Dapaflo M

Dapagliflozin and Metformin Hydrochloride tablets

Dapaflo M 5/500mg
Dapaflo M 5/1000mg

Composition:
Each film coated tablet contains:
Dapaflo M 500: Dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to Dapagliflozin 5mg and Metformin Hydrochloride BP 500mg
Dapaflo M 1000: Dapagliflozin propanediol monohydrate equivalent to Dapagliflozin 5mg and Metformin Hydrochloride BP 1000mg
Pharmaceutical form: Film coated tablets
Pharmacology: Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Combinations of oral blood glucose-lowering drugs, ATC code: A10BD15
Pharmacodynamic: Dapaflo -M tablets is a combination of two anti-hyperglycaemic medicinal products with different and complementary mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: Dapagliflozin, a SGLT2 inhibitor, and Metformin hydrochloride, a member of the biguanide class. Dapagliflozin is a highly potent (Ki: 0.55 nM), selective and reversible inhibitor of SGLT2. The SGLT2 is selectively expressed in the kidney with no expression detected in more than 70 other tissues including liver, skeletal muscle, adipose tissue, breast, bladder and brain. SGLT2 is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. Despite the presence of hyperglycaemia in type 2 diabetes, reabsorption of filtered glucose continues. Dapagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels by reducing renal glucose reabsorption leading to urinary glucose excretion. This glucose excretion (glucuretic effect) is observed after the first dose, is continuous over the 24-hour dosing interval and is sustained for the duration of treatment. The amount of glucose removed by the kidney through this mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Dapagliflozin does not impair normal endogenous glucose production in response to hypoglycaemia. Dapagliflozin acts independently of insulin secretion and insulin action. Improvement in homeostasis model assessment for beta cell function (HOMA beta-cell) has been observed in clinical studies with Dapagliflozin. Urinary glucose excretion (glucuresis) induced by Dapagliflozin is associated with caloric loss and reduction in weight. Inhibition of glucose and sodium co-transport by Dapagliflozin is also associated with mild diuresis and transient natriuresis. Dapagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is > 1,400 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter in the gut responsible for glucose absorption. Metformin is a biguanide with anti-hyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and therefore does not produce hypoglycaemia. Metformin may act via three mechanisms:- by reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis;- by modestly increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilization in muscle; and - by delaying intestinal glucose absorption. Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase. By increases the transport capacity of specific types of membrane glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-4). Dapagliflozin Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in subjects with type 2 diabetes mellitus following the administration of Dapagliflozin. Approximately 70 g of glucose was excreted in the urine per day (corresponding to 280 kcal/day) at a Dapagliflozin dose of 10 mg/day in subjects with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks. Evidence of sustained glucose excretion was seen in subjects with type 2 diabetes mellitus given Dapagliflozin 10 mg/day for up to 2 years. This urinary glucose excretion with Dapagliflozin also results in osmotic diuresis and increases in urinary volume in subjects with type 2 diabetes mellitus. Urinary volume increases in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with Dapagliflozin 10 mg were sustained at 12 weeks and amounted to approximately 375 mL/day. The increase in urinary volume was associated with a small and transient increase in urinary sodium excretion that was not associated with changes in serum sodium concentrations. Urinary uric acid excretion was also increased transiently (for 3-7 days) and accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration. At 24 weeks, reductions in serum uric acid concentrations ranged from -48.3 to -18.3 micromoles/L (-0.87 to -0.33 mg/dL). The pharmacodynamics of 5 mg Dapagliflozin twice daily and 10 mg Dapagliflozin once daily were compared in healthy subjects. The steady-state inhibition of renal glucose reabsorption and the amount of urinary glucose excretion over a 24-hour period was the same for both dosing regimens. Metformin In humans, independently of its action on glycaemia, Metformin has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies: Metformin reduces total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels. In clinical studies, use of Metformin was associated with either a stable body weight or modest weight loss
Pharmacokinetic: Dapaflo M-tablet is a combination of Dapagliflozin and Metformin hydrochloride administered together as individual tablets. The pharmacokinetics of 5 mg Dapagliflozin twice daily and 10 mg Dapagliflozin once daily were compared in healthy subjects. Administration of 5 mg Dapagliflozin twice daily gave similar overall exposures (AUCss) over a 24-hour period as 10 mg Dapagliflozin administered once daily. As expected, Dapagliflozin 5 mg administered twice daily compared with 10 mg Dapagliflozin once daily resulted in lower peak Dapagliflozin plasma concentrations (Cmax) and higher trough plasma Dapagliflozin concentrations (Cmin). The meal resulted in a delay of 1 to 2 hours in the peak concentrations and a decrease in the maximum plasma concentration of 29% of Dapagliflozin and 17% of Metformin. Dapagliflozin was rapidly and well absorbed after oral administration. Maximum Dapagliflozin plasma concentrations (Cmax) were usually attained within 2 hours after administration in the fasted state. Geometric mean steady-state Dapagliflozin Cmax and AUCτ values following once daily 10 mg doses of Dapagliflozin were 158 ng/mL and 628 ng h/mL, respectively. The absolute oral bioavailability of Dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%, approximately 91% protein bound. Protein binding was not altered in various disease states (e.g. renal or hepatic impairment). It's extensively metabolized, primarily to yield Dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide or other metabolites do not contribute to the glucose-lowering effects. The formation of Dapagliflozin 3-O-glucuronide is mediated by UGT1A9, an enzyme present in the liver and kidney, and CYP-mediated metabolism was a minor clearance pathway . The mean plasma terminal half-life (t1/2) for Dapagliflozin was 12.9 hours following a single oral dose of Dapagliflozin 10 mg to healthy subjects. Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via urinary excretion with less than 2% as unchanged Dapagliflozin. After administration of a 50 mg [14C]-Dapagliflozin dose, 96% was recovered, 75% in urine and 21% in faeces.In faeces, approximately 15% of the dose was excreted as parent drug.
