

Empaflo

(Empagliflozin Tablet)

Empaflo 10mg
Empaflo 25mg

Composition:

Each film coated tablet contains:

Empaflo 10mg: Empagliflozin 10mg

Empaflo 25mg: Empagliflozin 25mg

Pharmaceutical form:

Film coated tablet.

Pharmacology: Empagliflozin is a reversible, highly potent and selective competitive inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2. Empagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is 5000 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter responsible for glucose absorption in the gut. SGLT2 is highly expressed in the kidney, whereas expression in other tissues is absent or very low. It is responsible, as the predominant transporter, for the reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. In patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia a higher amount of glucose is filtered and reabsorbed. Empagliflozin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes by reducing renal glucose reabsorption. The amount of glucose removed by the kidney through this glucuretic mechanism is dependent on blood glucose concentration and GFR. Inhibition of SGLT2 in patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia leads to excess glucose excretion in the urine. In addition, initiation of empagliflozin increases excretion of sodium resulting in osmotic diuresis and reduced intravascular volume.

Pharmacokinetics: Empagliflozin have been extensively characterized in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes. After oral administration, empagliflozin was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at a median t_{max} of 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol.h/l and 259 nmol/l with Empagliflozin 10 mg and 4740 nmol.h/l and 687 nmol/l with Empagliflozin 25 mg once daily. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner. Following oral administration in healthy volunteers, the red blood cell partitioning was approximately 37% and plasma protein binding was 86%. No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-, 3-, and 6-O glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. In vitro studies suggested that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by the uridine 5'-diphospho-glucuronosyl-transferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8, and UGT1A9. Based on the population pharmacokinetic analysis, the apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 hours and apparent oral clearance was 10.6 l/hour. The inter-subject and residual variabilities for empagliflozin oral clearance were 39.1% and 35.8%, respectively. With once-daily dosing, steady-state plasma concentrations of empagliflozin were reached by the fifth dose. Consistent with the half-life, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state. Following administration of an oral [^{14}C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, approximately 96% of the drug-related radioactivity was eliminated in faeces (41%) or urine (54%). The majority of drug-related radioactivity recovered in faeces was unchanged parent drug and approximately half of drug related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Indications: Empagliflozin is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise:- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance and - in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes.

Administration and Dosage:

Posology: Recommended starting dose is 10 mg Empagliflozin once daily for monotherapy and add-on combination therapy with other medicinal products for the treatment of diabetes. In patients tolerating empagliflozin 10 mg once daily who have an eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² and need tighter glycaemic control, the dose can be increased to 25 mg once daily. The maximum daily dose is 25 mg. When empagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or with insulin, a lower dose of the sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. Due to the mechanism of action, the glycaemic efficacy of Empagliflozin is dependent on renal function. No dose adjustment is required for patients with renal impairment.

Method of administration: The tablets can be taken with or without food, swallowed whole with water. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers; however, a double dose should not be taken on the same day.

Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Warning and Precautions:

Diabetic ketoacidosis: Rare cases of diabetic ketoacidosis (DKA), including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/l.

Renal impairment: Empagliflozin should not be initiated in patients with an eGFR below 60 ml/min/1.73 m² or CrCl <60 ml/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR is persistently below 60 ml/min/1.73 m² or CrCl <60 ml/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily.

Elevated haematocrit: Haematocrit increase was observed with empagliflozin treatment.

Risk for volume depletion: Based on the mode of action of SGLT-2 inhibitors, osmotic diuresis accompanying therapeutic glucosuria may lead to a modest decrease in blood pressure. Therefore, caution should be exercised in patients for whom an empagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients with known cardiovascular disease, patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or patients aged 75 years and older.

Elderly: The effect of empagliflozin on urinary glucose excretion is associated with osmotic diuresis, which could affect the hydration status. Patients aged 75 years and older may be at an increased risk of volume depletion. The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Diuretics: Empagliflozin 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, may increase the risk of hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with Empagliflozin.

Effects of other medicinal products on Empagliflozin: Co-administration of empagliflozin with probenecid, an inhibitor of UGT enzymes and OAT3, resulted in a 26% increase in peak empagliflozin plasma concentrations and a 53% increase in area under the concentration-time curve. The effect of UGT induction (e.g. induction by rifampicin or phenytoin) on empagliflozin has not been studied. Co-treatment with known inducers of UGT enzymes is not recommended due to a potential risk of decreased efficacy. If an inducer of these UGT enzymes must be co-administered, monitoring of glycaemic control to assess response to Empagliflozin is appropriate.

Empagliflozin exposure was similar with and without co-administration with verapamil, a P-gp inhibitor, indicating that inhibition of P-gp does not have any clinically relevant effect on Empagliflozin.

