin (SCr) değerinden elde edilir:

$$\text{eGFR (mL/dk./1.73m}^2\text{)} = 175 \times [\text{SCr } (\mu\text{mol/L})/88.4]^{-1.154} \times [\text{yaşı}]^{-0.203} \times [\text{Eğer hasta kadınsa } 0.742] \times [\text{Eğer hasta Afrika kökenliyse } 1.212]$$

10

İlave analizler için, renal fonksiyon da, aşağıdaki Cockcroft-Gault formülüne dayanılarak hesaplanmış kreatinin klirens hızı (eCCr) değerine göre sınıflandırılabilir:

15

$$\text{eCCr (mL/dak.)} = (140 - \text{yaş}) \times (\text{kg cinsinden ağırlık}) \times [\text{eğer hasta kadınsa } 0.85] / (72 \times \text{SCr (mg/dL)})$$

20

eCCr'ye dayanan renal fonksiyon sınıflandırması eGFR sınıflandırmasına benzerdir: normal renal fonksiyon (≥ 90 ml/dak), hafif bozulma (60 ila < 90 ml/dak), orta şiddette bozulma (30 ila < 60 ml/dak) ve şiddetli bozulma (≥ 15 ila < 30 ml/dak).

25

Mevcut buluşa göre hafif böbrek hasarı genellikle evre 2 kronik böbrek hastalığına karşılık gelir, mevcut buluşa göre orta şiddette böbrek hasarı genellikle evre 3 kronik böbrek hastalığına karşılık gelir ve mevcut buluşa göre şiddetli böbrek hasarı genellikle evre 4 kronik

böbrek hastalığına karşılık gelir. Benzer şekilde, mevcut buluşa göre orta şiddette A böbrek hasarı genellikle evre 3A kronik böbrek hastalığına karşılık gelir ve mevcut buluşa göre orta şiddette B böbrek hasarı genellikle evre 3B kronik böbrek hastalığına karşılık gelir. Bu nedenle, SGLT-2 inhibitörü empagliflozinin mevcut buluş bağlamındaki ve burada tanımlanan böbrek hasarı olan hastalara uygulanan yöntemleri ve kullanımları, ilgili kronik böbrek hastalığı evresinde olan hastalar için de geçerlidir.

- 10 Bazı özelliklerde, renal hastalık, renal fonksiyon bozukluğu veya renal fonksiyon yetersizliği veya bozukluğu (hafif, orta şiddette ve/veya şiddetli böbrek hasarı dahil olmak üzere), (aksi belirtilmedikçe) yüksek serum kreatinin seviyeleri (örneğin yaşları için normalin üst sınırının üzerindeki serum kreatinin seviyeleri, örneğin erkeklerde ≥ 130 - $150 \mu\text{mol/l}$ veya $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\geq 136 \mu\text{mol/l}$) ve kadınlarda $\geq 1,4 \text{ mg/dl}$ ($\geq 124 \mu\text{mol/l}$)) veya anormal kreatinin klirensi (örneğin glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ≤ 30 - 60 ml/dak) tarafından da işaret edilebilir.
- 20 Bazı diğer özelliklerde, hafif böbrek hasarı (aksi belirtilmedikçe) 50 - 80 ml/dak kreatinin klirensi (yaklaşık olarak erkeklerde $\leq 1,7 \text{ mg/dl}$ ve kadınlarda $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ serum kreatin seviyelerine karşılık gelir) tarafından da işaret edilebilir; orta şiddette böbrek hasarı (aksi belirtilmedikçe) 30 - 50 ml/dak kreatinin klirensi (yaklaşık olarak erkeklerde $>1,7$ ila $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$ ve kadınlarda $>1,5$ ila $\leq 2,5 \text{ mg/dl}$ serum kreatin seviyelerine karşılık gelir) tarafından da işaret edilebilir; ve şiddetli böbrek hasarı (aksi belirtilmedikçe) $<30 \text{ ml/dak}$ kreatinin klirensi (yaklaşık olarak erkeklerde $>3,0 \text{ mg/dl}$ ve kadınlarda $>2,5$

mg/dl serum kreatin seviyelerine karşılık gelir) tarafından da işaret edilebilir. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda diyaliz (örneğin hemodiyaliz veya periton diyalizi) gereklidir.

- 5 Albüminüri evreleri örneğin burada bildirilen şekilde ve/veya idrar albümin kreatinin oranına göre (örneğin genellikle UACR ≥ 30 mg/g, bazı durumlarda ≥ 20 μ g/dak albümin atılım hızı) sınıflandırılabilir, örneğin mikroalbüminüri UACR 30-300 mg/g (bazı durumlarda 20-200 μ g/dak) ile veya başka bir uygulamada, UACR 30-200 mg/g ile
- 10 sınıflandırılabilir ve/veya makroalbüminüri örneğin UACR >300 mg/g (bazı durumlarda >200 μ g/dak) veya başka bir uygulamada, UACR >200 mg/g ile sınıflandırılabilir. Çok yüksek UACR ≥ 2000 mg/g nefrotik olarak sınıflandırılabilir.
- 15 Dolayısıyla, bir uygulamada, mevcut buluş bir hastada tip 2 diyabetin tedavisi için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozini sağlar, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı (veya KBH evre 3) vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette A böbrek hasarı (veya KBH evre 3A) vardır. Bir uygulamada,
- 20 hastada orta şiddette B böbrek hasarı (veya KBH evre 3B) vardır.

- Diğer bir uygulamada, mevcut buluş tip 2 diyabeti olan bir hastada glisemik kontrolün iyileştirilmesi için hastaya empagliflozin uygulanmasını içeren bir yöntemde kullanım amaçlı empagliflozini
- 25 sağlar, burada, hastada orta şiddette böbrek hasarı (veya KBH evre 3) vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette A böbrek hasarı (veya KBH evre 3A) vardır. Bir uygulamada, hastada orta şiddette B böbrek hasarı (veya KBH evre 3B) vardır.

Bir özellikte, mevcut buluşa uygun bir yöntemde, bir hastadaki renal fonksiyon empagliflozin ile tedavi sırasında, örneğin hastanın eGFR değeri ölçülerek izlenir. Örneğin, eğer hastanın eGFR değeri 60 ml/dak/1,73 m²'nin altındaysa veya 45 ml/dak/1,73 m²'nin altındaysa, empagliflozin ile tedavi sırasında hastanın renal fonksiyonu izlenir. Bir özellikte, bu tür bir yöntemde, hastanın eGFR değeri belirli bir değerin altına düşerse, örneğin 30 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşerse veya 45 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşerse, empagliflozin ile tedavi kesilir.

10

Bir uygulamada, bu buluşta bağlamında diyabet hastaları, daha önce bir antidiyabetik ilaç kullanmamış olan hastaları (ilaç kullanmamış hastalar) içerebilir. Dolayısıyla, bir uygulamada, burada tarif edilen tedaviler ilaç kullanmamış hastalarda kullanılabilir. Diğer bir uygulamada, bu buluş bağlamındaki diyabet hastaları ilerlemiş veya geç evre tip 2 diabetes mellitus'u olan hastaları alışlageldik antidiyabetik tedavinin başarısız olduğu hastalar dahil olmak üzere), örneğin burada tarif edilen bir, iki ya da daha fazla alışlageldik oral ve/veya oral olmayan antidiyabetik ilacı kullanan yetersiz glisemik kontrolü olan hastaları, örneğin metformin, bir tiazolidindion (bilhassa pioglitazon), bir sülfonilüre, bir glinid, GLP-1 veya GLP-1 analogu, insülin veya insülin analogu veya bir α -glukosidaz inhibitörü ile (mono-)terapiye karşın yetersiz glisemik kontrolü olan hastaları veya metformin/sülfonilüre, metformin/tiazolidindion (özellikle pioglitazon), sülfonilüre/ α -glukosidaz inhibitörü, pioglitazon/sülfonilüre, metformin/insülin, pioglitazone/insülin veya sülfonilüre/insülin ile ikili kombinasyon tedavisine karşın yetersiz glisemik kontrolü olan hastaları içerebilir. Dolayısıyla, bir

25

uygulamada, burada tarif edilen tedaviler, tedavi, örneğin burada belirtilen alışlageldik oral ve/veya oral olmayan antidiyabetik tekli veya ikili ya da üçlü kombinasyon ilaçlarla tedavi deneyimi olan hastalarda kullanılabilir.

5

Bu buluşa uygun tedavilere yanıt verebilecek olan diyabet hastaları ile diğer bir uygulama, bunlarla sınırlı kalmaksızın, yaşı ilerlemiş olan (özellikle tip 2 diyabet) ve/veya ilerlemiş diyabet hastalığı olan diyabet hastalarını, örneğin insülin tedavisi alan hastaları, üçlü antidiyabetik oral tedavi alan hastaları, önceden mevcut kardiyovasküler olayları olan hastaları ve/veya ilerlemiş hastalık süresi (örneğin ≥ 5 ila 10 yıl) olan hastaları içerebilir.

Mevcut buluş ayrıca, burada tarif edilen tedavilerde kullanım amaçlı belirli bir SGLT-2 inhibitörü empagliflozini içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

Bu buluşta tedavi veya önlemeye ihtiyaç duyan hastalar ifade edildiğinde, bu durum esasen insanlardaki tedavi ve önleme ile ilgilidir. Bu buluş kapsamında, yetişkin hastalar tercihen 18 yaş veya üzerindeki insanlardır. Ayrıca, bu buluş kapsamında hastalar adolesan insanlardır, yani 10 ila 17 yaş arasındaki, tercihen 13 ila 17 yaş arasındaki insanlardır. Bir adolesan popülasyonunda buluşa göre farmasötik bileşimin uygulanması ile HbA1c değerinde çok iyi bir azalma ve açlık plazma glukozunda çok iyi bir azalma görülebileceği kabul edilmiştir. Ek olarak, bir adolesan popülasyonunda, özellikle fazla kilolu ve/veya obez hastalarda belirgin bir kilo kaybı gözlenebileceği varsayılmıştır.

Burada daha önce tarif edildiği üzere, bu buluşa göre farmasötik bileşimin uygulanması ile ve özellikle de buradaki SGLT2 inhibitörlerinin yüksek SGLT2 inhibitör aktivitesi göz önüne alındığında, aşırı kan şekeri hastanın idrarıyla atılmaktadır ve böylece, kilo artışı veya hatta kiloda azalma ortaya çıkamaz. Bu nedenle, bu buluşa göre tedavi veya profilaksi, avantajlı olarak bu tür bir tedaviye veya profilaksiye ihtiyaç duyan, fazla kilo ve obezite, özellikle sınıf I obezite, sınıf II obezite, sınıf III obezite, viseral obezite ve abdominal obezite içerisinde seçilen bir ya da daha fazla rahatsızlık tanısı konmuş olan hastalar için uygundur. Ek olarak, bu buluşa göre bir tedavi veya profilaksi avantajlı olarak kilo artışının kontrendike olduğu hastalarda uygundur. Mevcut buluşa göre farmasötik bileşim ve yöntemler HbA1c değerinin, karşılık gelen bir monoterapiye veya kombinasyon eşlerinden yalnızca ikisinin kullanıldığı bir tedaviye kıyasla daha çok sayıda hastada ve daha uzun terapötik tedavi süresiyle, örneğin $<7\%$ ve tercihen $<6,5\%$ gibi istenen bir hedef aralığa indirilmesini sağlar.

Bu buluşa göre farmasötik bileşim ve özellikle buradaki SGLT2 inhibitörü glisemik kontrol açısından, özellikle de açlık plazma glukozunun, postprandial plazma glukozunun ve/veya glikozillenmiş hemoglobinin (HbA1c) azaltılması bakımından çok iyi bir etkililik sergilemektedir. Bu buluşa göre farmasötik bileşim uygulanarak, HbA1c'de tercihen $0,5\%$ 'e eşit veya daha fazla, daha da tercihen $1,0\%$ 'a eşit veya daha fazla bir azalma elde edilebilir ve azalma özellikle $1,0\%$ ila $2,0\%$ aralığındadır.

Ayrıca, bu buluşa göre yöntem ve/veya kullanım avantajlı olarak

aşağıdaki durumlardan birini, ikisini ya da daha fazlasını gösteren hastalara uygulanabilmektedir:

- (a) 100 mg/dl'den yüksek, özellikle 125 mg/dl'den yüksek açlık kan şekeri veya serum glukoz konsantrasyonu;
- 5 (b) 140 mg/dl'y eşit veya daha yüksek postprandial plazma glukozu;
- (c) %6,5'e eşit veya daha yüksek, özellikle %7,0'a eşit veya daha yüksek, bilhassa %7,5'e yüksek veya daha yüksek, daha da özellikle %8,0'a eşit veya daha yüksek bir HbA1c değeri.

- 10 Mevcut ifşada ayrıca farmasötik bileşimin tip 1 veya tip 2 diyabeti olan veya prediyabetin ilk belirtilerini gösteren hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesi amacıyla kullanımı da bildirilmektedir. Dolayısıyla, buluş aynı zamanda diyabetin önlenmesini de içermektedir. Bu nedenle, bu buluşa göre bir farmasötik bileşim,
- 15 glisemik kontrolü iyileştirmek için prediyabetin yukarıda belirtilen belirtileri ortaya çıkar çıkmaz kullanılırsa, tip 2 diabetes mellitus başlangıcı geciktirilebilir veya önlenabilir.

- Ayrıca, bu buluşa göre farmasötik bileşim insüline bağımlı olan
- 20 hastaların tedavisinde, yani bir insülin veya bir insülin türevi veya bir insülin ikamesi veya bir insülin ya da onun bir türevi veya ikamesini içeren bir formülasyon ile tedavi edilen veya tedavi edilecek olan veya tedavi edilmesi gereken hastalarda özellikle uygundur. Bu hastalar, tip 2 diyabeti olan hastaları ve tip 1 diyabeti olan hastaları içerir.

25

Bu nedenle, mevcut ifşanın tercih edilen bir uygulamasına göre, buna ihtiyaç duyan ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT), bozulmuş açlık kan şekeri (IFG), insülin direnci, metabolik sendrom ve/veya tip 2 veya tip

1 diabetes mellitus tanısı konmuş hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesi için ve/veya açlık plazma glukozunun, postprandial plazma glukozunun ve/veya glikozillenmiş hemoglobin HbA1c değerinin azaltılması için, karakterize edici özelliği burada daha önce
5 ve aşağıda tanımlanan bir SGLT2 inhibitörünün hastaya uygulanması olan bir yöntem sağlanmıştır.