Renal impairment: At steady-state (20 mg once-daily Dapagliflozin for 7 days), subjects with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate or severe renal impairment (as determined by iohexol plasma clearance) had mean systemic exposures of Dapagliflozin of 32%, 60% and 87% higher, respectively, than those of subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion was highly dependent on renal function and 85, 52, 18 and 11 g of glucose/day was excreted by subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function or mild, moderate or severe renal impairment, respectively. The impact of haemodialysis on Dapagliflozin exposure is not known.
Hepatic impairment: In subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean Cmax and AUC of Dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, compared with healthy matched control subjects. These differences were not considered to be clinically meaningful. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) mean Cmax and AUC of Dapagliflozin were 40% and 67% higher than matched healthy controls, respectively.
Elderly (≥ 65 years): There is no clinically meaningful increase in exposure based on age alone in subjects up to 70 years old. However, an increased exposure due to age-related decrease in renal function can be expected. There are insufficient data to draw conclusions regarding exposure in patients > 70 years old. The mean Dapagliflozin AUCss in females was estimated to be about 22% higher than in males. Dapagliflozin exposure was found to decrease with increased weight. Consequently, low-weight patients may have somewhat increased exposure and patients with high weight somewhat decreased exposure. However, the differences in exposure were not considered clinically meaningful Pharmacokinetics in the paediatric population have not been studied.
Absorption: After an oral dose of Metformin, tmax is reached in 2.5 h. Absolute bioavailability of a 1000 mg or 850 mg Metformin tablet is approximately 50-60% in healthy subjects. After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%. After oral administration, Metformin absorption is saturable and incomplete. It is assumed that the pharmacokinetics of Metformin absorption is non-linear. At the usual Metformin doses and dosing schedules, steady-state plasma concentrations are reached within 24-48 hours and are generally less than 1 µg/mL. In controlled clinical trials, maximum Metformin plasma levels (Cmax) did not exceed 5 µg/mL, even at maximum doses.
Distribution Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into erythrocytes. The blood peak is lower than the plasma peak and appears at approximately the same time. The red blood cells most likely represent a secondary compartment of distribution. The mean Vd ranged between 63-276 l.
Biotransformation: Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.
Elimination: Renal clearance of Metformin is > 400 mL/min, indicating that Metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 hours.
In patients with decreased renal function (based on measured creatinine clearance), the plasma and blood half-life of Metformin is prolonged and the renal clearance is decreased in proportion to the decrease in creatinine clearance, leading to increased levels of Metformin in plasma
Therapeutic indications : Dapaflo M tablet is indicated in adults for the treatment of type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise:- In patients insufficiently controlled on their maximally tolerated dose of Metformin alone, - In combination with other medicinal products for the treatment of diabetes in patients insufficiently controlled with Metformin and these medicinal products,- In patients already being treated with the combination of Dapagliflozin and Metformin as separate tablets.
-For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied Posology and method of administration
Method of administration: For oral administration, Dapaflo M tablet should be given with meals.
Posology: Adults with normal renal function (glomerular filtration rate [GFR] ≥ 90 mL/min): The recommended dose is one tablet twice daily. Dosing may be adjusted based on effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 10 mg Dapagliflozin and 2000mg Metformin HCl
For patients insufficiently controlled on Metformin monotherapy or Metformin in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes
Patients insufficiently controlled on Metformin alone or in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes should receive a total daily dose of Dapagliflozin 10 mg, plus the total daily dose of Metformin, or the nearest therapeutically appropriate dose, already being taken.
When used in combination with insulin or an insulin secretagogue such as sulphonylurea, a lower dose of insulin or sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia
For patients switching from separate tablets of Dapagliflozin and Metformin
Patients switching from separate tablets of Dapagliflozin (10 mg total daily dose) and Metformin to Dapaflo M tablet should receive the same daily dose of Dapagliflozin and Metformin already being taken or the nearest therapeutically appropriate dose of Metformin.
Renal impairment: A GFR should be assessed before initiation of treatment with Metformin containing medicinal products and at least annually thereafter. In patients at increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months. The maximum daily dose of Metformin should preferably be divided into 2-3 daily doses.
Factors that may increase the risk of lactic acidosis should be reviewed before considering initiation of Metformin in patients with GFR < 60 mL/min.
