Empaflo M

(Empagliflozin/Metformin HCl Tablet)

Empaflo M 12.5-500mg
Empaflo M 12.5-1000mg

Composition:
Each Film coated tablet contains:
Empaflo M 500: Empagliflozin 12.5mg and Metformin Hydrochloride BP 500mg
Empaflo M 1000: Empagliflozin 12.5mg and Metformin Hydrochloride BP 1000mg
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. Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic 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: • Reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis, • In muscle, by increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilization • And delay of intestinal glucose absorption. Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase. Metformin increases the transport capacity of all types of membrane glucose transporters
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 *tmax* 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 *Cmax* 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-glucuronosyltransferases 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. Metformin HCl: 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 are non-linear. At the recommended metformin doses and dosing schedules, steady-state plasma concentrations are reached within 24 to 48 hours and are generally less than 1 microgram/ml. Food decreases the extent and slightly delays the absorption of metformin. 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 volume of distribution (Vd) ranged between 63 - 276 l. Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans. 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. When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.
Indications: Empaflo –M Tablet is indicated for the treatment of adults with 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 Empagliflozin and Metformin as separate tablets.
Administration and Dosage:
Posology: ***Adults with normal renal function (GFR ≥90 ml/min):*** The recommended dose is one tablet twice daily. The dosage should be individualized on the basis of the patient's current regimen, effectiveness, and tolerability using the recommended daily dose of 10 mg or 25 mg of empagliflozin, while not exceeding the maximum recommended daily dose of Metformin.
For patients insufficiently controlled on metformin (either alone or in combination with other medicinal products for the treatment of diabetes): The recommended starting dose of Empaflo –M should provide Empagliflozin 5mg twice daily (10 mg daily dose) and the dose of Metformin similar to the dose already being taken. In patients tolerating a total daily dose of empagliflozin 10 mg and who need tighter glycaemic control, the dose can be increased to a total daily dose of empagliflozin 25 mg. When Empaflo-M is used in combination with a sulphonylurea and/or insulin, a lower dose of sulphonylurea and/or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia.
For patients switching from separate tablets of Empagliflozin and Metformin: Should receive the same daily dose of Empagliflozin and Metformin already being taken or the nearest therapeutically appropriate dose of Metformin.
Missed dose: 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 time. In that case, the missed dose should be skipped.
Renal impairment: No dose adjustment is recommended for patients with mild renal impairment. A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing 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.
Hepatic impairment: This medicinal product must not be used in patients with hepatic impairment
Method of administration: Empaflo –M tablets should be taken twice daily with meals to reduce the gastrointestinal adverse reactions associated with metformin. The tablets should be swallowed whole with water. All patients should continue their diet with an adequate distribution of carbohydrate intake during the day. Overweight patients should continue their energy restricted diet.
Contraindications: 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, Disease which may cause tissue hypoxia (especially acute disease, or worsening of chronic disease) such as: decompensated heart failure, respiratory failure, recent myocardial infarction, shock and Hepatic impairment, acute alcohol intoxication, and alcoholism .
Warning and Precautions:
Lactic acidosis, a very rare but serious metabolic complication, most often occurs at acute worsening of renal function or cardiorespiratory illness or sepsis. Metformin accumulation occurs at acute worsening of renal function and increases the risk of lactic acidosis.
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.
Administration of iodinated contrast agent: Intravascular administration of iodinated contrast agents may lead to contrast induced nephropathy, resulting in Metformin accumulation and an increased risk of lactic acidosis. Metformin 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.
Renal function: Due to the mechanism of action, decreased renal function will result in reduced glycaemic efficacy of Empagliflozin. GFR should be assessed before treatment initiation and regularly.
Cardiac function: Patients with heart failure are more at risk of hypoxia and renal insufficiency. In patients with stable chronic heart failure, Empaflo –M tablet may be used with a regular monitoring of cardiac and renal function.
For patients with acute and unstable heart failure, Empaflo –M tablet is contraindicated due to the Metformin component.
Surgery: Metformin must be discontinued at the time of surgery under 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.
Risk for volume depletion: Based on the mode of action of SGLT2 inhibitors, osmotic diuresis accompanying therapeutic glucosuria may lead to a modest decrease in blood pressure. Therefore, caution should be exercised in patients for whom a 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. Therefore, special attention should be given to their volume intake in case of co-administered medicinal products which may lead to volume depletion (e.g. diuretics, ACE inhibitors).
Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:
Co-administration of multiple doses of empagliflozin and metformin does not meaningfully alter the pharmacokinetics of either empagliflozin or metformin in healthy subjects. Effects of other medicinal products on empagliflozin: In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7. Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not OAT1 and OCT2. Empagliflozin is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).
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 (AUC). These changes were not considered to be clinically meaningful. 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 Empaflo-M tablet is appropriate. Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in cases of fasting, malnutrition or hepatic impairment. Metformin is a substrate of both transporters OCT1 and OCT2. Co-administration of metformin with • Inhibitors of OCT1 (such as verapamil) may reduce efficacy of metformin. • Inducers of OCT1 (such as rifampicin) may increase gastrointestinal absorption and efficacy of metformin. • Inhibitors of OCT2 (such as cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) may decrease the renal elimination of metformin and thus lead to an increase in metformin plasma concentration. • Inhibitors of both OCT1 and OCT2 (such as crizotinib, olaparib) may alter efficacy and renal elimination of metformin. Caution is therefore advised, especially in patients with renal impairment, when these drugs are co-administered with metformin, as metformin plasma concentration may increase. If needed, dose adjustment of metformin may be considered as OCT inhibitors/inducers may alter the efficacy of Metformin.
Fertility, pregnancy and lactation: There are no data from the use of this medicinal product or empagliflozin in pregnant women. 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. Metformin is excreted into human milk. No effects have been shown in breastfed newborns/infants of treated women. No data in humans are available on excretion of empagliflozin into milk. Available animal data have shown excretion of empagliflozin and metformin in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. No studies on the effect on human fertility have been conducted for this medicinal product or empagliflozin. Animal studies with empagliflozin and metformin do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility
Effects on ability to drive and use machines: Empaflo –M Tablets 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 it 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. Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, Taste disturbance and loss of appetite are common due to metformin. 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. Hypoglycaemia has not been seen with metformin doses of up to 85 g, although lactic acidosis has occurred in such circumstances. High overdose of metformin or concomitant risks may lead to lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency and must be treated in hospital. In the event of an overdose, treatment should be initiated as appropriate to the patient's clinical status. The most effective method to remove lactate and metformin is haemodialysis. The removal of empagliflozin by haemodialysis has not been studied.
Presentation: Blister Pack of 3x 10's packed in printed unit carton.
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.