Mevcut buluşun diğer bir tercih edilen uygulamasına göre, tip 2 diabetes mellitus'u olan hastalardaki, özellikle yetişkin hastalardaki
10 glisemik kontrolün iyileştirilmesi için bir diyet ve egzersiz ek bir yöntem sağlanmıştır.

Bu buluşa göre farmasötik bileşimin kullanılmasıyla, özellikle bir antidiyabetik ilaçla tedaviye karşın, örneğin metformin ile oral tedavi
15 için önerilen veya tolere edilen maksimum doza karşın yetersiz glisemik kontrolü olan hastalarda bile glisemik kontrolde bir iyileşme elde edilebildiği bulunabilir. Metformin için önerilen maksimum doz örneğin günde 2000 mg'dir veya günde üç defa 850 mg'dir veya bunların herhangi bir eşdeğeridir.

20

Bu nedenle, bu buluşa göre yöntem ve/veya kullanım avantajlı olarak aşağıdaki durumlardan birini, ikisini ya da daha fazlasını gösteren hastalara uygulanabilmektedir:

- (a) tek başına diyet ve egzersiz ile yetersiz glisemik kontrol;
- 25 (b) metformin ile oral monoterapiye karşın, özellikle metforminin maksimum tolere edilen dozunda oral monoterapiye karşın yetersiz glisemik kontrol;

(b) diğer bir antidiyabetik ajan ile oral monoterapiye karşın, özellikle diğer bir antidiyabetik ajanın maksimum tolere edilen dozunda oral monoterapiye karşın yetersiz glisemik kontrol.

- 5 Kan şekeri seviyesinin bu buluşa göre bir SGLT2 inhibitörünün uygulanması ile düşüşü insülininden bağımsızdır. Bu nedenle, bu buluşa göre bir farmasötik bileşim, aşağıdaki rahatsızlıklardan bir ya da daha fazlasına sahip olduğu tanısı konan hastaların tedavisinde özellikle uygundur:
- 10 • insülin direnci,
• hiperinsülinemi,
• prediyabet,
• tip 2 diabetes mellitus, özellikle geç evre tip 2 diabetes mellitus'u olanlar,
- 15 • tip 1 diabetes mellitus.

Ayrıca, bu buluşa göre bir farmasötik bileşim, aşağıdaki rahatsızlıklardan bir ya da daha fazlasına sahip olduğu tanısı konan hastaların tedavisinde özellikle uygundur:

- 20 (a) obezite (sınıf I, II ve/veya III obezite dahil), viseral obezite ve/veya abdominal obezite,
(b) trigliserit kan seviyesi ≥ 150 mg/dl,
(c) HDL kolesterol kan seviyesi kadın hastalarda <40 mg/dl ve erkek hastalarda <50 mg/dl,
- 25 (d) sistolik kan basıncı ≥ 130 mm Hg ve diastolik kan basıncı ≥ 85 mm Hg,
(e) açlık kan şekeri seviyesi ≥ 100 mg/dl.

Bozulmuş glukoz toleransı (IGT), bozulmuş açlık kan şekeri (IFG), insülin resistance ve/veya metabolik sendrom tanısı konmuş hastalarda, örneğin miyokard enfarktüsü, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, tromboembolik olaylar gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi riskinin arttığı varsayılmaktadır.

Ayrıca, bu buluşa göre bir farmasötik bileşim, organ naklinin ardından hastaların, özellikle de aşağıdaki rahatsızlıklardan bir ya da daha fazlasına sahip olduğu tanısı konan hastaların tedavisinde özellikle uygundur:

- (a) ileri yaş, özellikle 50 yaş üzeri,
- (b) erkek cinsiyet;
- (c) fazla kilo, obezite (sınıf I, II ve/veya III obezite dahil), viseral obezite ve/veya abdominal obezite,
- (d) pretransplant diyabet,
- (e) immünosüpresyon tedavisi.

Ayrıca, bu buluşa göre bir farmasötik bileşim, aşağıdaki rahatsızlıklardan bir ya da daha fazlasına sahip olduğu tanısı konan hastaların tedavisinde özellikle uygundur:

- (a) hiponatremi, özellikle kronik hiponatremi;
 - (b) su intoksikasyonu;
 - (c) su tutulumu;
 - (d) 135 mmol/l altındaki plazma sodyum konsantrasyonu.
- Hasta diyabetik veya diyabetik olmayan bir memeli, özellikle insan olabilir.

Ayrıca, bu buluşa göre bir farmasötik bileşim, aşağıdaki

rahatsızlıklardan bir ya da daha fazlasına sahip olduğu tanısı konan hastaların tedavisinde özellikle uygundur:

- (a) yüksek, özellikle 6,0 mg/dl'nin (357 μ mol/l) üzerindeki serum ürük asit seviyeleri;
- 5 (b) gut artriti, özellikle tekrarlayan gut artriti geçmişi;
- (c) böbrek taşları, özellikle tekrarlayan böbrek taşları;
- (d) yüksek bir böbrek taşı oluşturma eğilimi.

- Belirli uygulamalarda, bu buluşa göre tedaviye yanıt verebilecek olan
- 10 hastalar aşağıdaki hastalıklar, bozukluklar veya rahatsızlıklardan biri ya da daha fazlasına sahip olabilir veya risk taşıyabilir: tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı (IGT), bozulmuş açlık kan şekeri (IFG), hiperglisemi, postprandial hiperglisemi, postabsorptif hiperglisemi, yetişkinlerdeki latent otoimmün diyabet (LADA), fazla
- 15 kilo, obezite, dislipidemi, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperNEFA-emi, postprandial lipemi, hipertansiyon, ateroskleroz, endotelial fonksiyon bozukluğu, osteoporoz, kronik sistemik enflamasyon, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu, metabolik
- 20 sendrom, nefropati, mikro- veya makroalbüminüri, proteinüri, retinopati, kataraktlar, nöropati, öğrenme veya hafıza bozukluğu, nörodejeneratif veya kognitif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, doku iskemisi, diyabetik ayak veya ülser, ateroskleroz, hipertansiyon, endotelial fonksiyon bozukluğu, miyokard enfarktüsü, akut koroner
- 25 sendrom, instabil angina pectoris, stabil angina pectoris, periferik arter oklüzif hastalığı, kardiyomiyopati (örneğin üremik kardiyomiyopati dahil), kalp yetmezliği, kardiyak hipertrofi, kalp ritim bozuklukları, vaskler restenoz, inme, (renal, kardiyak, serebral veya hepatik)

iskemi/reperfüzyon hasarları, (renal, kardiyak, serebral veya hepatik) fibroz, (renal, kardiyak, serebral veya hepatik) vasküler remodelleme; bir diyabetik hastalık, özellikle tip 2 diyabet, mellitus tercih edilebilir (örneğin altta yatan hastalık olarak).

5

Diğer bir uygulamada, bu buluşa göre tedavilere yanıt verebilecek olan hastalarda diyabetik bir hastalık, özellikle tip 2 diabetes mellitus olabilir ve bu hastalar hemen yukarıda belirtilenler içerisinde seçilen bir ya da daha fazla diğer hastalığa, bpozukluğa veya rahatsızlığa sahip

10

Mevcut buluş kapsamında şimdi burada tanımlanan belirli SGLT-2 inhibitörlerinin, opsiyonel olarak (örneğin burada tarif edilenler içerisinde seçilen) bir ya da daha fazla diğer terapötik madde ile

15

birlikte, ve ayrıca burada tanımlanan bu tür SGLT-2 inhibitörlerinin bu buluşa göre farmasötik kombinasyonlarının, bileşimlerinin veya kombine kullanımlarının, bunları bu buluşun amaçları için ve/veya yukarıdaki ihtiyaçlardan biri veya daha fazlasını karşılamak için uygun kılan özelliklere sahip olduğu bulunmuştur.

20

Dolayısı ile, mevcut buluş, burada tarif edilen tedavilerde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir.

Ayrıca, bu buluşa göre farmasötik bileşimin uygulanmasının

25

hipoglisemi riskine yol açmadığı veya düşük riske yol açtığı bulunabilir. Bu nedenle, hipoglisemisi olan veya riski artmış olan hastalarda bu buluşa göre bir tedavi veya profilaksi de avantajlı olarak mümkündür.

Bu buluşa göre bir farmasötik bileşim burada daha önce ve aşağıda tarif edilen hastalıkların ve/veya rahatsızlıkların uzun süreli tedavisi veya profilaksisi için, özellikle de tip 2 diabetes mellitus'u olan hastalarda uzun süreli glisemik kontrol için özellikle uygundur.

5

Burada daha önce ve aşağıda kullanılan şekliyle "uzun süreli" ifadesi bir hastada 12 haftadan daha uzun süreyle, tercihen 25 haftadan daha uzun, daha da tercihen 1 yıldan daha uzun süre boyunca devam eden bir tedavi veya uygulamayı belirtir.

10

Bu nedenle, mevcut ifşanın özellikle tercih edilen bir uygulamasında, tip 2 diabetes mellitus'u olan hastalarda, özellikle geç evre tip 2 diabetes mellitus'u olan hastalarda, özellikle ek olarak yüksek kilo, obezite (sınıf I, sınıf II ve/veya sınıf III obezite dahil olmak üzere),
15 visceral obezite ve/veya abdominal obezite tanısı konmuş hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesi, özellikle de uzun dönemde iyileştirilmesi için bir tedavi yöntemi, tercihen de oral tedavi yöntemi sağlanmaktadır.

20

Bu buluşa göre farmasötik bileşimin hastaya uygulanacak olan ve mevcut buluşa göre tedavi veya profilakside kullanılması gereken miktarının uygulama yoluna, tedavi veya profilaksiyi gerektiren rahatsızlığın özelliği ve şiddetine, hastanın yaşı, kilosu ve durumuna, eşlik eden ilaçlara bağlı olarak değişeceği ve nihai olarak, tedavi eden
25 hekimin takdirinde olacağı anlaşılabacaktır. Ancak genellikle, bu buluşa göre SGLT2 inhibitörü farmasötik bileşime veya dozaj formuna, tedavi edilen hastadaki glisemik kontrolün bu uygulama ile iyileşmesi için yeterli bir miktarda uygulanır.

Hiperüriseminin veya hiperürisemiyle ilişkili durumların tedavisi için, bu buluşa göre SGLT2 inhibitörü farmasötik bileşime veya dozaj formuna, hastanın glukoz homeostazını bozmadan, özellikle de hipoglisemiye indüklemekten hiperürisemiye tedavi etmek için yeterli bir miktarda uygulanır.

Böbrek taşlarının tedavisi veya önlenmesi için, bu buluşa göre SGLT2 inhibitörü farmasötik bileşime veya dozaj formuna, hastanın glukoz homeostazını bozmadan, özellikle de hipoglisemiye indüklemekten böbrek taşlarını tedavi etmek veya önlemek için yeterli bir miktarda uygulanır.

Hiponatreminin veya hiponatremiyle ilişkili durumların tedavisi için, bu buluşa göre SGLT2 inhibitörü farmasötik bileşime veya dozaj formuna, hastanın glukoz homeostazını bozmadan, özellikle de hipoglisemiye indüklemekten hiponatremiyi veya ilişkili durumları tedavi etmek için yeterli bir miktarda uygulanır.

Aşağıda, bu buluşa göre farmasötik bileşimde ve yöntem ve kullanımlarda kullanılacak olan SGLT2 inhibitör miktarı için tercih edilen aralıklar açıklanmaktadır. Bu aralıklar örneğin yaklaşık 70 kg ağırlığında yetişkin bir hasta, özellikle bir insan bakımından bir günde uygulanacak olan miktarları belirtmektedir ve günde 2, 3, 4 veya daha fazla defa uygulamaya ve diğer uygulama yollarına ve hastanın yaşına göre adapte edilebilirler. Mevcut buluş bağlamında, farmasötik bileşim tercihen oral olarak uygulanır. Diğer uygulama şekilleri mümkündür ve aşağıda tarif edilmektedir. Tercihen, SGLT2

inhibitörünü içeren bir ya da daha fazla dozaj formu oraldır ve genellikle iyi bilinmektedir.

Genel olarak, bu buluşa göre farmasötik bileşimdeki ve yöntemlerdeki
5 SGLT2 inhibitörü miktarı tercihen belirtilen SGLT2 inhibitörü kullanılarak gerçekleştirilen bir monoterapi için önerilen miktardır.

SGLT2 inhibitörünün tercih edilen dozaj aralığı günde 0,5 mg ila 200 mg, daha da tercihen 1 mg ila 100 mg, en tercihen 1 mg ila 50 mg
10 aralığındadır. Biz özellikle, SGLT2 inhibitörü empagliflozinin tercih edilen dozaj aralığı günde 10 mg veya 25 mg'dir. Oral uygulama tercih edilmektedir. Bu nedenle, bir farmasötik bileşim burada daha önce belirtilen, özellikle 1 mg ila 50 mg veya 1 mg ila 25 mg aralığındaki miktarları içerebilir. Belirli dozaj yitilikleri (örneğin her tablet veya
15 kapsül için) örneğin SGLT2 inhibitörü empagliflozinden 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg veya 50 mg'dir. Bir özellikle, farmasötik bileşim 10 mg veya 25 mg empagliflozin içerir. Aktif bileşenin uygulanması günde üç defaya kadar olabilir, tercihen günde bir veya iki defadır, en tercihen günde
20 bir defadır.

Hastanın bireysel tedavi ihtiyaçlarına esnek bir şekilde uyum sağlamak üzere, kombinasyon tedavisinde ayrı veya çoklu dozaj formu olarak, tercihen çok parçalı bir kit şeklinde mevcut olan bir
25 farmasötik bileşim faydalıdır.

Bir ilk uygulamaya göre, tercih edilen bir çok parçalı kit, SGLT2

inhibitörünü ve farmasötik açıdan kabul edilebilir en az bir taşıyıcıyı içeren bir dozaj formunu barındıran bir muhafaza içerir.

Mevcut ifşanın diğer bir özelliği, mevcut buluşa göre ayrı dozaj formları halinde mevcut olan farmasötik bileşimi ve ayrı dozaj formlarının birlikte mi sırayla mı uygulanması gerektiğine dair talimatları bulunduran bir etiket veya prospektüsü içeren bir mamuldür.