Contraindications: Dapaflo M-tablet is contraindicated in patients with:
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients, - Any type of acute metabolic acidosis (such as lactic acidosis, diabetic ketoacidosis); - Diabetic pre-coma; - Severe renal failure (GFR < 30 mL/min) , - Acute conditions with the potential to alter renal function such as:- Dehydration, severe infection, shock; Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia such as: Cardiac or respiratory failure, Recent myocardial infarction, Shock; Hepatic impairment , Acute alcohol intoxication, alcoholism, Pregnancy and Breast-feeding.
Special warnings and precautions for use: Metformin accumulation occurs at acute worsening of renal function and increases the risk of lactic acidosis. Lactic acidosis is characterized by acidotic dyspnoea, abdominal pain, muscle cramps, asthenia and hypothermia followed by coma. In case of suspected symptoms, the patient should stop taking Dapaflo M-tablet and seek immediate medical attention. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH (<7.35), increased plasma lactate levels above 5 mmol/L, and an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio. In case of dehydration (severe diarrhoea or vomiting, fever or reduced fluid intake), Dapaflo M tablet should be temporarily discontinued and contact with a health care professional is recommended. Medicinal products that can acutely impair renal function (such as antihypertensives, diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs [NSAIDs]) should be initiated with caution in Metformin-treated patients. Dapaflo M tablet should not be initiated in patients with GFR < 60 mL/min and should be discontinued at GFR persistently below 45 mL/min Metformin is excreted by the kidney, and moderate to severe renal insufficiency increases the risk of lactic acidosis
Renal function should be assessed: Before initiation of treatment and regularly thereafter, For renal function with GFR levels < 60 mL/min and in elderly patients, at least 2 to 4 times per year, Prior to initiation of concomitant medicinal products that may reduce renal function and periodically thereafter, If renal function falls persistently below GFR 45 mL/min, treatment should be discontinued and Metformin is contraindicated in patients with GFR of < 30 mL/min and should be temporarily discontinued in the presence of conditions that alter renal function. Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating anti-hypertensive or diuretic therapy or when starting treatment with a NSAID. Dapagliflozin increases diuresis which may lead to the modest decrease in blood pressure observed in clinical studies It may be more pronounced in patients with high blood glucose concentrations. Caution should be exercised in patients for whom a Dapagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or elderly patients. In case of intercurrent conditions that may lead to volume depletion (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements, laboratory tests including haematocrit and electrolytes) is recommended. Temporary interruption of treatment with this medicinal product is recommended for patients who develop volume depletion until the depletion is corrected
Rare cases of diabetic ketoacidosis (DKA), including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, including Dapagliflozin. The risk of diabetic ketoacidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level. In patients where DKA is suspected or diagnosed, treatment with Dapagliflozin should be discontinued immediately. Treatment should be interrupted in patients who are hospitalised for major surgical procedures or acute serious medical illnesses. Monitoring of ketones is recommended in these patients. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine AND Treatment may be restarted when the ketone values are normal and the patient's condition has stabilized. Before initiating Dapagliflozin, factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis should be considered. Patients who may be at higher risk of DKA include patients with a low beta-cell function reserve (e.g. type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults (LADA) or patients with a history of pancreatitis), patients with conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration, patients for whom insulin doses are reduced and patients with increased insulin requirements due to acute medical illness, surgery or alcohol abuse. SGLT2 inhibitors should be used with caution in these patients. Cases of necrotising fasciitis of the perineum (also known as Fournier's gangrene) have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors .This is a rare but serious and potentially life threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment. Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. If Fournier's gangrene is suspected, Dapaflo- M tablets should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.
Urinary tract infections: Urinary glucose excretion may be associated with an increased risk of urinary tract infection; therefore, temporary interruption of treatment should be considered when treating pyelonephritis or urosepsis.
Elderly (≥ 65 years): May be at a greater risk for volume depletion and are more likely to be treated with diuretics. Elderly patients are more likely to have impaired renal function, and/or to be treated with anti-hypertensive medicinal products that may cause changes in renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB). The same recommendations for renal function apply to elderly patients as to all patients
Cardiac failure: There is no experience in clinical studies with Dapagliflozin in NYHA class IV.
Lower limb amputations: An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in ongoing long-term, clinical studies with another SGLT2 inhibitor. It is unknown whether this constitutes a class effect. Like for all diabetic patients it is important to counsel patients on routine preventative foot care.
Urine laboratory assessments: Due to its mechanism of action, patients taking this medicinal product will test positive for glucose in their urine.
Administration of iodinated contrast agents: Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to contrast induced nephropathy, resulting in Metformin accumulation and increased risk of lactic acidosis. Dapaflo- M tablet should be discontinued prior to, or at the time of, the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable. Dapaflo -M tablet must be discontinued at the time of surgery with general, spinal or epidural anaesthesia. Therapy may be restarted no earlier than 48 hours following surgery or resumption of oral nutrition and provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable. Change in clinical status of patients with previously controlled type 2 diabetes. As this medicinal product contains Metformin, a patient with type 2 diabetes previously well-controlled on it who develops laboratory abnormalities or clinical illness (especially vague and poorly defined illness) should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis. Evaluation should include serum electrolytes and ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate, pyruvate, and Metformin levels. If acidosis of either form occurs, treatment must be stopped immediately and other appropriate corrective measures initiated.