Ref : EMP-M500-1000/LL/3/21
Date of issue: March 2021

Empaflo M

(Empagliflozine/comprimé de chlorhydrate de metformine)

Empaflo M 12.5-500mg
Empaflo M 12.5-1000mg

Composition:
Chaque comprimé pelliculé contient:
Empaflo M 500: Empagliflozine 12.5 mg et chlorhydrate de metformine BP 500mg
Empaflo M 1000: Empagliflozine 12.5 mg et chlorhydrate de metformine BP 1000mg
Forme pharmaceutique: *Comprimé pelliculé.*
Pharmacologie: *L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif réversible, très puissant et sélectif du co-transporteur sodium-glucose 2. L'empagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs de glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est 5000 fois plus sélective pour SGLT2 que pour SGLT1, le transporteur principal 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 glucurétique 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. La metformine est un biguanide ayant des effets antihyperglycémiants, 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: • Réduction de la production hépatique de glucose en inhibant la gluconéogenèse et la glycogénolyse, • Dans le muscle, en augmentant la sensibilité à l'insuline, améliorant la captation et l'utilisation périphérique du glucose • Et retard de l'absorption intestinale du glucose. La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires de glucose*
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 tmax 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 Cmax 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 ont suggéré que la principale voie de métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine a été estimée à 12,4 heures et la clairance orale apparente était de 10,6 l/heure. Les variabilités inter-sujettes et résiduelles de la clairance orale de l'empagliflozine étaient respectivement de 39,1 % et 35,8 %. Avec une administration uniquotidienne, 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 [^{14}C] 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.*
Metformine HCl: *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 n'est pas linéaire. Aux doses et schémas posologiques de metformine recommandés, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 microgramme/ml. La nourriture diminue l'étendue et retarde légèrement l'absorption de la metformine. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se partage dans les érythrocytes. 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 volume moyen de distribution (Vd) variait entre 63 et 276 l. La metformine est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme. 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. Lorsque la fonction rénale est altérée, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine et ainsi la demi-vie d'élimination est prolongée, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de metformine.*
Indications: *Empaflo –M Tablet est indiqué pour le traitement des adultes atteints de diabète sucré de type 2 en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice:*
• 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 Metformine et ces médicaments.
• Chez les patients déjà traités par l'association d'Empagliflozine et de Metformine sous forme de comprimés séparés.
Administration et posologie:
Posologie: Adultes ayant une fonction rénale normale (DFG ≥ 90 ml/min) : La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. La posologie doit être individualisée en fonction du régime actuel du patient, de son efficacité et de sa tolérance en utilisant la dose quotidienne recommandée de 10 mg ou 25 mg d'empagliflozine, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de metformine.
Pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine (soit seule, soit en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète): *La dose initiale recommandée d'Empaflo –M doit fournir 5 mg d'Empagliflozine deux fois par jour (dose quotidienne de 10 mg) et la dose de Metformine similaire à la dose déjà prise. Chez les patients tolérant une dose quotidienne totale d'empagliflozine 10 mg et qui ont besoin d'un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose quotidienne totale d'empagliflozine 25 mg. Lorsqu'Empaflo-M est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant et/ou d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie.*
Pour les patients passant de comprimés séparés d'empagliflozine et de metformine : doivent recevoir la même dose quotidienne d'empagliflozine et de metformine déjà prise ou la dose thérapeutiquement appropriée la plus proche de metformine.
Dose oubliée: *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 en même temps. Dans ce cas, la dose oubliée doit être sautée.*
Insuffisance rénale: *Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Un DFG doit être évalué avant le début du traitement par des produits 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.*
Insuffisance hépatique: *Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.*
Mode d'administration: *Les comprimés Empaflo –M doivent être pris deux fois par jour avec les repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Tous les patients doivent poursuivre leur régime avec une répartition adéquate de l'apport en glucides au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.*
Contre-indications: *Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que acidose lactique, acidocétose diabétique), Pré-coma diabétique, Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), Affections aiguës avec le potentiel d'altérer la fonction rénale telle que : déshydratation, infection grave, choc, maladie pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (en particulier une maladie aiguë ou une aggravation d'une maladie chronique) telle que: insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc et affaiblissement, intoxication alcoolique aiguë et alcoolisme .*
Avertissement et précautions:
L'acidose lactique, complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale ou d'une maladie cardiorespiratoire ou d'un sepsis. L'accumulation de metformine survient lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique
Acidocétose diabétique: *de rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas mettant en jeu le pronostic vital 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.*
Administration d'agents de contraste iodés: *L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une néphropathie induite par les produits de contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. La metformine doit être interrompue avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doit être redémarrée qu'au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et trouvée stable.*
Fonction rénale: *En raison du mécanisme d'action, une diminution de la fonction rénale entraînera une diminution de l'efficacité glycémique d'Empagliflozine. Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement.*
Fonction cardiaque: *les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont plus à risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable, Empaflo –M comprimé peut être utilisé avec une surveillance régulière de la fonction cardiaque et rénale. Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë et instable, Empaflo –M comprimé est contre-indiqué en raison du composant Metformine.*
Chirurgie: la metformine doit être arrêtée 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.
Risque de déplétion volémique: *sur la base du mode d'action des inhibiteurs du SGLT2, 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 chute 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. Par conséquent, une attention particulière doit être portée à leur apport volémique en cas de co-administration de médicaments pouvant entraîner une déplétion volémique (par exemple, diurétiques, inhibiteurs de l'ECA).*
Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions:
L'administration concomitante de doses multiples d'empagliflozine et de metformine ne modifie pas de manière significative la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la metformine chez des sujets sains.
Effets d'autres médicaments sur l'empagliflozine: *Les données in vitro suggèrent que la principale voie de métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par l'uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 et UGT2B7. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas OAT1 et OCT2. L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP).*
L'administration concomitante d'empagliflozine et de 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 (ASC). Ces changements n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. 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. Un traitement concomitant 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 Empaflo-M comprimé est appropriée. L'intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. La metformine est un substrat des deux transporteurs OCT1 et OCT2. La co-administration de metformine avec • des inhibiteurs de l'OCT1 (tels que le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine. • Les inducteurs de l'OCT1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine. • Les inhibiteurs de l'OCT2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et ainsi entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine. • Les inhibiteurs de l'OCT1 et de l'OCT2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine. La prudence est donc recommandée, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de la metformine peut augmenter. Si nécessaire, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé car les inhibiteurs/inducteurs de l'OCT peuvent altérer l'efficacité de la metformine.
Fertilité, grossesse et allaitement: *Il n'y a pas de données sur l'utilisation de ce médicament ou de l'empagliflozine chez la femme enceinte. 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 nocifs directs ou indirects sur le développement embryonnaire précoce. La metformine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'a été montré chez les nouveau-nés/nourrissons allaités des femmes traitées. Aucune donnée chez l'homme n'est disponible sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait. Les données animales disponibles ont montré une excrétion d'empagliflozine et de metformine dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Aucune étude d'effet sur la fertilité humaine n'a été menée pour ce médicament ou l'empagliflozine. Les études animales avec l'empagliflozine et la metformine 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: Empaflo –M Comprimés 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 lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, en particulier lorsqu'il 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. Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, troubles du goût et perte d'appétit sont fréquents dus à la metformine. 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 comprend; 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 (équivalant 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 (équivalant à 4 fois la dose quotidienne la plus élevée recommandée). dose quotidienne) chez les patients atteints de diabète 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. Aucune hypoglycémie n'a été observée avec des doses de metformine allant jusqu'à 85g, bien qu'une acidose lactique soit survenue dans de telles circonstances. Un surdosage élevé de metformine ou des risques concomitants peuvent entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être soignée à l'hôpital. En cas de surdosage, le traitement doit être initié en fonction de l'état clinique du patient. La méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine est l'hémodialyse. L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée*
Présentation: *Blister de 3 x 10 emballé dans un carton d'unité imprimé.*
Durée de conservation: *2 ans à compter de la date de fabrication.*
Stockage: *Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Protéger du rayonnement solaire direct.*
Gardez tous les médicaments hors de portée des enfants.
Catégorie de distribution: *Médicament sur ordonnance uniquement (POM).*

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

Ref: EMP-M500-1000/LL/3/21
Date de publication: Mars 2021