- 10 Bir ilk uygulamaya göre, bir mamul (a) mevcut buluşa göre bir SGLT2 inhibitörünü içeren bir farmasötik bileşimi ve (b) ilacın uygulanması için talimatları bulunduran bir etiket veya prospektüsü içerir.
- 15 Bu buluşa göre farmasötik bileşimin istenen dozu günde bir defalık veya uygun aralıklarla, örneğin günde iki, üç veya daha fazla doz olarak uygulanan bölünmüş doz şeklinde kolay bir şekilde sağlanabilir.
- 20 Farmasötik bileşim oral, rektal, nazal, topikal (bukkal ve sublingual dahil olmak üzere), transdermal, vajinal veya parenteral (intramüsküler, subkütan ve intravenöz dahil olmak üzere) uygulama için sıvı veya katı formda veya inhalasyon veya insüflasyon yoluyla uygulama için uygun bir formda formüle edilebilir. Oral uygulama
- 25 tercih edilmektedir. Formülasyonlar, uygun olduğunda, ayrık dozaj birimleri şeklinde sunulabilir ve eczacılık alanında iyi bilinen yöntemlerden herhangi biri ile hazırlanabilirler. Tüm yöntemler aktif bileşenin, sıvı taşıyıcılar veya inceltilmiş katı taşıyıcılar veya her ikisi

gibi farmasötik açıdan kabul edilebilir bir veya daha fazla taşıyıcı ile bir araya getirilmesi ve daha sonra, gerekli olması halinde, ürünün istenen formülasyonu elde etmek üzere şekillendirilmesi adımını içermektedir.

5

Farmasötik bileşim tablet, granül, ince granül, toz, kapsül, kaplet, yumuşak kapsül, hap, oral solüsyon, şurup, kuru şurup, çineme tableti, pastil, efevesan tablet, damla, süspansiyon, hızlı çözünen tablet, oral hızlı disperse olan tablet, vb. formunda formüle edilebilir.

10

Farmasötik bileşim ve dozaj formları tercihen bir veya daha fazla farmasötik açıdan kabul edilebilir taşıyıcı içerirler, bunlar formülasyonun diğer bileşenler ile geçimli olmaları ve kullanana zarar vermemeleri bakımından "kabul edilebilir" olmalıdır. Farmasötik

15 açıdan kabul edilebilir taşıyıcıların örnekleri teknikte uzman kişi tarafından bilinmektedir.

Oral uygulama için uygun farmasötik bileşimler uygun bir şekilde, her biri önceden tayin edilmiş miktarda etkin maddeyi içeren, yumuşak

20 jelatin kapsüller dahil olmak üzere kapsül, kaşe veya tablet gibi ayrık birimler formunda; toz veya granül formunda; çözelti formunda, süspansiyon veya emülsiyon formunda, örneğin şurup, eliksir veya kendiliğinden emülsifiye olan taşıma sistemleri (SEDDS) olarak sunulabilir. Aktif bileşenler bolus, elektuar veya macun şeklinde de

25 sunulabilir. Oral uygulama için tablet ve kapsüller, bağlayıcı maddeler, dolgu maddeleri, kayganlaştırıcılar, dağıtıcılar veya ıslatıcı maddeler gibi geleneksel yardımcı maddeler içerebilirler. Tabletler, alanda iyi bilinen yöntemlere göre kaplanabilir. Oral sıvı preparatlar,

örneğin sulu veya yağlı süspansiyon, çözelti, emülsiyon, şurup veya eliksir formunda olabilir veya bunlar, kullanımdan önce su veya başka bir uygun araç ile konstitüsyon için hazır kuru ürün olarak sunulabilir. Bu tür sıvı preparatlar süspanse edici maddeler, emülgatörler, sulu olmayan araçlar (bunlar yenilebilir yağları içerebilir) veya koruyucular gibi geleneksel katkı maddeleri içerebilirler.

Buluşa göre farmasötik bileşim aynı zamanda parenteral uygulama (örneğin enjeksiyon ile, örneğin bolus enjeksiyon veya sürekli infüzyon) için de formüle edilebilir ve ampuller, önceden doldurulmuş enjektörler, düşük hacimli infüzyon gibi birim doz formlarında veya eklenmiş bir koruyucu ile birlikte çok dozluk kaplarda sunulabilir. Bileşimler, yağlı veya sulu araçlar içerisindeki süspansiyonlar, çözeltiler veya emülsiyonlar formunda olabilir, ve süspanse edici, stabilize edici ve/veya disperse edici ajanlar gibi formülasyon ajanları içerebilir. Alternatif olarak, aktif bileşenler, kullanımdan önce uygun bir araç, örn. steril pirojensiz su ile konstitüsyon için, steril katının aseptik izolasyonu yoluyla veya çözeltiden liyofilizasyon yoluyla elde edilen toz formunda olabilir.

20

Rektal uygulama için uygun, taşıyıcının bir katı olduğu farmasötik bileşimler en tercihen birim doz süpozituarlar olarak sunulur. Uygun taşıyıcılar kakao yağını ve teknikte yaygın olarak kullanılan diğer materyalleri içerir ve süpozituarlar etkin bileşiklerin yumuşatılmış veya eritilmiş taşıyıcılar ile karıştırılması ve akabinde kalıplarda soğutularak şekillendirilmesi suretiyle uygun şekilde hazırlanabilir.

25

Bu buluşa göre farmasötik bileşimler ve yöntemler burada daha önce

tarif edilen hastalıkların ve rahatsızlıkların tedavisinde avantajlı etkiler göstermektedir. Avantajlı etkiler, örneğin, etkililik, dozaj yitiliği, dozaj sıklığı, farmakodinamik özellikler, farmakokinetik özellikler daha az advers etki, kolaylık, uyum vb. bakımından görülebilir.

5

Bu buluşa göre SGLT2 inhibitörünün ve onun ön ilaçlarının üretim yöntemleri teknikte uzman kişi tarafından bilinmektedir. Avantajlı şekilde, bu buluşa göre bileşik, burada daha önce atıf yapılan patent başvuruları dahil olmak üzere literatürde tarif edilen sentez yöntemleri kullanılarak hazırlanabilir. Tercih edilen üretim yöntemleri WO 10 2006/120208 ve WO 2007/031548. içerisinde tarif edilmiştir. Empagliflozin ile ilgili olarak, uluslararası patent başvurusu WO 2006/117359'da avantajlı bir kristal formu tarif edilmiştir.

15 Aktif bileşenler farmasötik açıdan kabul edilebilir bir tuz formunda bulunabilir. Farmasötik açıdan kabul edilebilir tuzlar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, hidroklorik asit, sülfürik asit ve fosforik asit gibi inorganik asitlerin tuzlarını; okzalik asit, asetik asit, sitrik asit, malik asit, benzoik asit, maleik asit, fumarik asit, tartarik asit, süksinik asit 20 ve glutamik asit gibi organik karboksilik asitlerin tuzlarını ve metansülfonik asit ve p-tolüensülfonik asit gibi organik sülfonik asitlerin tuzlarını içerir. Tuzlar bileşik ile bir asidin uygun bir miktar ve oranda bir çözücü ve ayrıştırıcı içerisinde birleştirilmesiyle oluşturulabilir. Aynı zamanda, diğer tuzlar formundan katyon ve 25 anyon değişimi yoluyla da elde edilebilirler.

Aktif bileşenler veya onların farmasötik açıdan kabul edilebilir bir

tuzu, hidrat veya alkol katılma ürünü gibi bir solvat formunda bulunabilir.

5 Bu tedavilerde kullanım amaçlı, burada tanımlanan SGLT-2 inhibitörünü ve opsiyonel olarak bir ya da daha fazla diğer etkin maddeyi içeren farmasötik bileşimler veya kombinasyonlar da öngörülmüştür.

10 Ayrıca, mevcut buluş, burada tarif edilen tedavilerde kullanım amaçlı, opsiyonel olarak her biri burada tanımlanan bir, iki veya daha fazla aktif ajan ile kombine SGLT-2 inhibitörleri ile ilgilidir.

15 Ayrıca, mevcut buluş, opsiyonel olarak her biri burada tanımlanan bir, iki veya daha fazla diğer aktif ajan ile kombine SGLT-2 inhibitörlerinin, bu buluşun tedavi ve/veya önleme amaçları için uygun farmasötik bileşimlerin hazırlanmasında kullanımı ile ilgilidir.

20 Mevcut buluş ayrıca, burada tarif edilen tedavilerde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozini ve metformini ve/veya bir DPP-4 inhibitörünü, örneğin linagliptini içeren bir farmasötik bileşim ile ilgilidir.

25 Mevcut buluş ayrıca SGLT-2 inhibitörü empagliflozini ve bilhassa burada tarif edilen tedavilerde eş zamanlı, ayrı veya sıralı kullanım amaçlı, metformin, bir sülfonilüre, nateglinid, repaglinid, bir tiyazolidindion, bir alfa-glukosidaz inhibitörü, insülin veya bir insülin analogu, GLP-1 veya bir GLP-1 analogu ve bir DPP-4 inhibitöründen

oluşan gruptan seçilen bir ya da daha fazla diğer antidiyabetiği içeren bir kombinasyon ile ilgilidir.

Mevcut ifşa ayrıca, metabolik hastalıkların, özellikle tip 2 diabetes mellitus'un ve/veya onunla ilgili rahatsızlıkların (örneğin diyabet komplikasyonları) tedavi edilmesi ve/veya önlenmesi için, buna ihtiyaç duyan hastaya (bilhassa insan hasta), örneğin burada tarif edilen gibi bir hastaya metformin, bir sülfonilüre, nateglinid, repaglinid, bir tiyazolidindion, bir PPAR-gama agonisti, bir alfa-glukosidaz inhibitörü, insülin veya bir insülin analogu, GLP-1 veya bir GLP-1 analogu ve bir DPP-4 inhibitöründen oluşan grup içerisinde seçilen bir veya daha fazla diğer antidiyabetiğin etkili bir miktarının kombine (örneğin eş zamanlı, ayrı veya sıralı) uygulanmasını içeren bir yöntem ile ilgilidir.

15

Mevcut buluş ayrıca, empagliflozinin, metabolik hastalıkların, özellikle tip 2 diabetes mellitus'un ve/veya onunla ilgili rahatsızlıkların (örneğin diyabet komplikasyonları) tedavi edilmesi ve/veya önlenmesi için, burada tarif edilen bir hastaya (bilhassa insan hasta) empagliflozinin ve opsiyonel olarak, örneğin metformin, bir sülfonilüre, nateglinid, repaglinid, bir tiyazolidindion, bir PPAR-gama agonisti, bir alfa-glukosidaz inhibitörü, insülin veya bir insülin analogu, GLP-1 veya bir GLP-1 analogu ve bir DPP-4 inhibitöründen oluşan grup içerisinde seçilen antidiyabetikler gibi bir veya daha fazla diğer terapötik ajanın terapötik açıdan etkili bir miktarının uygulanmasını içeren bir yöntem ile ilgilidir.

25

Bu buluş kapsamında, bu buluşa uygun kombinasyonların,

bileşimlerin veya kombine kullanımların, aktif bileşenlerin veya etkin maddelerin eş zamanlı, sıralı veya ayrı uygulanmasını öngörebileceği de anlaşılmalıdır.

- 5 Bu bağlamda, "kombinasyon" veya "kombine", bu buluş bağlamında, bunlar ile sınırlı olmaksızın, sabit ve sabit olmayan (örneğin serbest) formları (kitler dahil olmak üzere) ve kullanımları, örneğin bileşenlerin veya etkin maddelerin eş zamanlı, sıralı veya ayrı kullanımlarını içerebilir.

10

Bu buluşa göre kombine uygulama, aktif bileşenlerin veya etkin maddelerin bir arada uygulanmasıyla, örneğin bunların tek bir veya iki ayrı formülasyon veya dozaj formu içerisinde eş zamanlı olarak uygulanmasıyla gerçekleşebilir. Alternatif olarak, uygulama, aktif

15 bileşenlerin veya etkin maddelerin sırayla uygulanmasıyla, örneğin bunların iki ayrı formülasyon veya dozaj formu içerisinde arka arkaya uygulanmasıyla gerçekleşebilir.

- 20 Bu buluşa göre kombinasyon tedavisi için, etkin bileşenler veya etkin maddeler ayrı ayrı uygulanabilir (ki bu durum bunların ayrı ayrı formüle edildiğini belirtir) veya hepsi bir arada formüle edilebilir (ki bu durum bunların aynı preparat içerisinde veya aynı dozaj formu içerisinde formüle edildiğini belirtir). Dolayısıyla, mevcut buluşa uygun kombinasyonun bir unsurunun uygulanması, kombinasyonun
- 25 diğer unsurunun uygulanmasından önce, onunla aynı zamanda veya daha sonra gerçekleşebilir.

Aksi belirtilmedikçe, kombinasyon tedavisi ilk basamak, ikinci

basamak veya üçüncü basamak tedavi anlamına veya başlangıç ya da ilave kombinasyon tedavisi veya replasman tedavisi anlamına gelir.

5 Mevcut buluş ayrıca, burada tarif edilen tedavilerde kullanım amaçlı, metformin ile kombine SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir.

Metformin genellikle çeşitli dozaj rejimleri kullanılarak günlük 500 mg'den 2000 mg ila 2500 mg'ye kadarki dozlarda verilir: yaklaşık 100 mg ila 500 mg veya 200 mg ila 850 mg (günde 1-3 defa), veya
10 yaklaşık 300 mg ila 1000 mg günde bir veya iki defa; veya geciktirilmiş salımlı metformin günde bir veya iki defa yaklaşık 100 mg ila 1000 mg veya tercihen 500 mg ila 1000 mg ya da günde bir defa yaklaşık 500 mg ila 2000 mg dozlarında verilir. Belirli dozaj yitilikleri 250 mg, 500 mg, 625 mg, 750 mg, 850 mg ve 1000 mg
15 metformin hidroklorür olabilir.

10 ila 16 yaşındaki çocuklar için, metforminin önerilen başlangıç dozu günde bir defa verilen 500 mg'dir. Bu doz ile yeterli sonuç elde edilemezse, doz günde iki defa 500 mg'ye artırılabilir. İlave artışlar
20 haftada 500 mg'lik artışlarla, bölünmüş dozlar (örneğin 2 veya 3 bölünmüş doz) şeklinde verilen 2000 mg'lik maksimum günlük doza kadar yapılabilir. Metformin bulantıyı azaltmak amacıyla yemeklerle birlikte verilebilir.