Interaction with other medicinal products and other forms of interaction: Dapagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension .Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypoglycaemia. The metabolism of Dapagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9)..Dapagliflozin neither inhibited cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nor induced CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4.Pharmacokinetics of Dapagliflozin are not altered by pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, or simvastatin.
Co-administration of Dapagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters and drug-metabolising enzymes) a 22% decrease in Dapagliflozin systemic exposure (AUC) was observed, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. A clinically relevant effect with other inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital) is not expected. Following co-administration of Dapagliflozin with mefenamic acid (an inhibitor of UGT1A9), a 55% increase in Dapagliflozin systemic exposure was seen, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. Dapagliflozin does not alter the pharmacokinetics of pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin (a P-gp substrate) or warfarin (S-warfarin, a CYP2C9 substrate), or the anti-coagulatory effects of warfarin as measured by INR. Combination of a single dose of Dapagliflozin 20 mg and simvastatin (a CYP3A4 substrate) resulted in a 19% increase in AUC of simvastatin and 31% increase in AUC of simvastatin acid. The increase in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant. Monitoring glycaemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycaemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use of alternative methods to monitor glycaemic control is advised.
Metformin: Cationic substances that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine) may interact with Metformin by competing for common renal tubular transport systems. Cimetidine, administered as 400 mg twice daily, increased Metformin systemic exposure (AUC) by 50% and Cmax by 81% . , close monitoring of glycaemic control, dose adjustment within the recommended posology and changes in diabetic treatment should be considered when cationic medicinal products that are eliminated by renal tubular secretion are co-administered. Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in the case of fasting, malnutrition or hepatic impairment due to the Metformin active substance of this medicinal product. Consumption of alcohol and medicinal products containing alcohol should be avoided. Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to contrast induced nephropathy, resulting in Metformin accumulation and increased risk of lactic acidosis. Dapaflo- M tablets must be discontinued prior to, or at the time of the imaging procedure and not restarted until at least 48 hours after, provided that renal function has been re-evaluated and found to be stable. Glucocorticoids (given by systemic and local routes), beta-2 agonists, and diuretics have intrinsic hyperglycaemic activity. The patient should be informed and more frequent blood glucose monitoring perfomed, especially at the beginning of treatment with such medicinal products. If necessary, the dose of the glucose-lowering medicinal product should be adjusted during therapy with the other medicinal product and on its discontinuation. Some medicinal products can adversely affect renal function which may increase the risk of lactic acidosis, e.g. NSAIDs, including selective cyclo-oxygenase (COX) II inhibitors, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and diuretics, especially loop diuretics. When starting or using such products in combination with Metformin, close monitoring of renal function is necessary. Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypogl method to remove Metformin and lactate is haemodialysis. Dapagliflozin did not show any toxicity in healthy subjects at single oral doses up to 1000 mg (50 times the maximum recommended human dose). In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. High overdose or concomitant risks of Metformin may lead to lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency and must be treated in hospital.
Shelf life: 2 years from the date of manufacture.
Storage: Do not store above 30°C, Protect from direct sunlight.
Keep all medicines out of reach of children.
Nature and contents of container:
Alu-Alu Blister Pack of 3x 10's packed in printed unit carton.

Manufactured by: **Dawa Limited**
Plot No. 7879/8, P. O. BOX 16633 - 00620,
Baba Dogo Rd. Ruaraka,
Nairobi, Kenya.