Fertility, pregnancy and lactation: Animal studies show that empagliflozin crosses the placenta during late gestation to a very limited extent but do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to early embryonic development. However, animal studies have shown adverse effects on postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of empagliflozin during pregnancy. Toxicological data in animals have shown excretion of empagliflozin in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Empagliflozin should not be used during breast-feeding. No studies on the effect on human fertility have been conducted for Jardiance. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility.

Effects on ability to drive and use machines: Empagliflozin has minor influence on the ability to drive and use machines. Patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines, in particular when Empagliflozin is used in combination with a sulphonylurea and/or insulin.

Adverse reactions: The most common side effects include; Hypoglycaemia when used with insulin, Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections, Urinary tract infection, dizziness, skin rash, back pain, dysuria and polyuria. Other uncommon adverse effects include; Fungal infection, Volume depletion, Thirst, Constipation, Dry mouth, Nocturia, Vulvovaginal pruritus, Pruritus genital and increase in blood creatine, blood urea and weigh decreased. Others includes; Diabetic ketoacidosis, Angioedema and Necrotising fasciitis of the perineum which are rare.

Overdosage and treatment: In controlled clinical studies single doses of up to 800 mg empagliflozin (equivalent to 32 times the highest recommended daily dose) in healthy volunteers and multiple daily doses of up to 100 mg empagliflozin (equivalent to 4 times the highest recommended daily dose) in patients with type 2 diabetes did not show any toxicity. Empagliflozin increased urine glucose excretion leading to an increase in urine volume. The observed increase in urine volume was not dose-dependent and is not clinically meaningful. There is no experience with doses above 800 mg in humans. In the event of an overdose, treatment should be initiated as appropriate to the patient's clinical status. The removal of empagliflozin by haemodialysis has not been studied.

Presentation: Blister packs of 3 x 10¹ s in a unit box.

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.

Distribution category: Prescription only medicine (POM).

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



Empaflo

(Empagliflozine Comprimé)

Empaflo 10mg
Empaflo 25mg

Composition:

Chaque comprimé pelliculé contient:

Empaflo 10mg: Empagliflozine 10mg

Empaflo 25mg: Empagliflozine 25mg

Forme pharmaceutique: Comprimé pelliculé.

Pharmacologie: L'Empagliflozine est un inhibiteur compétitif réversible, très puissant et sélectif du co-transporteur 2 sodium-glucose. Responsable de l'absorption du glucose dans l'intestin. SGLT2 est fortement exprimé dans le rein, alors que l'expression dans d'autres tissus est absente ou très faible. Il est responsable, en tant que transporteur prédominant, de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. Chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'hyperglycémie, une plus grande quantité de glucose est filtrée et réabsorbée. L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein à travers ce mécanisme glucuronique dépend de la concentration de glucose dans le sang et du DFG. L'inhibition du SGLT2 chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'hyperglycémie entraîne une excrétion excessive de glucose dans les urines. De plus, l'initiation de l'empagliflozine augmente l'excrétion de sodium entraînant une diurèse osmotique et une réduction du volume intravasculaire.

Pharmacocinétique: L'empagliflozine a été largement caractérisée chez des volontaires sains et des patients atteints de diabète de type 2. Après administration orale, l'empagliflozine a été rapidement absorbée avec des pics de concentration plasmatique survenant à un t_{max} médian de 1,5 heure après l'administration. Par la suite, les concentrations plasmatiques ont diminué de manière biphasique avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. L'ASC et la C_{max} plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre étaient de 1870 nmol/h/l et 259 nmol/l avec Empagliflozine 10 mg et 4740 nmol/h/l et 687 nmol/h/l avec Empagliflozine 25 mg une fois par jour. L'exposition systémique à l'empagliflozine a augmenté de manière proportionnelle à la dose. Après administration orale chez des volontaires sains, la répartition des globules rouges était d'environ 37 % et la liaison aux protéines plasmatiques était de 86 %. Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain et les métabolites les plus abondants étaient trois conjugués glucuronides (2-, 3-, et 6-O glucuronide). L'exposition systémique de chaque métabolite était inférieure à 10 % du total des substances liées au médicament. Des études in vitro suggèrent que la principale voie de métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'élimination a été estimée à 12,4 heures et la clairance orale apparente était de 10,6 l/heure. Les variabilités inter-sujets et résiduelles de la clairance orale de l'empagliflozine étaient respectivement de 39,1 % et 35,8 %. Avec une administration unique quotidienne, les concentrations plasmatiques d'empagliflozine à l'état d'équilibre ont été atteintes dès la cinquième dose. Conformément à la demi-vie, une accumulation allant jusqu'à 22 % par rapport à l'ASC plasmatique a été observée à l'état d'équilibre. Après administration d'une solution orale de [¹⁴C]-empagliflozine à des volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité liée au médicament a été éliminée dans les fèces (41 %) ou l'urine (54 %). La majorité de la radioactivité liée au médicament récupérée dans les fèces était le médicament parent inchangé et environ la moitié de la radioactivité liée au médicament excrétée dans l'urine était le médicament parent inchangé.