25 Bir DPP-4 inhibitör örneği, genellikle günde 5 mg dozajında verilen linagliptindir. Bu nedenle, bir farmasötik bileşim 10 mg veya 25 mg miktardaki SGLT2 inhibitörü empagliflozine ek olarak 5 mg linagliptin içerebilir.

Bir pioglitazon dozağı genellikle günde bir defa yaklaşık 1-10 mg, 15 mg, 30 mg veya 45 mg'dir.

Rosiglitazon genellikle günde bir defa (veya ikiye bölünmüş olarak) 4 mg ila 8 mg dozlarında verilir (tipik dozağ yitilikleri 2 mg, 4 mg ve 8 mg'dir).

Glibenklamid (glibürid) genellikle günde bir defa (veya ikiye bölünmüş olarak) 2,5-5 mg ila 20 mg dozlarında verilir (tipik dozağ yitilikleri 1,25 mg, 2,5 mg ve 5 mg'dir) veya mikronize edilmiş glibenklamid günde bir defa (veya ikiye bölünmüş olarak) 0,75-3 mg ila 12 mg dozlarında verilir (tipik dozağ yitilikleri 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ve 6 mg'dir).

Glipizid genellikle günde bir defa 2,5 mg ila 10-20 mg (veya ikiye bölünmüş olarak 40 mg'ye kadar) dozlarda verilir (tipik dozağ yitilikleri 5 mg ve 10 mg'dir) veya uzatılmış salımlı glibenklamid günde bir defa 5 mg ila 10 mg (20 mg'ye kadar) dozlarında verilir (tipik dozağ yitilikleri 2,5 mg, 5 mg ve 10 mg'dir).

20

Glimepirid genellikle günde bir defa 1-2 mg ila 4 mg (8 mg'ye kadar) dozlarında verilir (tipik dozađ yitilikleri 1 mg, 2 mg ve 4 mg'dir).

Sülfonilüre olmayan insülin sekretagogu nateglinid genellikle yemeklerle birlikte 60 mg ila 120 mg dozlarında (360 mg/gün'e kadar, tipik dozağ yitilikleri 60 mg ve 120 mg'dir) verilir; repaglinid genellikle yemeklerle birlikte 0,5 mg ila 4 mg dozlarında (16 mg/gün'e kadar, tipik dozağ yitilikleri 0,5 mg, 1 mg ve 2 mg'dir). Bir

25

repaglinid/metformin ikili kombinasyonu 1/500 mg ve 2/850 mg doza j yitiliklerinde mevcuttur.

- 5 Mevcut buluşun diğ er uygulamaları, özellikleri ve avantajları, aşağıdaki örneklerden anlaşılır olacaktır. Aşağıdaki örnekler, mevcut buluşun ilkelerini örnek yoluyla açıklamak amaçlıdır.

Örnekler

- 10 **Örnek 1: Tip 2 diabetes mellitus'u (T2DM) ve böbrek hasarı (RI) olan hastalarda empagliflozin.**

- Bir Faz III çalışmada, T2DM ve RI'si olan hastalarda 52 hafta süreyle mevcut tedaviye ilave empagliflozinin (EMPA) etkililiğ i ve 15 güvenliliğ i araştırıldı. Hafif RI'si olan hastalar (eGFR [MDRD eşitliğ i] ≥ 60 ila < 90 ml/dak/1,73 m²; n=290; ortalama yaş 62,6 yıl; ortamala BMI 31,5 kg/m²) her gün 10 mg veya 25 mg EMPA veya plasebo (PBO) aldı. Orta şiddette RI'si olan hastalar (eGFR [MDRD eşitliğ i] ≥ 30 ila < 60 ml/dak/1,73 m²; 374; ortalama yaş 64,9 yıl; ortamala BMI 20 30,2 kg/m²) her gün 25 mg EMPA veya PBO aldı. Primer sonlanım noktası HbA_{1c} değ erinde hafta 24'te başlangıca göre değ iş iklik idi. Eksploratuvar sonlanım noktaları açlık plazma glukozunda (FPG), kilo ve kan basıncında (BP) hafta 24'te başlangıca göre değ iş iklikleri iç erdi (Ş ekil 1).
- 25 EMPA, hafta 24'te HbA_{1c} değ erini PBO'ya kıyasla anlamlı olarak azalttı. İlave analizlerde FPG, kilo ve BP'de anlamlı azalmalar gösterildi. Hafta 24'te, advers olaylar (AE'ler), sırasıyla EMPA 10 mg, 25 mg ve PBO kullanan tüm hastaların %79,6'sı, %75,4'ü ve %72,7'si

tarafından rapor edildi (EMPA 25 mg veya PBO kullanmakta olan, şiddetli RI'si olan bir eksploratuvar grup [n=74] dahil olmak üzere). Hipoglisemi (plazma glukozu ≤ 70 mg/dl ve/veya yardım gerektirmesi) EMPA 10 mg kullanan hastaların %23,5'inde, EMPA 25 mg kullananların %22,1'inde ve PBO kullananların %22,9'unda rapor edildi. İdrar yolu enfeksiyonuyla uyumlu AE'ler EMPA 10 mg kullanan hastaların %10,2'sinde, EMPA 25 mg kullananların %9,0'ında ve PBO kullananların %8,2'sinde rapor edildi. Genital enfeksiyonla uyumlu AE'ler EMPA 10 mg kullanan hastaların %6,1'inde, EMPA 25 mg kullananların %2,5'inde ve PBO kullananların %1,3'ünde rapor edildi.

Sonuç olarak, T2DM'si ve hafif veya orta şiddette RI'si olan hastalarda, PBO'ya karşı EMPA HbA_{1c}, kilo ve BP değerlerini azalttı ve iyi tolere edildi.

Primer sonlanım noktası orta şiddette A ve orta şiddette B böbrek hasarı olan hastalar için de analiz edildi. Orta şiddette A böbrek hasarı olan hastalar için, HbA_{1c}'de ayarlanmış ortalama için başlangıçtan Hafta 24'e kadar plasebodan fark -%0,46 idi (%95 GA: -0,66, -0,27). Orta şiddette B böbrek hasarı olan hastalar için, HbA_{1c}'de ayarlanmış ortalama için başlangıçtan Hafta 24'e kadar plasebodan fark -%0,39 idi (%95 GA: -0,58, -0,19).

Örnek 2: Tip 2 Diabetes Mellitus'u olan Hastalarda Empagliflozin Maruziyetinin Renal Glukoz Eşiği Üzerindeki Etkisini Kantifiye Etmek Amaçlı Karma Etkiler Modellemesi.

(Referans Örnek)

Selektif ve güçlü bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozin, glukoz için renal eşiği (RT_G) düşürerek renal glukoz reabsorpsiyonunu azaltır ve böylece tip 2 diabetes mellitus'u (T2DM) olan hastalarda üriner glukoz atılımının (UGE) artmasına ve plazma glukozunun (PG) azalmasına yol açar.

Bu analizin amacı, empagliflozin maruziyeti ile T2DM'si olan hastalardaki UGE arasındaki ilişkiyi nonlinear karma etkiler modellemesi kullanarak karakterize etmek suretiyle empagliflozinin RT_G üzerindeki etkisini kantifiye etmektir.

Uç Faz I/II çalışmadan (N=223; plasebo, empagliflozin günde bir defa 1 mg ila 100 mg [QD]) elde edilen UGE, PG, PK ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) verileri kullanılarak bir farmakokinetik (FK)-farmakodinamik (FD) model geliştirildi. Modelde, $PG > RT_G$ iken, UGE'nin artan PG ve eGFR ile arttığı; ve $PG \leq RT_G$ iken idrar içerisine hafif glukoz kaçışının meydana geldiği (reabsorbe olan fraksiyon [FRAC] olarak hesaplanır) kabul edildi. Reabsorpsiyon, maksimum reabsorbe olan glukoz konsantrasyonu (G_{maks}) ve maksimum transportun yarısındaki PG konsantrasyonu (K_m) cinsinden parametreleştirilen nonlinear bir fonksiyon kullanılarak hesaplandı. Maksimum inhibe edici etki (I_{maks}) ve yarı maksimal inhibe edici konsantrasyon (IC_{50}) renal glukoz absorpsiyonunun inhibisyonunu tanımladı. RT_G maksimum reabsorpsiyon (ilaç etkisi dahil olmak üzere) ve K_M değerinin farkı olarak hesaplandı. Model, bootstrap ve bir empagliflozin böbrek hasarı çalışmasının dış prediktif kontrolü ile değerlendirildi.

Parametre hesapları (%95 CI) G_{maks} : 374 (347, 391) mg/dl; K_m : 144 (113, 163) mg/dl; I_{maks} : 0,559 (0,545, 0,607); IC_{50} : 5,28 (3,53, 8,91)

nmol/l; FRAC: 0,999 (0,998, 0,999) idi. Plasebo için hesaplanan RT_G 230 mg/dl idi. Empagliflozin konsantrasyonu artarken RT_G azaldı; 1 mg, 5 mg, 10 mg ve 25 mg dozlar sırasıyla 100,5 mg/dl, 43,8 mg/dl, 33,1 mg/dl ve 26,0 mg/dl RT_G değerleri verdi. Dış prediktif kontrol, 5 UGE için bir eGFR değerleri aralığında (son evre böbrek hastalığından normal böbrek fonksiyonuna kadar) yansız öngörü gösterdi. Simülasyon, 10 mg ve 25 mg QD dozları için, deneklerin sırasıyla >%50 ve %90'ında, doz uygulama aralığı boyunca düşürülen RT_G için kararlı durum empagliflozin konsantrasyonlarının >IC80 10 olarak korunduğunu gösterdi.

Örnek 3: Böbrek hasarı olan deneklerde empagliflozinin farmakokinetiği ve farmakodinamiği. (Referans Örnek)

15 **Denekler.** 18 ila 75 yaş arasındaki, en az 45 kg ağırlığa sahip (sadece kadınlar) ve vücut kütle endeksi (BMI) 18 ila 34 kg/m² olan erkek ve kadın denekler bu çalışmaya katılım için uygundu. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda (eGFR >90 ml/dak/1,73 m²; kontrol) T2DM olması gerekliydi. Hafif böbrek hasarı (eGFR 60-89 20 ml/dak/1,73 m²), orta şiddette böbrek hasarı (eGFR 30-59 ml/dak/1,73 m²), şiddetli böbrek hasarı (eGFR <30 ml/dak/1,73 m²) veya böbrek yetmezliği/SEBH (diyaliz gerektiren) hastalarda T2DM olması gerekli değildi. eGFR değeri Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı: $186 \times \text{serum kreatinin}^{-1,154} \times \text{yaş}^{-0,203}$ 25 $\times$ [kadınlar için 0,742].

Denekler yakın zamanda bir çalışmaya katıldılarsa (çok dozlu: 2 ay içerisinde; tek dozlu: 1 ay içerisinde), alkol (erkekler >60 g/gün; kadınlar >40 g/gün) veya ilaç kötüye kullanımları varsa, önceki 4

hafta içerisinde >100 ml kan bağışında bulundularsa, p-glikoprotein veya sitokrom P450 3A'yı inhibe ettiği veya indüklediği bilinen eşlik eden ilaçlar alıyorsa veya normalden sapan ve klinik önem taşıyan herhangi bir tıbbi sonuca veya laboratuvar sonucuna sahiplerse
5 çalışma dışında bırakıldılar.

Böbrek hasarı olan deneklerde, eşlik eden orta şiddette veya şiddetli karaciğer hasarı dahil olmak üzere böbrek hasarı veya T2DM dışında başka önemli hastalıklar varsa, hemoglobin değerleri şiddetli renal anemiye işaret edecek şekilde <8 g/dl ise (hemoglobin seviyelerini
10 korumak için eritropoietin kullanılabilir) ve böbrek hastalığının tedavisi için alınmakta olanlar hariç, önceki ay içerisinde (veya eğer daha uzunsa, söz konusu ilacın 10 yarılanma ömrü içerisinde) uzun yarılanma ömrüne (>24 saat) sahip ilaçları kullandıysa çalışma dışında bırakıldılar.

15 Araştırmacılar, nefroloji merkezleriyle işbirliği içerisinde, her grup için 8 denek kaydetmeyi amaçladı. Normal böbrek fonksiyonuna sahip denekler, böbrek hasarı gruplarındakiler ile mümkün olduğunda yaşa (± 5 yıl) ve kiloya ($\pm 15\%$) göre eşleştirildi.

20 **Çalışma tasarımı.** 2 merkezli, açık etiketli, paralel gruplu bu çalışma, böbrek fonksiyonunun tek bir 50 mg'lik empagliflozin dozunun farmakokinetiği, farmakodinamiği ve güvenliliği üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Denekler çalışma ilacının uygulanmasından 21 gün önceye kadar uygunluk açısından tarandı.
25 Gece boyunca aç kalan deneklerin araştırma birimine yatırışı yapıldı ve 240 ml su ile birlikte 50 mg empagliflozin dozu aldılar (gün 1). İlaç uygulamasından 1 saat önce ve 1 saat sonra haricinde suya istendiği kadar izin verildi. 24 saat süreyle tıbbi gözlemin ardından denekler

taburcu edildi (gün 2) ve çalışma sonu muayenesine gelene kadar (son çalışma prosedüründen sonraki 14 gün içerisinde) ayaktan hasta olarak izlendiler.

- 5 **Farmakokinetik sonlanım noktaları.** Çalışmanın bir amacı, $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} primer sonlanım noktalarına göre böbrek hasarının empagliflozinin bağıl biyoyararlanımı üzerindeki etkisini tayin etmektir. İkincil farmakokinetik sonlanım noktaları şunları içerdi: t_{maks} , $t_{1/2}$, fe_{0-96} , $CL_{R,0-96}$ ve empagliflozinin plazma proteini bağlanması.

10

Farmakodinamik sonlanım noktası. Çalışmanın farmakodinamik sonlanım noktası, başlangıca göre ilaç uygulamasını takiben 24 saatlik periyottaki kümülatif UGE miktarı (UGE_{0-24}) idi, burada başlangıç ölçümü çalışma ilacının uygulanmasından önceki 24 saat boyunca elde edildi.