Ref : DPF-M500-1000/LL/4/20
Date of issue: June 2020

Dapaflo M

(Comprimés de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine)

Dapaflo M 5/500mg
Dapaflo M 5/1000mg

Composition:
Chaque comprimé pelliculé contient:
Dapaflo M 500: Dapagliflozine propanediol monohydraté équivalent à Dapagliflozine 5mg et chlorhydrate de metformine BP 500mg
Dapaflo M 1000: Dapagliflozine propanediol monohydraté équivalent à Dapagliflozine 5mg et chlorhydrate de metformine BP 1000mg
Forme pharmaceutique: *Comprimés pelliculés*
Pharmacologie: *Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, Associations de médicaments hypoglycémiants oraux, Code ATC : A10BD15*
Pharmacodynamique: *Dapaflo -M comprimés est une association de deux médicaments anti-hyperglycémiants aux mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : Dapagliflozine, un inhibiteur du SGLT2, et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides. La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (Ki : 0,55 nM), sélectif et réversible du SGLT2. Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein sans aucune expression détectée dans plus de 70 autres tissus, notamment le foie, les muscles squelettiques, le tissu adipeux, le sein, la vessie et le cerveau. SGLT2 est le transporteur prédominant responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. Malgré la présence d'hyperglycémie dans le diabète de type 2, la réabsorption du glucose filtré se poursuit. La dapagliflozine améliore à la fois la glycémie à jeun et post-prandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose conduisant à l'excrétion urinaire du glucose. Cette excrétion de glucose (effet glucurétique) est observée après la première dose, est continue sur l'intervalle posologique de 24 heures et se maintient pendant toute la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein par ce mécanisme dépend de la concentration de glucose dans le sang et du DFG. La dapagliflozine n'altère pas la production normale de glucose endogène en réponse à une hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration de l'évaluation du modèle d'homéostasie pour la fonction des cellules bêta (cellule bêta HOMA) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine. L'excrétion urinaire de glucose (glucurèse) induite par la dapagliflozine est associée à une perte calorique et à une perte de poids. L'inhibition du co-transport du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une diurèse légère et à une natriurèse transitoire. La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs de glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est > 1 400 fois plus sélective pour SGLT2 que pour SGLT1, le principal transporteur intestinal responsable de l'absorption du glucose. La metformine est un biguanide ayant des effets anti-hyperglycémiants, abaissant à la fois la glycémie basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie. La metformine peut agir via trois mécanismes :- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la gluconéogenèse et la glycogénolyse ;- en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, en améliorant l'absorption périphérique du glucose et son utilisation dans le muscle ; et - en retardant l'absorption intestinale du glucose. La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase Par augmente la capacité de transport de types spécifiques de transporteurs membranaires de glucose (GLUT-1 et GLUT-4). Dapagliflozine Des augmentations de la quantité de glucose excrété dans les urines ont été observées chez des sujets sains et chez des sujets atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de Dapagliflozine. Environ 70 g de glucose ont été excrétés dans les urines par jour (correspondant à 280 kcal/jour) à une dose de Dapagliflozine de 10 mg/jour chez des sujets atteints de diabète de type 2 pendant 12 semaines. Des signes d'excrétion soutenue de glucose ont été observés chez des sujets atteints de diabète de type 2 ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant une période allant jusqu'à 2 ans. Cette excrétion urinaire de glucose avec la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire chez les sujets atteints de diabète de type 2. Les augmentations du volume urinaire chez les sujets diabétiques de type 2 traités par Dapagliflozine 10 mg ont été soutenues à 12 semaines et se sont élevées à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une augmentation faible et transitoire de l'excrétion urinaire de sodium qui n'était pas associée à des modifications des concentrations sériques de sodium. L'excrétion urinaire d'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et s'est accompagnée d'une réduction soutenue de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, les réductions des concentrations sériques d'acide urique allaient de -48.3 à -18.3 micromoles/L (-0.87 à -0.33 mg/dL). La pharmacodynamique de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour et de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets sains. L'inhibition à l'état d'équilibre de la réabsorption rénale du glucose et la quantité d'excrétion urinaire du glucose sur une période de 24 heures étaient les mêmes pour les deux schémas posologiques. Metformine Chez l'Homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la Metformine a des effets favorables sur le métabolisme des lipides. Ceci a été démontré à des doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées, à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides. Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine a été associée soit à un poids corporel stable, soit à une perte de poids modeste.*
Pharmacocinétique: *Dapaflo M-comprimé est une association de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine administrée ensemble sous forme de comprimés individuels. La pharmacocinétique de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour et de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets sains. L'administration de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour a donné des expositions globales (ASC) similaires sur une période de 24 heures à 10 mg de dapagliflozine administrés une fois par jour. Comme prévu, 5 mg de dapagliflozine administrés deux fois par jour comparés à 10 mg de dapagliflozine une fois par jour ont entraîné des concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine plus faibles (Cmax) et des concentrations plasmatiques minimales de dapagliflozine plus élevées (Cmin). Le repas a entraîné un retard de 1 à 2 heures dans les concentrations maximales et une diminution de la concentration plasmatique maximale de 29 % de Dapagliflozine et de 17 % de Metformine. La dapagliflozine a été rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (Cmax) ont généralement été atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à jeun. Les valeurs moyennes géométriques à l'état d'équilibre de la Cmax et de l'ASCτ de la dapagliflozine après des doses uni quotidiennes de 10 mg de dapagliflozine étaient respectivement de 158 ng/mL et 628 ng h/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %, environ 91 % liée aux protéines. La liaison aux protéines n'a pas été altérée dans divers états pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique). Il est largement métabolisé, principalement pour produire la dapagliflozine 3-O-glucuronide, qui est un métabolite inactif. La dapagliflozine 3-O-glucuronide ou d'autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiants. La formation de dapagliflozine 3-O-glucuronide est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins, et le métabolisme médié par le CYP était une voie de clairance mineure. La demi-vie plasmatique terminale moyenne (t1/2) de la dapagliflozine était de 12,9 heures après une dose orale unique de 10 mg de dapagliflozine à des sujets sains. La dapagliflozine et ses métabolites apparentés sont principalement éliminés par excrétion urinaire avec moins de 2 % de dapagliflozine sous forme inchangée. Après administration d'une dose de 50 mg de [14C]-Dapagliflozine, 96 % ont été récupérés, 75 % dans les urines et 21 % dans les fèces. Dans les fèces, environ 15 % de la dose a été excrétée sous forme de médicament parent.*
Insuffisance rénale: À l'état d'équilibre (20 mg de dapagliflozine une fois par jour pendant 7 jours), les sujets atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (tel que déterminé par la clairance plasmatique de l'iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine de 32 % , 60 % et 87 % plus élevés, respectivement, que ceux des sujets atteints de diabète de type 2 et ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire de glucose à l'état d'équilibre sur 24 heures était fortement dépendante de la fonction rénale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour ont été excrétés par des sujets atteints de diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. respectivement. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.