Indications: L'empagliflozine est indiquée dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique: - en monothérapie lorsque la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance et - en complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète.

Administration et posologie:

Posologie: La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Chez les patients tolérant l'empagliflozine 10 mg une fois par jour qui ont un DFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² et ont besoin d'un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg. Lorsque l'empagliflozine est utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline, une dose plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Mode d'administration: Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, avalés entiers avec de l'eau. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient; cependant, une double dose ne doit pas être prise le même jour.

Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions:

Acidocétose diabétique: De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas potentiellement mortels et mortels, ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la présentation de l'affection était atypique avec des valeurs glycémiques modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l.

Insuffisance rénale: l'empagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients ayant un DFG_e inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une Cl_{Cr} < 60 ml/min. Chez les patients tolérant l'empagliflozine dont l'eGFR est constamment inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour.

Augmentation de l'hématocrite: une augmentation de l'hématocrite a été observée avec le traitement par l'empagliflozine.

Risque de déplétion volémique: sur la base du mode d'action des inhibiteurs du

SGLT-2, la diurèse osmotique accompagnant la glycosurie thérapeutique peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle. Par conséquent, des précautions doivent être prises chez les patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par l'empagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus. Sujets âgés: L'effet de l'empagliflozine sur l'excrétion urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui pourrait affecter l'état d'hydratation. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent présenter un risque accru de déplétion volémique. Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Diurétiques: l'empagliflozine 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 sulfonurées, peuvent augmenter le risque d'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 l'empagliflozine.

Effets d'autres médicaments sur l'empagliflozine: La co-administration d'empagliflozine avec le probénécide, un inhibiteur des enzymes UGT et de l'OAT3, a entraîné une augmentation de 26 % des concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine et une augmentation de 53 % de l'aire sous la courbe concentration-temps. L'effet de l'induction de l'UGT (par exemple, induction par la rifampicine ou la phénytoïne) sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. Le co-traitement avec des inducteurs connus des enzymes UGT n'est pas recommandé en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité. Si un inducteur de ces enzymes UGT doit être co-administré, une surveillance du contrôle glycémique pour évaluer la réponse à l'empagliflozine est appropriée.

L'exposition à l'empagliflozine était similaire avec et sans co-administration avec le vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, ce qui indique que l'inhibition de la P-gp n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'empagliflozine

Fertilité, grossesse et allaitement: Les études animales montrent que l'empagliflozine traverse le placenta en fin de gestation dans une mesure très limitée mais n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire précoce. Cependant, des études animales ont montré des effets indésirables sur le développement postnatal. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'empagliflozine pendant la grossesse. Les données toxicologiques chez l'animal ont montré une excrétion de l'empagliflozine dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourissons ne peut être exclu. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement. Aucune étude sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été menée pour Jardiance. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines: L'empagliflozine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il doit être conseillé aux patients de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie lorsqu'ils conduisent des véhicules et utilisent des machines, en particulier lorsqu'Empagliflozine est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline.

Effets indésirables: Les effets secondaires les plus courants comprennent; Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline, Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées, Infection des voies urinaires, étourdissements, éruption cutanée, maux de dos, dysurie et polyurie. D'autres effets indésirables rares comprennent; Infection fongique, déplétion volémique, soif, constipation, bouche sèche, nycturie, prurit vulvovaginal, prurit génital et augmentation de la créatine sanguine, de l'urée sanguine et diminution du poids. Autres comprennent; Acidocétose diabétique, Angioedème et Fasciite nécrosante du périnée qui sont rares.

Surdosage et traitement: Dans les études cliniques contrôlées, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg d'empagliflozine (équivalent à 32 fois la dose quotidienne recommandée la plus élevée) chez des volontaires sains et des doses quotidiennes multiples allant jusqu'à 100 mg d'empagliflozine (équivalent à 4 fois la dose quotidienne recommandée la plus élevée.) chez les patients diabétiques de type 2 n'a montré aucune toxicité. L'empagliflozine a augmenté l'excrétion urinaire de glucose, entraînant une augmentation du volume urinaire. L'augmentation observée du volume urinaire n'était pas dose-dépendante et n'est pas cliniquement significative. Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 800 mg chez l'homme. En cas de surdosage, le traitement doit être initié en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

Présentation: Blister de 3 x 10's dans une boîte unitaire.

Durée de conservation: 2 ans à compter de la date de fabrication.

Conservation: Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Protéger des rayons directs du soleil. Gardez tous les médicaments hors de portée des enfants.

Catégorie de distribution: Médicament sur ordonnance uniquement (POM).

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