15

Numune alma ve analiz. Çalışma sürecinde her denekten klinik laboratuvar testleri (44 ml), farmakokinetik değerlendirmeler (50 ml) ve protein bağlanmasının tayini (30 ml) için olmak üzere yaklaşık 124 ml kan alındı. Klinik laboratuvar testleri için kan örnekleri deneklerin en az 10 saat süreyle aç kalmasının ardından alındı. Empagliflozin plazma konsantrasyonlarının tayini için bir K_3 -EDTA (tripotasyum etilendiamin tetraasetik asit)-antikoagülan kan alma tüpüne doz uygulaması öncesinde ve dozdan sonra 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12,14, 24, 36, 48, 72 ve 96 saatlerde ön kol 20 veninden 2,7 ml kan alındı. Kan alımını takip eden 30 dakika içerisinde numuneler 10 dakika süreyle 2000-4000 g ve 4-8°C'de santrifüj edildi. Elde edilen EDTA plazma analiz için kuru buz 25 üzerinde nakledilene kadar -18°C'de saklandı.

İdrar ilaç uygulamasından önceki 24 saat boyunca ve ilaç uygulaması sonrasında aşağıdaki aralıklarda alındı: 0-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72 ve 72-96 saat. İdrar kapları boş olarak ve her örnek alma periyodunun sonunda tartıldı ve fark idrar hacmi olarak kaydedildi
 5 (ağırlık hacme eşit ayarlandı, yani, 1 kg = 1 l). İdrar kapları ilaç uygulamasından sonraki 25. saate kadar buzdolabında saklandı ve alikuotlar analiz için kuru buz üzerinde nakledilene kadar -18°C'de saklandı.

Plazma ve idrardaki empagliflozin konsantrasyonları yüksek
 10 performanslı sıvı kromatografisi tandem kütle spektroskopisi (HPLC-MS/MS) analizleriyle valide edildi. Empagliflozin ve iç standart [¹³C₆]-empagliflozin, destekli sıvı ekstraksiyonu ile idrardan veya plazmadan ekstrakte edildi. Nitrojen altında uçurulduktan sonra, kalıntı rekonstitüye edildi ve MS/MS deteksiyonlu sıvı kromatografisi
 15 kullanılarak analiz edildi. Empagliflozin için alt kantifikasyon limiti, 1110 nmol/l'ye kadar doğrusallık ile ve 0,15 ml numune hacmi kullanılarak insan plazmasında 1,11 nmol/l idi, ve 4440 nmol/l'e kadar doğrusallık ile ve 0,05 ml numune hacmi kullanılarak insan idrarında 4,44 nmol/l idi. Hem plazma hem de idrar için, sonuçlar pik alanı
 20 oranları kullanılarak hesaplandı ve kalibrasyon eğrileri ağırlıklı (1/x²) karesel regresyon kullanılarak oluşturuldu.

Empagliflozinin protein bağlanmasının tayini için, doz öncesinde ve dozdan 1,5 saat ve 3 saat sonra 10 ml kan alındı. Kan 10 dakika süreyle 4000 g ve 4°C'de santrifüj edildi ve plazma analiz için kuru
 25 buz üzerinde nakledilene kadar -20°C'de saklandı. Empagliflozinin ve iç standart [¹³C₆]-empagliflozinin insan plazma proteinine bağlanması 37°C'de denge diyaliziyle tayin edildi. Kalite kontrol ölçütü olarak,

doz öncesi plazma numuneleri kullanılarak protein bağlanma analizleri gerçekleştirildi.

Farmakokinetik parametreler WinNonlin™ yazılımı (v5.01, Pharsight Corporation, Mountain View, CA, ABD) kullanılarak hesaplandı.

- 5 C_{maks} ve t_{maks} değerleri her denek için plazma konsantrasyonu zaman profillerinden doğrudan tayin edildi. Görünür terminal hız sabiti (λ_z), konsantrasyon-zaman profillerinin terminal log-lineer ilaç dağılımı bölümü üzerindeki zamana karşı $\ln(C)$ regresyonuyla hesaplandı. $t_{1/2}$ değeri, $\ln(2)$ ile λ_z 'nin bölümü olarak hesaplandı. Son zaman noktasına
- 10 kadar plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA_{0-t_z}) artan konsantrasyonlar için lineer trapezoidal yöntem ve azalan konsantrasyonlar için log trapezoidal yöntem kullanılarak hesaplandı. $EAA_{0-\infty}$ değeri, son ölçülen konsantrasyona kadarki EAA ile, son ölçülen konsantrasyon ve λ_z 'nin bölümünün verdiği ekstrapole edilmiş
- 15 alanın toplamı olarak hesaplandı. Her bir örnek alma aralığında idrarda değişmeden atılan ilaç miktarı (A_e) idrar konsantrasyonu ile idrar hacminin çarpımıyla tayin edildi. Dozun idrarda değişmeden atılan fraksiyonu (f_e) tüm doz uygulama aralıkları boyunca atılan ilacın toplamı uygulanan doza bölünerek tayin edildi. Renal klirens
- 20 (CL_R), A_e 'nin EAA'ya bölümü olarak tayin edildi. Kümülatif UGE, -24-0 saatte ve doz uygulamasından sonraki 0-96 saatte toplanan her idrar örneğinde ölçülen glukoz konsantrasyonu kullanılarak hesaplandı. UGE (mg) şu şekilde hesaplandı: glukoz konsantrasyonu [mg/dl] x idrar hacmi [dl]). Sonuçlar Şekiller 2 ila 6'da
- 25 gösterilmektedir.

İstatistiksel analiz. Farmakokinetik değerlendirmeye ilgili herhangi bir protokol ihlali olmadan en az bir primer sonlanım noktası için en

az bir gözlem sağlayan tüm denekler bağıl biyoyararlanım analizine dahil edildi (farmakokinetik analiz seti). UGE analiziyle ilgili herhangi bir protokol ihlali olmadan, bir başlangıç UGE değerine (dozdan önce 0-24 saat) ve doz sonrası 0-24 saat için bir UGE değeri 5 değerine sahip tüm denekler UGE analizi setine dahil edildi. Tüm güvenlik analizleri çalışma ilacını alan tüm denekler (tedavi edilen küme) üzerinde gerçekleştirildi. Çalışmanın bir amacı, nokta kestiriciler ($EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} 'ın ayarlanmış geometrik ortalama [gOrtalama] T/R oranları) ve bunların 2 yönlü %90 GA'larını 10 sağlayarak, çeşitli derecelerde böbrek hasarı olan deneklere (T1-4) kıyasla normal böbrek fonksiyonu olan deneklerde (R) empagliflozin biyoyararlanımını araştırmaktır. $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} , böbrek fonksiyonuna karşılık gelen bir sabit etkiyi (normal, hafif hasar, orta şiddette hasar, şiddetli hasar veya böbrek yetmezliği/SEBH) içeren logaritmik 15 ölçekte bir varyans analizi (ANOVA) modeli kullanılarak analiz edildi. UGE 0-24 saat değerinde başlangıçtan ilaç uygulaması sonrasına kadarki değişiklik, sürekli ortak değişken olarak UGE değerleri ve böbrek fonksiyonuna karşılık gelen bir sabit etkiyi içeren bir kovaryans analizi (ANCOVA) modeli ile analiz edildi. 20 Tanımlayıcı istatistikler tüm farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler için hesaplandı. Güvenlik analizleri tanımlayıcı özellikteydi.

Örnek 4: Tip 2 diabetes mellitus'u (T2DM) ve Evre 3A, 3B ve 4 Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) olan hastalarda empagliflozin.

Bir Faz III çalışmada, T2DM ve KBH evre 3A, 3B ve 4'ü olan hastalarda 52 hafta süreyle mevcut tedaviye ilave empagliflozinin (EMPA) etkililiği ve güvenliliği araştırıldı.

- 5 KBH evre 3A (eGFR [MDRD eşitliği] ≥ 45 ila < 60 ml/dak/1,73 m²; n=180; ortalama [SD] yaş 64,5 [8,0] yıl; ortalama [SD] BMI 30,5 [5,2] kg/m²), KBH evre 3B (eGFR ≥ 30 ila < 45 ml/dak/1,73 m²; n=194; ortalama [SD] yaş 65,2 [9,0] yıl; ortalama [SD] BMI 30,0 [5,4] kg/m²) veya KBH evre 4 (eGFR ≥ 15 ila < 30 ml/dak/1,73 m²; 10 n=74; ortalama [SD] yaş 64,1 [11,1] yıl; ortalama [SD] BMI 30,4 [5,6] kg/m²) hastalar 52 hafta süreyle günde bir defa EMPA 25 mg veya PBO aldı. Eksploratuvar analizlerde, HbA_{1c}, açlık plazma glukozu (FPG), kilo ve sistolik ve diastolik kan basıncı (SBP ve DBP) değerlerinde hafta 52'de başlangıca göre değişiklikler dahil olmak 15 üzere EMPA'nın uzun dönemdeki etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirdik (Şekil 7).

EMPA 25 mg, KBH evre 3A ve 3B hastalarda HbA_{1c} değerini hafta 52'de PBO'ya karşı anlamlı olarak azalttı (Tablo). EMPA 25 mg KBH evre 4 hastalarda HbA_{1c} değerini azaltmadı (Tablo). EMPA, KBH 20 evre 3A hastalarda FPG, kilo, SBP ve DBP değerlerini anlamlı olarak azalttı ve KBH evre 3B hastalarda FPG ve kiloyu anlamlı olarak azalttı (Tablo). KBH evre 4 olan hastalarda FPG, kilo ve BP'de azalmalar gözlemlendi (Tablo). 52 haftalık tedavi sırasında, advers olaylar (AE'ler) EMPA 25 mg ve PBO kullanan KBH evre 3A 25 hastaların sırasıyla %86,8'i ve %79,8'i tarafından, EMPA 25 mg ve PBO kullanan KBH evre 3B hastaların sırasıyla %80,2'si ve %86,7'si tarafından ve EMPA 25 mg ve PBO kullanan KBH evre 4 hastaların sırasıyla %91,9'u ve %83,8'i tarafından rapor edildi. Volüm kaybıyla

uyumlu AE'ler EMPA 25 mg ve PBO kullanan KBH evre 3A hastaların sırasıyla %4,4'ü ve %2,2'si tarafından, EMPA 25 mg veya PBO kullanan KBH evre 3B hastaların %3,1'i tarafından ve EMPA 25 mg veya PBO kullanan KBH evre 4 hastaların %5,4'ü tarafından rapor edildi. İdrar yolu enfeksiyonuyla uyumlu AE'ler EMPA 25 mg ve PBO kullanan KBH evre 3A hastaların sırasıyla %16,5'i ve %18,0'ı tarafından, EMPA 25 mg ve PBO kullanan KBH evre 3B hastaların sırasıyla %16,7'si ve %13,3'ü tarafından ve EMPA 25 mg veya PBO kullanan KBH evre 4 hastaların sırasıyla %18,9'u ve %8,1'i tarafından rapor edildi.

52 hafta süreyle EMPA 25 mg, T2DM ve KBH evre 3A veya 3B hastalarda HbA_{1c} değerinde plaseboya kıyasla önemli ve klinik açıdan anlamlı düşüşler ile ilişkilendirildi. EMPA, T2DM ve KBH evre 3A, 3B veya 4'ü olan hastalarda vücut ağırlığı ve BP'de avantajlı düşüşlere yol açtı.

Örnek 5: Tip 2 diabetes mellitus tedavisi (Referans Örnek)

Tip 2 diabetes mellitus'u olan hastaların empagliflozin ile tedavi edilmesi, glukoz metabolik durumunda akut bir iyileşme üretmeksine ek olarak, uzun dönemde de metabolik durumda bir kötüleşmeyi önler. Bu durum, buluşa göre bir kombinasyon ile uzun süreyle, örneğin 3 ay ila 1 yıl veya hatta 1 ila 6 yıl tedavi edilmiş hastalarda gözlemlenebilir ve diğer antidiyabetik ve/veya antiobezite ilaçları ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırılır. Açlık şekeri ve/veya HbA_{1c} değerinde artış gözlemlenmez veya sadece küçük bir artış gözlemlenirse, diğer tedavilere kıyasla tedavi başarısı kanıtı vardır. Başka bir tedavi almış olan hastalara kıyasla buluşa göre bir

kombinasyon ile tedavi edilen anlamlı olarak daha küçük bir hasta yüzdesinde glukoz metabolik pozisyonunda, (ilave) bir oral antidiyabetik ilaçla veya insülin ya da bir insülin analogu ile tedavinin endike olacağı bir noktaya kadar bir bozulma (örneğin HbA1c 5 değerinde $>6,5\%$ 'e veya $>7\%$ 'ye bir artış) meydana gelirse tedavi başarısı için diğer bir kanıt elde edilmiş olur.

Örnek 6: İnsülin direnci tedavisi (Referans Örnek)

10 Farklı sürelerle (örneğin 2 hafta ila 12 ay) devam eden klinik çalışmalarda, tedavi başarısı bir hiperinsülinemik öglisemik glukoz klemp çalışması ile kontrol edilir. Çalışma sonunda glukoz infüzyon hızında başlangıç değerine kıyasla veya bir plasebo grubuna ya da farklı bir tedavi verilen bir gruba kıyasla anlamlı bir artış, buluşa göre 15 tedavinin insülin direnci tedavisindeki etkililiğini kanıtlar.

Örnek 7: Hiperglisemi tedavisi (Referans Örnek)

Farklı sürelerle (örneğin 1 gün ila 24 ay) devam eden klinik 20 çalışmalarda, hiperglisemisi olan hastalardaki tedavi başarısı açlık şekerinin veya açlık dışı şekerin (örneğin bir öğünden sonra veya oGTT veya tanımlı bir öğünle yükleme testinin ardından) tayin edilmesiyle kontrol edilir. Çalışma sırasında veya sonunda bu glukoz değerlerinde başlangıç değerine kıyasla veya bir plasebo grubuna ya 25 da farklı bir tedavi verilen bir gruba kıyasla anlamlı bir artış, buluşa göre kombinasyon tedavisinin hiperglisemi tedavisindeki etkililiğini kanıtlar.

Farmasötik Bileşim ve Dozaj Formu Örneği

- Oral uygulama için katı farmasötik bileşimler ve dozaj formlarıyla ilgili aşağıdaki örneğin amacı mevcut buluşu örnek içeriğiyle sınırlamaksızın daha iyi açıklamaktır. Oral uygulama için diğer bileşim ve dozaj formlarının örnekleri WO 2010/092126'de tarif edilmiştir. "Etkin madde" ifadesi, bu buluşa göre empagliflozini, bilhassa WO 2006/117359 ve WO 2011/039107'de tarif edilen kristal formunu belirtir.