Insuffisance hépatique: Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes de Child-Pugh A et B), la Cmax et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement jusqu'à 12 % et 36 % plus élevées que celles des sujets témoins appariés en bonne santé. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la Cmax moyenne et l'ASC de la dapagliflozine étaient respectivement 40 % et 67 % plus élevées que les témoins sains appariés.
Sujet âgé (≥ 65 ans): Il n'y a pas d'augmentation cliniquement significative de l'exposition basée uniquement sur l'âge chez les sujets jusqu'à 70 ans. Cependant, on peut s'attendre à une augmentation de l'exposition due à une diminution de la fonction rénale liée à l'âge. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions concernant l'exposition chez les patients âgés de plus de 70 ans. L'ASC moyenne de la dapagliflozine chez les femmes a été estimée à environ 22 % plus élevée que chez les hommes. L'exposition à la dapagliflozine diminuait avec l'augmentation du poids. Par conséquent, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition quelque peu augmentée et les patients de poids élevé une exposition quelque peu réduite. Cependant, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.
Absorption: *Après une dose orale de metformine, le tmax est atteint en 2,5 h. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 1000 mg ou de 850 mg de metformine est d'environ 50 à 60 % chez les sujets sains. Après une dose orale, la fraction non absorbée récupérée dans les fèces était de 20 à 30 %. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On suppose que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine est non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels de Metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans les essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (Cmax) n'ont pas dépassé 5 g/mL, même aux doses maximales. Distribution La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se partage dans les érythrocytes. le le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le Vd moyen variait entre 63 et 276 l.*
Biotransformation: la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.
Élimination: *La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après une dose orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures.*
Chez les patients présentant une fonction rénale diminuée (sur la base de la clairance de la créatinine mesurée), la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale est diminuée proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de metformine.
Indications thérapeutiques: Dapaflo M comprimé est indiqué chez l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique: - Chez les patients insuffisamment contrôlés sur leur dose maximale tolérée de Metformine seule, - En association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la Metformine et ces médicaments, - Chez les patients déjà traités par l'association Dapagliflozine et Metformine sous forme de comprimés séparés.
-Pour les résultats des études concernant la combinaison de thérapies, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, et les populations étudiées
Posologie et mode d'administration
Mode d'administration: *Pour l'administration orale, le comprimé de Dapaflo M doit être administré avec les repas.*
Posologie: *Adultes ayant une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 90 mL/min): La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. La posologie peut être ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérance sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 10 mg de dapagliflozine et 2000 mg de metformine HCl*
Pour les patients insuffisamment contrôlés par Metformine en monothérapie ou Metformine en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Les patients insuffisamment contrôlés par Metformine seule ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète doivent recevoir une dose quotidienne totale de Dapagliflozine 10 mg, plus la dose quotidienne totale de Metformine, ou la dose thérapeutiquement appropriée la plus proche, déjà prise. Lorsqu'il est utilisé en association avec de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline tel qu'un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible d'insuline ou de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.
Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine. Les patients passant de comprimés séparés de Dapagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg) et de Metformine à Dapaflo M comprimé doivent recevoir la même dose quotidienne de Dapagliflozine et de Metformine déjà prise ou la dose thérapeutiquement appropriée la plus proche de Metformine.
Insuffisance rénale : un DFG doit être évalué avant le début du traitement par des médicaments contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients présentant un risque accru de progression supplémentaire de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par ex. tous les 3-6 mois. La dose quotidienne maximale de Metformine doit de préférence être divisée en 2-3 doses quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être examinés avant d'envisager l'instauration de la metformine chez les patients avec un DFG < 60 ml/min.
Contre-indications: *Dapaflo M-comprimé est contre-indiqué chez les patients présentant :*
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, - tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique); - Pré-coma diabétique; - Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min), - Conditions aiguës pouvant altérer la fonction rénale telles que : - Déshydratation, infection sévère, choc; Maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc; Insuffisance hépatique, Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme, Grossesse et Allaitement.