10

2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg etkin madde içeren tabletler

Etkin madde	Her tablette 2,5 mg	Her tablette 5 mg	Her tablette 10 mg	Her tablette 25 mg	Her tablette 50 mg
Islak granülasyon					
etkin madde	2,5000	5,000	10,00	25,00	50,00
Laktoz Monohidrat	40,6250	81,250	162,50	113,00	226,00
Mikrokristalin Selüloz	12,5000	25,000	50,00	40,00	80,00
Hidroksipropil Selüloz	1,8750	3,750	7,50	6,00	12,00
Kroskarmelloz Sodyum	1,2500	2,500	5,00	4,00	8,00
Aritılmış Su	yeterli miktar	yeterli miktar	yeterli miktar	yeterli miktar	yeterli miktar
Kuru Katkılar					
Mikrokristalin Selüloz	3,1250	6,250	12,50	10,00	20,00
Koloidal silikon dioksit	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Magnezyum stearat	0,3125	0,625	1,25	1,00	2,00
Toplam çekirdek	62,5000	125,000	250,00	200,00	400,00
Film Kaplama					
Film kaplama	2,5000	4,000	7,00	6,00	9,00

sistemi					
Arıtılmış Su	yeterli miktar	yeterli miktar	yeterli miktar	yeterli miktar	yeterli miktar
Toplam	65,000	129,000	257,00	206,00	409,00

Tabletlerin imalatı, aktif farmasötik bileşen, yardımcı maddeler ve film kaplama sistemine ait detaylar WO 2010/092126'da, özellikle Örnekler 5'te ve 6'da tarif edilmiştir.

5

Özet

Mevcut buluş, orta şiddette böbrek hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda tip 1 veya tip 2 diabetes mellitus veya prediyabetin tedavisi için bir yöntemde kullanım amaçlı SGLT-2 inhibitörü empagliflozin ile ilgilidir.

15

20

TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- WO 2005092877 A [0100] [0115]
- WO 06120208 A [0100] [0117]
- WO 2011039108 A [0100] [0117]
- WO 2006117359 A [0100] [0115] [0181] [0220]
- WO 2011039107 A [0100] [0117] [0220]
- WO 2010092126 A [0100] [0117] [0220] [0221]
- WO 2012062698 A [0114]
- WO 0127128 A [0115]
- WO 03099836 A [0115]
- WO 2006034489 A [0115]
- WO 2006064033 A [0115]
- WO 2006117360 A [0115]
- WO 2007025943 A [0115]
- WO 2007028814 A [0115]
- WO 2007031548 A [0115]
- WO 2007093610 A [0115]
- WO 2007128749 A [0115]
- WO 2008049923 A [0115]
- WO 2008055870 A [0115]
- WO 2008055940 A [0115]
- WO 05092877 A [0117]
- WO 06117359 A [0117]
- WO 2010092123 A [0117]
- WO 2006120208 A [0181]

10 Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

- **FORD ES et al.** JAMA, 2002, vol. 287, 356-9 [0079]
- **KATSUKI A et al.** Diabetes Care, 2001, vol. 24, 362-5 [0080]
- **MATTHEWS et al.** Diabetologia, 1985, vol. 28, 412-19 [0080] [0088]
- **STUMVOLL et al.** Eur J Clin Invest, 2001, vol. 31, 380-81 [0088]
- **LAAKSONEN DE et al.** Am J Epidemiol, 2002, vol. 156, 1070-7 [0094]
- Adult Treatment Panel III. JAMA:

- **FORST et al.** Diabetes, 2003, vol. 52 (1), A459 [0080] [0088]
- **GALVIN P et al.** Diabet Med, 1992, vol. 9, 921-8 [0080]
- **J. B. MEIGS et al.** Diabetes, 2003, vol. 52, 1475-1484 [0087]
- The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes [0087]
- Digestive and Kidney Diseases. Diabetes Care, 2002, vol. 25, 742-749 [0087]
- Journal of the American Medical Association, 2001, vol. 285, 2486-2497 [0094]
- **LAAKSONEN DE et al.** Am J Epidemiol., 2002, vol. 156, 1070-7 [0095]
- Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 2000 [0095]
- European Pharmacopoeia 6.3. European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000 [0104]

ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI

ŞEKİL 1A

A = Hafif böbrek hasarı olan hastalar

5 (eGFR ≥ 60 ila < 90 ml/dakika/1,73 m²)

B = Orta şiddette böbrek hasarı olan hastalar

(eGFR ≥ 30 ila < 60 ml/dakika/1,73 m²)

C = Plasebo

D = Empaglifozin

10 E = Başlangıç †(SE)

F = Hafta 24'te başlangıca göre değişiklik (SE)

G = Plasebodan farkı

H = Başlangıçta[§] HbA_{1c} $\geq 7,0$ olan, hafta 24'te HbA_{1c} $< 7,0$ 'a ulaşan hastalar, n (%)

15 I = Plaseboya karşı olasılık oranı

ŞEKİL 1B

J = Vücut ağırlığı

K = Sistolik

20 L = Diastolik

ŞEKİL 1C

M = En son gözlemi ileriye taşıma veri atamasıyla tam analiz kümesinde ANCOVA'ya göre ayarlanmış ortalamalar. Hafta 24'te

25 HbA_{1a} $< 7,0$ 'a ulaşan hastaların analizinde başarısızlık veri ataması olarak kabul edilen, çalışmayı tamamlamayan kişiler kullanıldı. † Dahil etme kriterleri: HbA_{1a} $\geq 7,0$ ila $\leq 10,0$. § hafif böbrek hasarı grubunda plasebo için n=89, empaglifozin 10 mg için n=94,

empaglifozin 25 mg için n=91; orta şiddette böbrek hasarı grubunda plasebo için n=178, empaglifozin 25 mg n=175. *p<0,05 vs plasebo; **p<0,01 vs plasebo; ***p<0,001 vs plasebo. Güven aralıkları yalnızca doğrulayıcı analizler için gösterilmiştir. Böbrek hasarı alt

5 popülasyonu (yalnızca hafif ve orta şiddette) içerisindeki her doz grubu için, primer sonlanım noktasının istatistiksel testi alfa = 0,05'te hiyerarşik idi. Diğer sonlanım noktaları yalnızca p değerleri nominal alfa = 0,05 değerinden daha küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

10 ŞEKİL 2

N = Normal

O = Hafif

P = Orta şiddette

R = Şiddetli

15 S = Böbrek yetmezliği/SEBH

T = Böbrek hasarı

U = Farmakokinetik

V = saat

Y = maks

20 Z = dakika

A1 = Başlangıca göre değişiklik

B1 = Aksi belirtilmedikçe farmakokinetik değerler ortalama (varyasyon katsayısı [%]) şeklindedir; farmakodinamik değerler ortalama (standart hata) şeklindedir.* Veriler medyan (aralık)

25 şeklindedir.

ŞEKİL 3

C1 = Ayarlanmış GMR

D1 = Ayarlanmış GMR için %90 CI

E1 = Böbrek hasarı grubu

F1 = Parametre

G1 = (böbrek hasarı/normal grup)

5 H1 = Alt sınır

I1 = Ust sınır

ŞEKİL 4A

J1 = SEBH

10 K1 = SURE (saat)

L1 = EMPAGLİFOZİN PLAZMA KONSANTRASYONU

ŞEKİL 5A

M1 = GLOMERULER FİLTRASYON HIZI (ml/dakika/1,73m²)

15

ŞEKİL 6

N1 = İDRARDAN ATILAN GLUKOZUN KUMULATİF MİKTARI (mg)

20 ŞEKİL 7

O1 = Hafta 52'de başlangıca göre değişiklik (SE)

P1 = Başlangıçta[§] HbA_{1c} ≥ %7,0 olan, hafta 52'de HbA_{1c} < %7,0'a ulaşan hastalar, n (%)

25 R1 = KBH evre 3A olan hastalar (eGFR ≥ 45 ila < 60 ml/dakika/1,73 m²)

S1 = KBH evre 3B olan hastalar (eGFR ≥ 30 ila < 45 ml/dakika/1,73 m²)

T1 = KBH evre 4 olan hastalar ($\text{eGFR} \geq 15$ ila <30 ml/dakika/1,73 m²; sadece tanımlayıcı istatistik)

ŞEKİL 7D

- 5 U1 = En son gözlemi ileriye taşıma veri atamasıyla tam analiz kümesinde ANCOVA'ya göre ayarlanmış ortalamalar (KBH evre 3A ve 3B). KBH evre 4'teki sonuçlar en son gözlemi ileriye taşıma veri atamasıyla tanımlayıcı istatistiklerdir. Hafta 52'de $\text{HbA}_{1a} < \%7,0$ 'a ulaşan hastaların analizinde başarısızlık veri ataması olarak kabul
- 10 edilen, çalışmayı tamamlamayan kişiler kullanıldı. [†]Dahil etme kriterleri: $\text{HbA}_{1a} \geq \%7,0$ ila $\leq \%10,0$. [§]KBH evre 3A: plasebo için n=84, EMPA 25 mg için n=86, KBH evre 3B: plasebo için n=94, EMPA 25 mg için n=89, KBH evre 4: plasebo için n=34, EMPA 25 mg için n=33. * $p < 0,05$ vs plasebo; ** $p < 0,01$ vs plasebo; *** $p < 0,001$
- 15 vs plasebo.

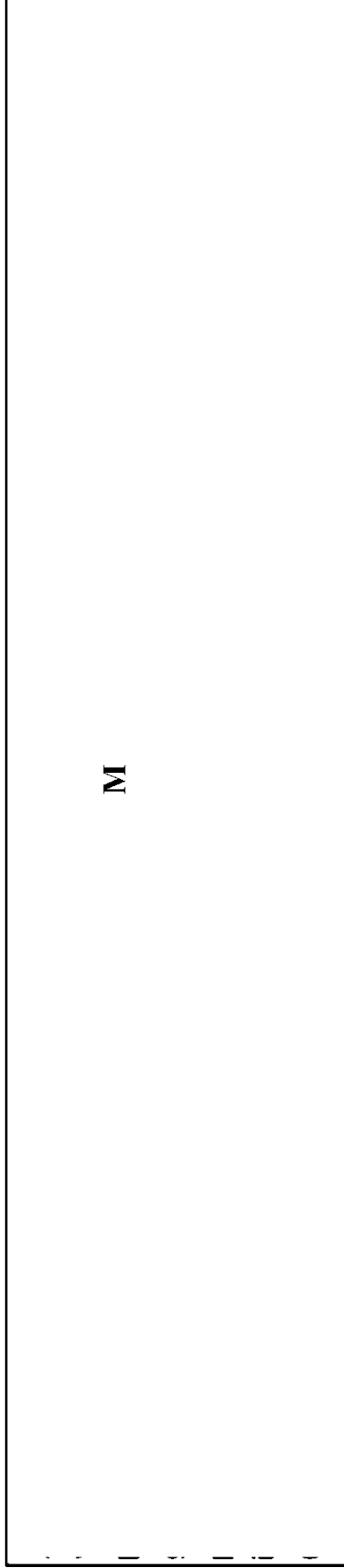
ŞEKİL 1A

	A			B	
	C (n=95)	D 10 mg (n=98)	D 25 mg (n=97)	C (n=187)	D 25 mg (n=187)
HbA _{1c} (%)					
E	8.09 (0.08)	8.02 (0.09)	7.96 (0.07)	8.04 (0.06)	8.03 (0.06)
F	0.06 (0.07)	-0.46 (0.07)	-0.63 (0.07)	0.05 (0.05)	-0.37 (0.05)
G (95% CI)		-0.52 (-0.72,-0.32)***	-0.68 (-0.88,-0.49)***		-0.42 (-0.56,-0.28)***
H	6 (6.7)	16 (17.0)	22 (24.2)	14 (7.9)	21 (12.0)
I		2.65	4.46**		1.82
FPG (mg/dL)					
E (SE)	144.78 (3.90)	145.96 (3.40)	148.44 (3.47)	143.78 (3.62)	142.76 (2.67)
F	5.67 (3.50)	-13.88 (3.44)***	-18.08 (3.47)***	10.16 (2.80)	-9.26 (2.82)***

ŞEKİL 1B

	A			B	
	C (n=95)	D 10 mg (n=98)	D 25 mg (n=97)	C (n=187)	D 25 mg(n=187)
J (kg)					
E	86.00 (2.05)	92.05 (2.16)	88.06 (2.20)	82.49 (1.32)	83.22 (1.43)
F	-0.33 (0.24)	-1.76 (0.23)***	-2.33 (0.23)***	-0.08 (0.18)	-0.98 (0.18)***
K BP (mmHg)					
E (SE)	134.69 (1.75)	137.37 (1.51)	133.68 (1.80)	136.38 (1.34)	136.64 (1.32)
F	0.65 (1.19)	-2.92 (1.17)*	-4.47 (1.18)**	0.40 (0.94)	-3.88 (0.94)**
L BP (mmHg)					
E (SE)	77.47 (0.96)	76.52(0.90)	76.67 (0.91)	74.57 (0.70)	75.22 (0.73)
F	1.09 (0.64)	-1.41 (0.63)**	-2.21 (0.63)***	0.22 (0.57)	-1.65 (0.57)*

ŞEKİL 1C



ŞEKİL 2

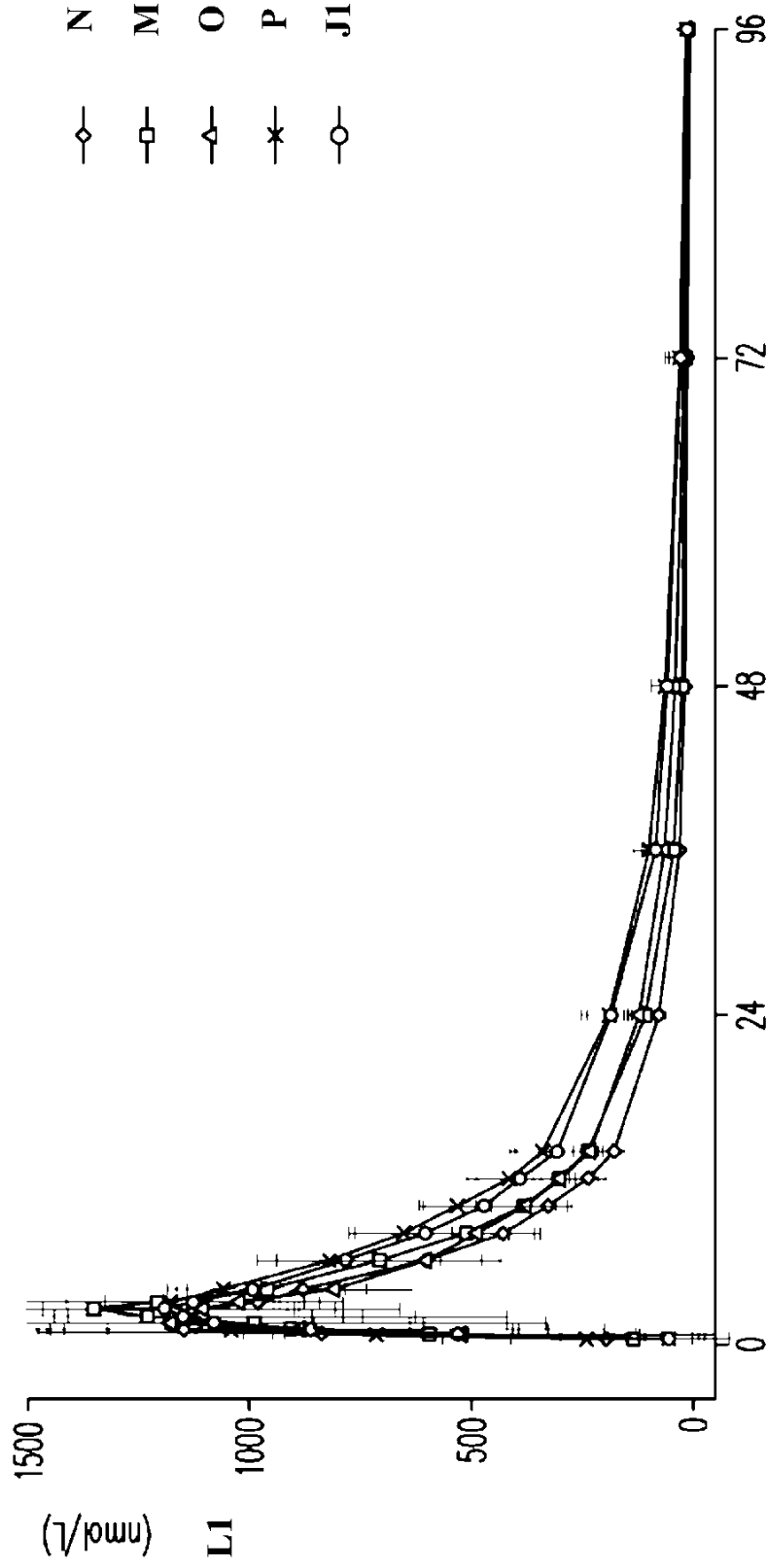
T

		T			
		N	O	P	S
U		n=8	n=9	n=7	n=8
AUC _{0-∞} , nmol v/L		10,600 (16.4)	12,700(20.8)	13,000 (25.1)	17,700 (17.8)
C _y , nmol/L		1,240 (23.5)	1,500 (29.4)	1,290 (37.9)	1,520 (31.6)
t _y , v*		1.0 (1.0 - 3.0)	2.5 (2.0 - 4.0)	2.0 (1.5 - 3.0)	2.5 (1.5 - 3.0)
t _½ , v		19.9 (58.8)	24.6 (84.5)	23.8 (87.9)	27.9(76.8)
f _{e0-96} , %		16.1 (26.7)	11.7 (36.4)	7.7 (70.1)	3.6 (36.1)
CL _{R,0-96} , mL/ z		28.5 (20.5)	18.6 (46.9)	11.8 (69.6)	4.0 (30.6)
U		n=8	n=7	n=5	n=5
UGE ₀₋₂₄ , E , g		4.49 (2.88)	4.16 (3.08)	0.97(0.49)	0.97 (0.43)
UGE ₀₋₂₄ , g		102.13 (7.92)	65.75 (7.31)	56.64 (17.13)	19.22 (4.04)
A1 , g		97.64 (7.20)	61.59 (6.89)	55.67 (16.89)	18.25 (3.93)

B1

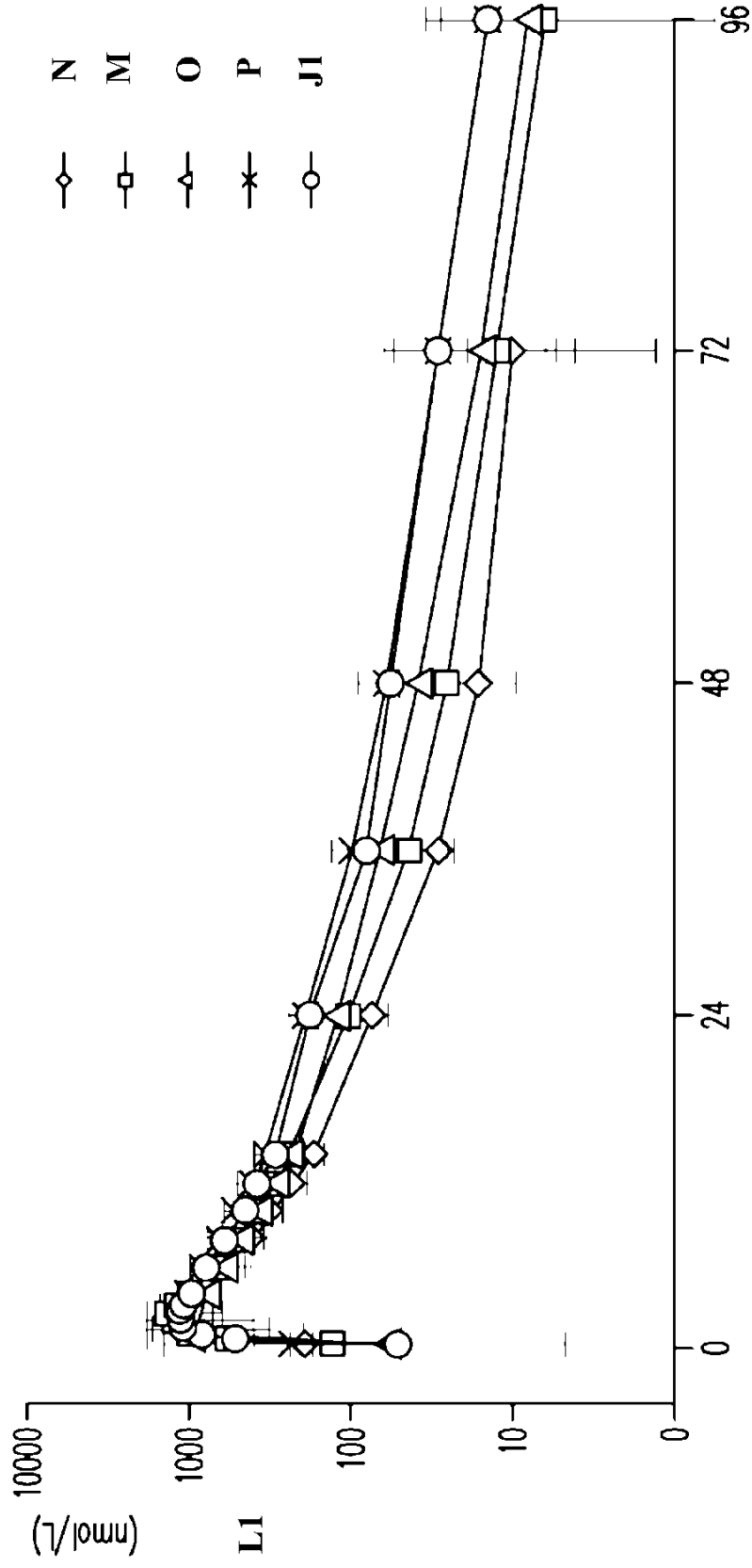
ŞEKİL 3

E1	C1			D1	
	F1	G1	H1 (%)	I1 (%)	
O	$AUC_{0-\infty}$	118.2	96.2	145.4	
	C_Y	118.8	93.62	150.8	
P	$AUC_{0-\infty}$	119.9	96.3	149.5	
	C_Y	102.3	79.3	131.9	
R	$AUC_{0-\infty}$	166.3	134.4	205.7	
	C_Y	120.7	94.4	154.3	
S	$AUC_{0-\infty}$	148.3	119.9	183.4	
	C_Y	103.8	81.2	132.6	