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi: L'accumulation de metformine survient lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivies d'un coma. En cas de suspicion de symptômes, le patient doit arrêter de prendre Dapaflo M-comprimé et consulter immédiatement un médecin. Les résultats de diagnostic en laboratoire sont une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation des taux plasmatiques de lactate au-dessus de 5 mmol/L et une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate. En cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères, fièvre ou apport hydrique réduit), Dapaflo M comprimé doit être temporairement arrêté et un contact avec un professionnel de santé est recommandé. Les médicaments pouvant altérer gravement la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [NSAIDs]) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par Metformine. Dapaflo M comprimé ne doit pas être initié chez les patients avec un DFG < 60 ml/min et doit être arrêté à un DFG persistant en dessous de 45 ml/min La metformine est excrétée par les reins, et une insuffisance rénale modérée à sévère augmente le risque d'acidose lactique. La fonction rénale doit être évaluée: Avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite, Pour la fonction rénale avec des taux de DFG < 60 ml/min et chez les patients âgés, au moins 2 à 4 fois par an, Avant l'instauration de médicaments concomitants pouvant réduire la fonction rénale. la fonction rénale et périodiquement par la suite, si la fonction rénale tombe de façon persistante en dessous du DFG de 45 ml/min, le traitement doit être interrompu et la metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompu en présence d'affections qui altèrent la fonction rénale. Une prudence particulière doit être exercée dans les situations où la fonction rénale peut être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou lors de l'instauration d'un traitement par un AINS. La dapagliflozine augmente la diurèse, ce qui peut conduire à la diminution modeste de la pression artérielle observée dans les études cliniques. Elle peut être plus prononcée chez lespatients présentant des concentrations élevées de glucose dans le sang. Des précautions doivent être prises chez les patients pour lesquels une chute de la pression artérielle induite par la dapagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients sous traitement antihypertenseur ayant des antécédents d'hypotension ou les patients âgés. En cas d'affections intercurrentes pouvant entraîner une déplétion volémique (par exemple, maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de l'état volémique (par exemple, examen physique, mesures de la pression artérielle, tests de laboratoire, y compris l'hématocrite et les électrolytes) est recommandée. L'interruption temporaire du traitement par ce médicament est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée. De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas mettant en jeu le pronostic vital et mortels, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), dont la dapagliflozine. Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Les patients doivent être évalués immédiatement pour une acidocétose si ces symptômes surviennent, quel que soit leur taux de glycémie. Chez les patients chez lesquels une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par Dapagliflozine doit être arrêté immédiatement. Le traitement doit être interrompu chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou des maladies graves aiguës. Une surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. La mesure des taux de cétones dans le sang est préférable à celle des urines ET le traitement peut être repris lorsque les taux de cétones sont normaux et que l'état du patient s'est stabilisé. Avant d'initier la dapagliflozine, les facteurs de l'histoire du patient qui peuvent prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en compte. Les patients pouvant présenter un risque plus élevé d'ACD comprennent les patients ayant une faible réserve fonctionnelle des cellules bêta (par exemple, les patients diabétiques de type 2 avec un faible taux de peptide C ou un diabète auto-immun latent chez l'adulte (LADA) ou les patients ayant des antécédents de pancréatite), les patients avec conditions entraînant une restriction de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients pour lesquels les doses d'insuline sont réduites et les patients ayant des besoins accrus en insuline en raison d'une maladie grave, d'une intervention chirurgicale ou d'un abus d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients. Des cas de fasciite nécrosante du périnée (également connue sous le nom de gangrène de Fournier) ont été rapportés chez des femmes et des hommes prenant des inhibiteurs du SGLT2. Il s'agit d'un événement rare mais grave et potentiellement mortel qui nécessite une intervention chirurgicale urgente et un traitement antibiotique. Il faut conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils présentent une combinaison de symptômes de douleur, de sensibilité, d'érythème ou d'enflure dans la région génitale ou périnéale, avec de la fièvre ou un malaise. Si une gangrène de Fournier est suspectée, les comprimés de Dapaflo-M doivent être arrêtés et un traitement rapide (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.
Infections des voies urinaires : l'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires ; par conséquent, une interruption temporaire du traitement doit être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'une urosepsie. Personnes âgées (≥ 65 ans) : peuvent présenter un risque accru de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traitées par des diurétiques. Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une insuffisance rénale et/ou d'être traités par des médicaments antihypertenseurs pouvant entraîner des modifications de la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA-I) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA). Les mêmes recommandations pour la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les patients
Insuffisance cardiaque : Il n'y a pas d'expérience dans les études cliniques avec la dapagliflozine dans la classe IV de la NYHA.
Amputations des membres inférieurs : une augmentation des cas d'amputations des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée dans les études cliniques à long terme en cours avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ne sait pas si cela constitue un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de conseiller les patients sur les soins préventifs de routine des pieds.