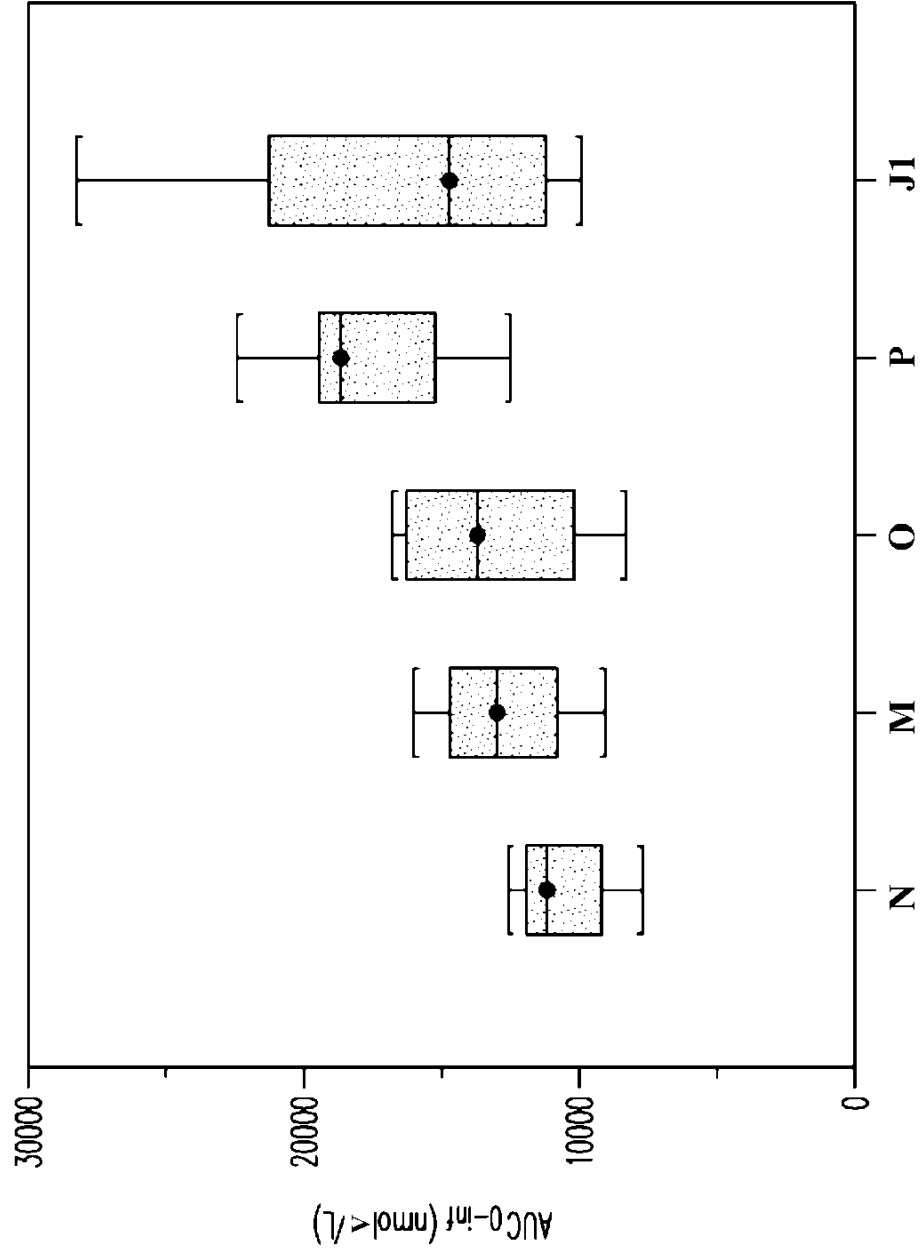
KI

ŞEKİL 4A

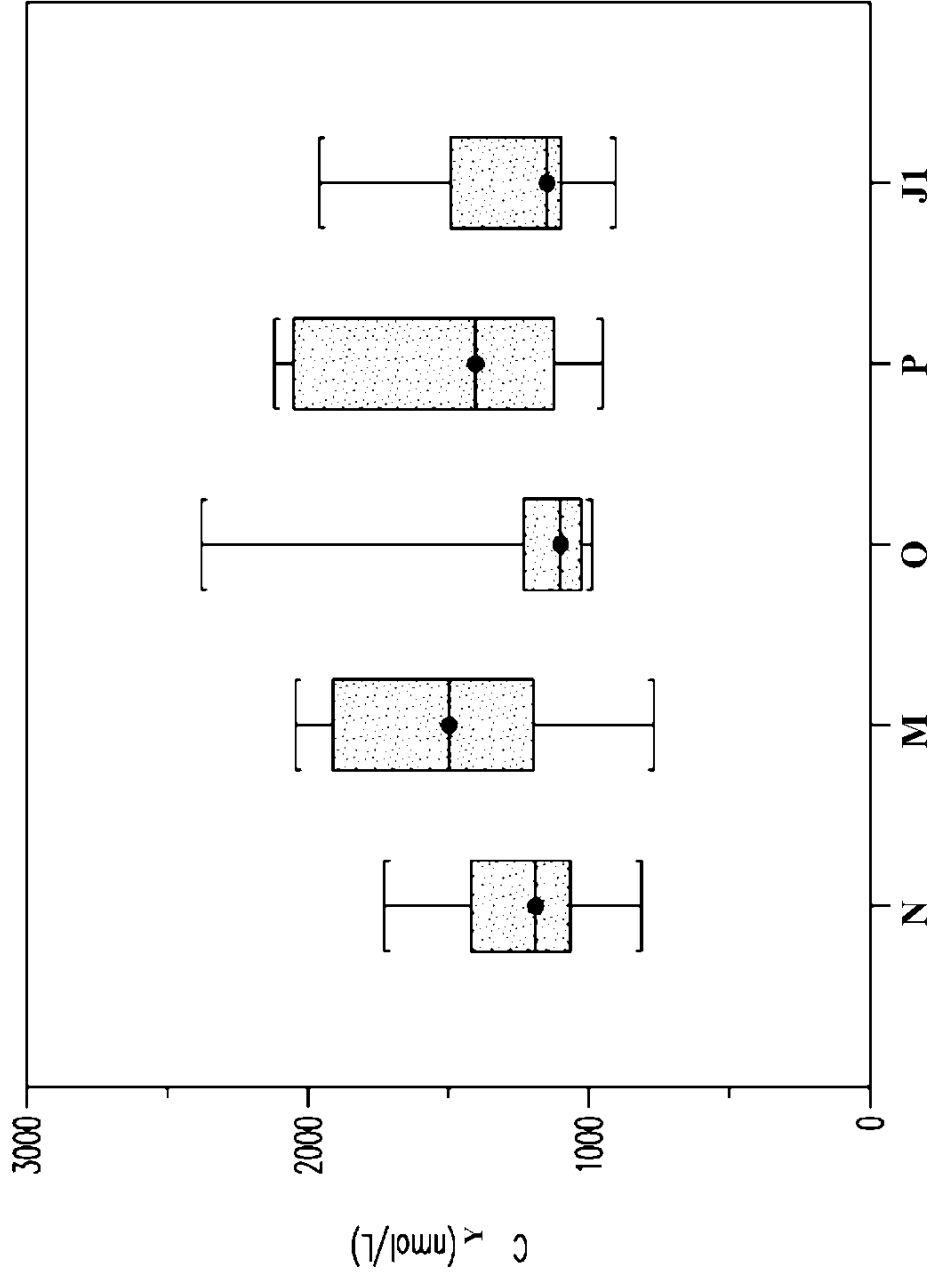


ŞEKİL 4B

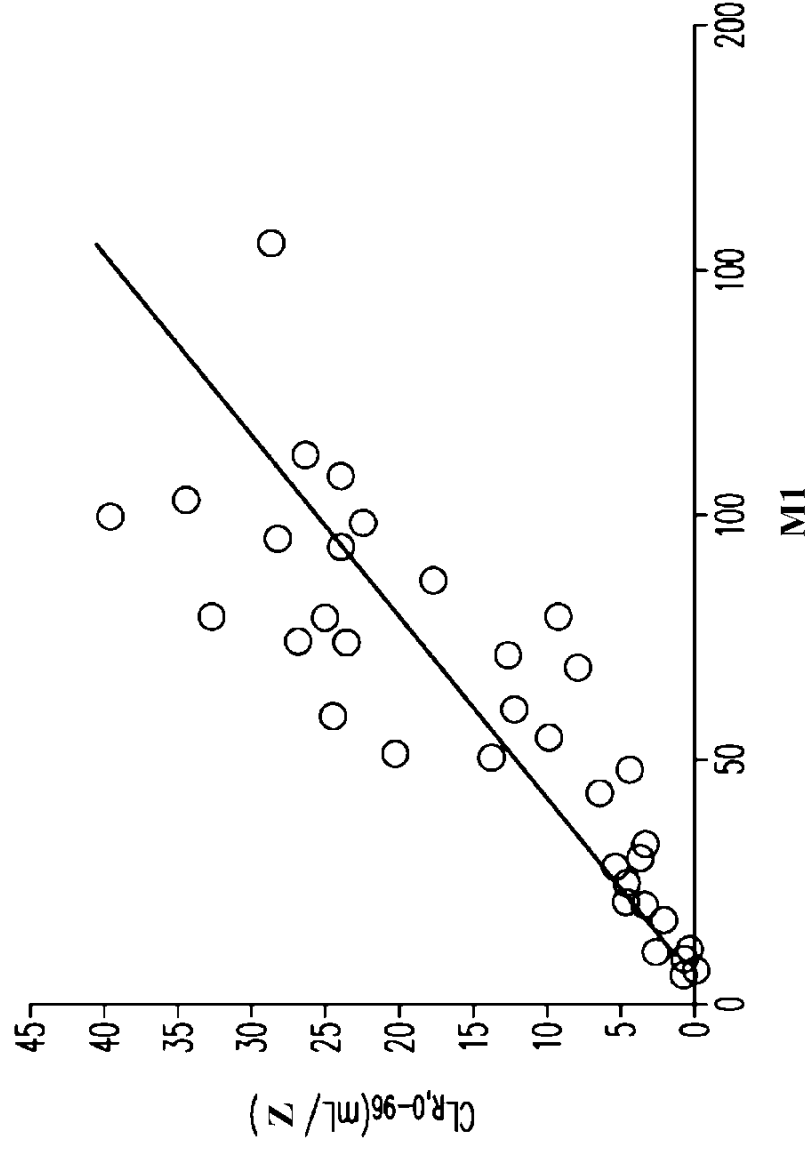
ŞEKİL 4C



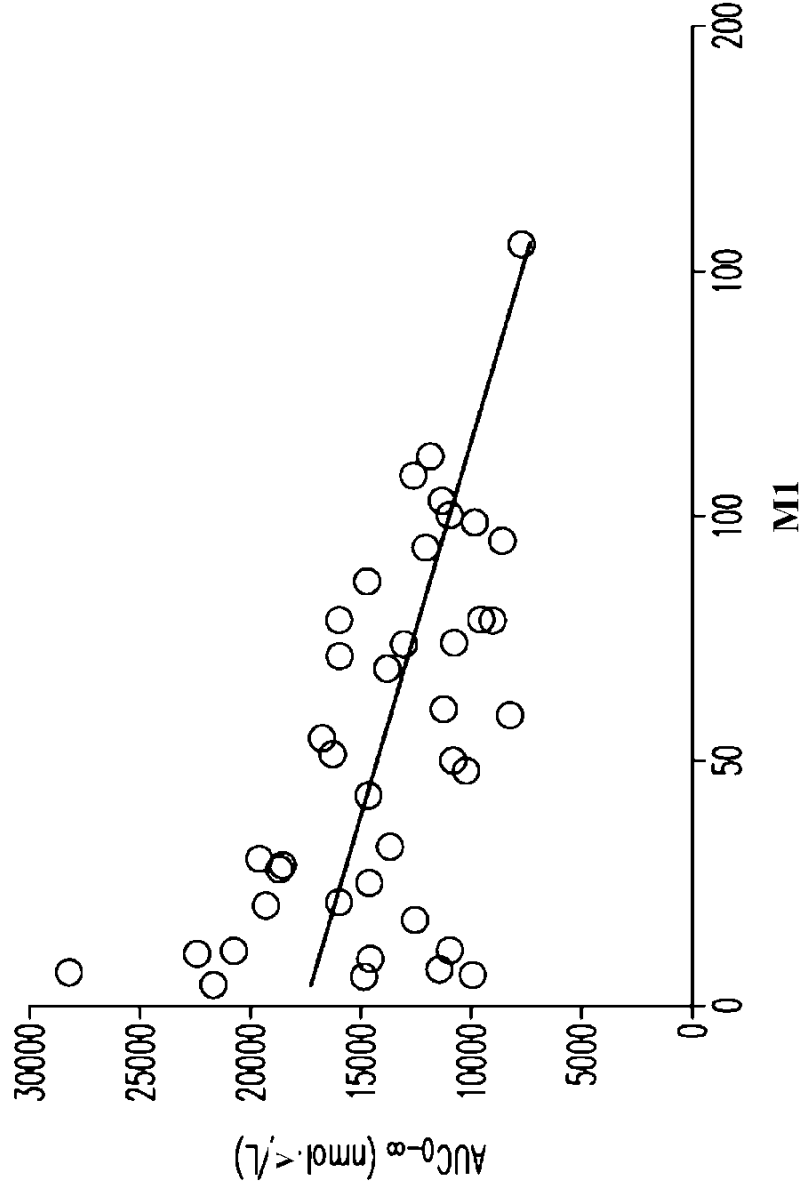
ŞEKİL 4D



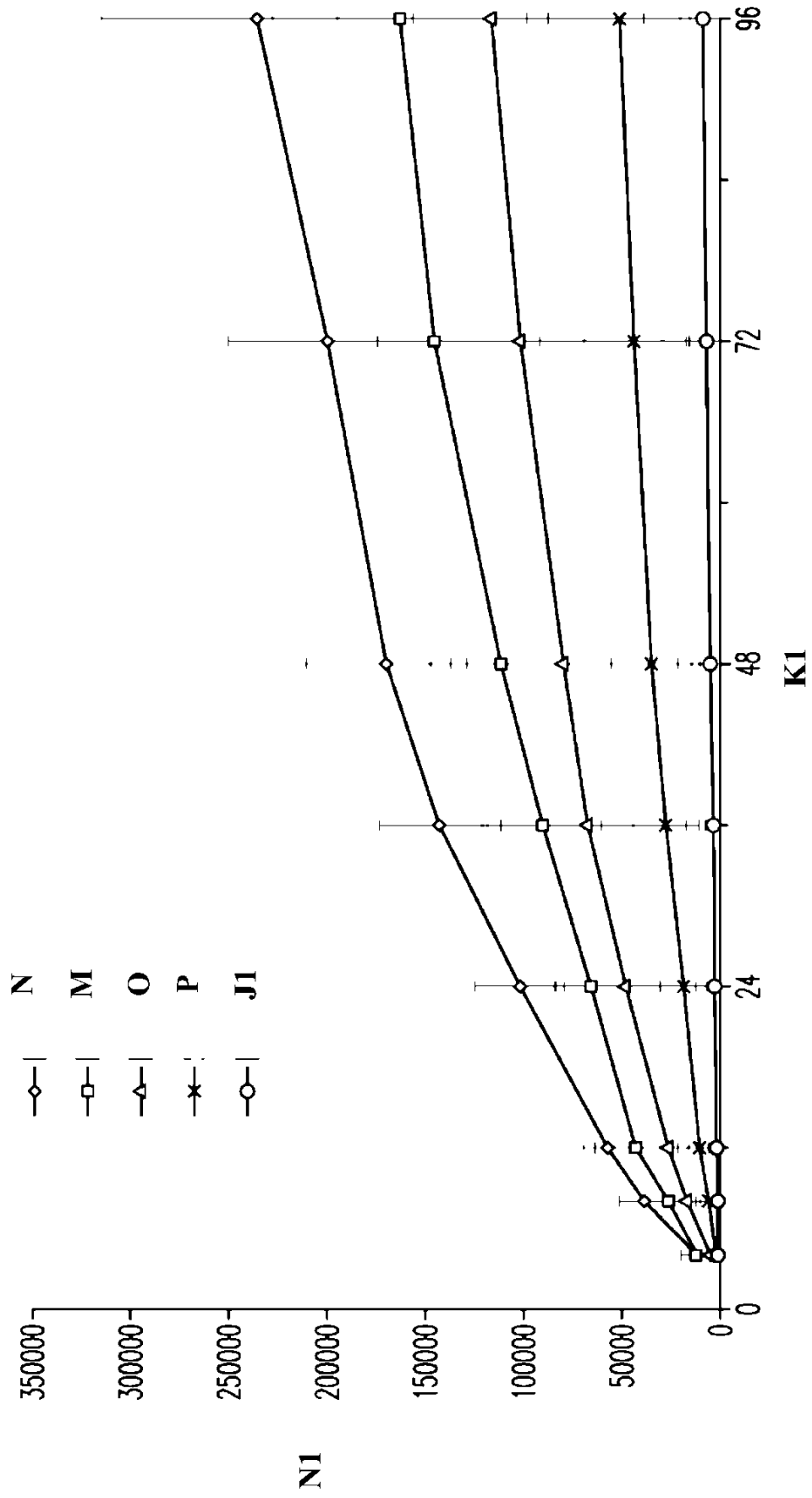
ŞEKİL 5A



ŞEKİL 5B



ŞEKİL 6



ŞEKİL 7A

	R1		S1		T1	
	C (n=89)	EMPA 25 mg (n=91)	C (n=98)	EMPA 25 mg (n=96)	C (n=37)	EMPA 25 mg (n=37)
HbA_{1c} (%)						
E	8.08 (0.09)	8.12 (0.08)	8.01 (0.08)	7.95 (0.08)	8.16 (0.16)	8.06 (0.17)
O1	0.06 (0.07)	-0.48 (0.07)	0.19 (0.08)	-0.18 (0.08)	-0.37 (0.13)	0.11 (0.24)
G		-0.54 (-0.74, -0.34)***		-0.37 (-0.61, -0.14)**		
P1	5 (6.0)	11 (12.8)	6 (6.4)	6 (6.7)	4 (11.8)	4 (12.1)
I		4.0*		1.1		

ŞEKİL 7B

	R1		S1		T1	
	C _{EMPA} (n=89)	EMPA 25 mg (n=91)	C _{EMPA} (n=98)	EMPA 25 mg (n=96)	C _{EMPA} (n=37)	EMPA 25 mg (n=37)
FPG (mg/dL)						
E	154.1 (4.6)	144.6 (4.14)	134.4 (5.3)	141.1 (3.4)	147.3 (9.6)	157.1 (8.8)
O1	2.6 (4.3)	-10.0 (4.3)	9.0 (4.4)	-4.6 (4.5)	6.8 (11.5)	-4.7 (12.1)
G		-12.6 (-24.7,-0.6)*		-13.6 (-26.2,-1.1)*		
J (kg)						
E (SE)	83.2 (1.8)	84.9 (2.2)	81.8 (1.9)	81.6 (1.9)	84.1 (3.5)	77.9 (2.7)
O1	-0.1 (0.3)	-1.4 (0.3)	0.1 (0.31)	-1.0 (0.3)	-0.0 (0.6)	-1.0 (0.5)
G		-1.3 (-2.1,-0.5)**		-1.1 (-1.93,-0.20)*		

ŞEKİL 7C

	R1		S1		T1	
	C (n=89)	EMPA 25 mg (n=91)	C (n=98)	EMPA 25 mg (n=96)	C (n=37)	EMPA 25 mg (n=37)
K BP (mmHg)						
E	137.3 (1.9)	135.0 (2.0)	135.6 (1.9)	138.2 (1.7)	146.2 (3.6)	145.0 (3.4)
O1	-0.9 (1.4)	-6.6 (1.4)	-0.7 (1.4)	-3.6 (1.4)	1.0 (2.9)	-11.2 (2.6)
G		^{-5.7} (-9.5,-1.9)**		^{-2.9} (-6.9, 1.1)		
L BP (mmHg)						
E (SE)	76.5 (0.9)	75.0 (1.1)	72.8 (1.0)	75.4 (1.0)	78.0 (2.0)	77.2 (1.5)
O1	-0.4 (0.7)	-2.9 (0.7)	-0.2 (0.8)	-0.7 (0.8)	1.4 (1.4)	-4.3 (1.5)
G		^{-2.4} (-4.4, -0.5)*		^{-0.5} (-2.9, 1.8)		

ŞEKİL 7D