Bilans urinaires: *En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant ce médicament seront testés positifs pour le glucose dans leurs urines.*
Administration d'agents de contraste iodés: *L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une néphropathie induite par le produit de contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. Dapaflo-M comprimé doit être interrompu avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doit être repris qu'au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et trouvée stable. Dapaflo -M comprimé doit être arrêté au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement peut être repris au plus tôt 48 heures après la chirurgie ou la reprise de la nutrition orale et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et trouvée stable. Modification de l'état clinique des patients atteints d'un diabète de type 2 préalablement contrôlé. Étant donné que ce médicament contient de la metformine, un patient atteint de diabète de type 2 auparavant bien contrôlé et qui développe des anomalies biologiques ou une maladie clinique (en particulier une maladie vague et mal définie) doit être évalué rapidement à la recherche de signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. L'évaluation doit inclure les électrolytes et les cétones sériques, la glycémie et, si indiqué, le pH sanguin, les taux de lactate, de pyruvate et de metformine. En cas d'acidose de l'une ou l'autre forme, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être initiées.*
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : la dapagliflozine peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques thiazidiques et de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, tels que les sulfamides hypoglycémiants, provoquent une hypoglycémie. Le métabolisme de la dapagliflozine se fait principalement par la conjugaison des glucuronides médiée par l'UDP-glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9)., la dapagliflozine n'a pas inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2YP6C19, CYP3A4. La pharmacocinétique de la dapagliflozine n'est pas modifiée par la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine. L'administration concomitante de dapagliflozine et de rifampicine (un inducteur de divers transporteurs actifs et enzymes métabolisant les médicaments) a entraîné une diminution de 22 % de l'exposition systémique (ASC) de la dapagliflozine, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Un effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) n'est pas attendu. Suite à la co-administration de Dapagliflozine avec de l'acide méfénamique (un inhibiteur de l'UGT1A9), une augmentation de 55% de l'exposition systémique à la Dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. La dapagliflozine ne modifie pas la pharmacocinétique de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ni les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par INR. L'association d'une dose unique de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation des expositions à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. La surveillance du contrôle glycémique avec le dosage du 1,5-AG n'est pas recommandée car les mesures du 1,5-AG ne sont pas fiables pour évaluer le contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour surveiller le contrôle glycémique est conseillée.
Metformine: *les substances cationiques qui sont éliminées par la sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaires rénaux courants. La cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, a augmenté l'exposition systémique (ASC) de la metformine de 50 % et la Cmax de 81 %. , une surveillance étroite du contrôle glycémique, un ajustement de la dose dans la posologie recommandée et des modifications du traitement du diabète doivent être envisagés lors de la co-administration de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale. L'intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, notamment en cas de jeûne, de dénutrition ou d'insuffisance hépatique en raison de la substance active Metformine de ce médicament. La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une néphropathie induite par le produit de contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. Les comprimés de Dapaflo-M doivent être arrêtés avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doivent être repris qu'au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et trouvée stable. Les glucocorticoïdes (administrés par voie systémique et locale), les bêta-2 agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémiante intrinsèque. Le patient doit être informé et une surveillance glycémique plus fréquente doit être réalisée, en particulier au début du traitement par de tels médicaments. Si nécessaire, la posologie du médicament hypoglycémiant doit être ajustée au cours du traitement par l'autre médicament et à son arrêt. Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, par ex. AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors du démarrage ou de l'utilisation de tels produits en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire. L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, provoquent une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé en association avec la metformine.*
Grossesse et allaitement : Il n'y a pas de données sur l'utilisation de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Le comprimé de dapagliflozine/metformine n'est pas recommandé pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse. On ne sait pas si ce médicament ou la dapagliflozine (et/ou ses métabolites) sont excrétés dans le lait maternel. Par conséquent, il n'est pas recommandé de l'utiliser pendant l'allaitement.
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients susceptibles de ressentir des étourdissements en raison d'un effet indésirable doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.
Effets indésirables: *Hypoglycémie (lorsqu'il est utilisé avec du SU ou de l'insuline), Symptômes gastro-intestinaux : Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, Infection des voies urinaires, Troubles du goût et Vertiges sont des effets indésirables fréquents. Infection fongique, déplétion volémique, soif, constipation, sécheresse buccale, nycturie, prurit vulvovaginal, prurit génital, augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement initial, augmentation de l'urée sanguine, perte de poids, éruption cutanée, maux de dos, dysurie, polyurie, augmentation de l'hématocrite, clairance rénale de la créatinine diminué au cours du traitement initial Les dyslipidémies et l'acidocétose diabétique sont des effets indésirables peu fréquents. La fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier), l'acidose lactique, la carence en vitamine B12 et les troubles de la fonction hépatique, l'hépatite, l'urticaire, l'érythème et le prurit sont des effets indésirables rares.*
Surdosage: *L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée. La méthode la plus efficace pour éliminer la metformine et le lactate est l'hémodialyse. La dapagliflozine n'a montré aucune toxicité chez des sujets sains à des doses orales uniques allant jusqu'à 1000 mg (50 fois la dose humaine maximale recommandée). En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié doit être instauré en fonction de l'état clinique du patient. Un surdosage élevé ou des risques concomitants de metformine peuvent entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être soignée à l'hôpital.*
Durée de conservation: *2 ans à compter de la date de fabrication.*
Stockage: *Ne pas stocker au-dessus de 30°C, Protéger des rayons directs du soleil.*
Gardez tous les médicaments hors de portée des enfants.
Nature et contenu de l'emballage:
Blister Alu-Alu de 3x 10 emballés dans un carton unitaire imprimé.
Nature et contenu de l'emballage :
Blister Alu-Alu de 3x 10 emballés dans un carton unitaire imprimé.

Fabrique par: ***Dawa Limited***
Plot No. 7879/8, P.O. BOX 16633 - 00620,
Baba Dogo Rd. Ruaraka,
Nairobi, Kenya.

Ref : DPF-M500-1000/LL/4/20
Date de publication: Juin 2020