EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)

Pantone Process Black C

Version: 001 FE
Eflozin-M Leaf insert front

102030500150

440mm

Eflozin-M

(Empagliflozin + Metformine HCl / Empagliflozin + Metformin HCl)

Comprimé
5mg/1000mg, 12.5mg/500mg, 12.5mg/1000mg

AVERTISSEMENT : ACIDOSE LACTIQUE
- Des cas d'acidose lactique associée à la metformine survenus après la commercialisation ont entraîné la mort, l'hypothermie, l'hypotension et des bradyarythmies réfractaires. Les symptômes comprennent des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une somnolence et des douleurs abdominales. Les anomalies de laboratoire comprennent des bas niveaux de bicarbonate sanguin, une acidose métabolique, une augmentation du rapport lactate/pyruvate, et des taux plasmatiques de metformine généralement >5 mg/mL.
- Les facteurs de risque comprennent l'insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de certains médicaments, l'âge ≥65 ans, les études radiologiques avec contraste, la chirurgie et d'autres procédures, les états hypoxiques, la concentration excessive d'alcool et l'insuffisance hépatique. Les mesures permettant de réduire le risque d'acidose lactique associée à la metformine et de la prendre en charge dans ces groupes à haut risque sont formées dans les informations complètes sur la prescription. En cas de suspicion d'acidose lactique, interrompre EFLUZIN - M et mettre en place des mesures générales de soutien non ciblées hospitalier. Une hémodialyse rapide est recommandée.

DESCRIPTION
Empagliflozine
L'empagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur 2 sodium-glucose (SGLT2).
Chlorhydrate de metformine Le chlorhydrate de metformine est un biguanide.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
EFLUZIN - M (Empagliflozine + Metformine HCl) est disponible pour une administration orale sous forme de :

1- EFLUZIN - M 5/1000 MG COMPRIMÉ
Chaque comprimé pelliculé contient :
Empagliflozine.....5mg
Metformine HCl.....1000mg

2- EFLUZIN - M 12,5/500 MG COMPRIMÉ
Chaque comprimé pelliculé contient :
Empagliflozine.....12,5mg
Metformine HCl.....500mg

3- EFLUZIN - M 12,5/1000 MG COMPRIMÉ
Chaque comprimé pelliculé contient :
Empagliflozine.....12,5mg
Metformine HCl.....1000mg

PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mécanisme d'action
EFLUZIN - M contient : de l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur 2 sodium-glucose (SGLT2), et de la metformine, un biguanide.

Empagliflozine
L'empagliflozine est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), le transporteur prédominant responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. En inhibant le SGLT2, l'empagliflozine réduit la réabsorption rénale du glucose filtré et abaisse le seuil rénal pour le glucose, ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose.

Metformine HCl
La metformine est un agent antihyperglycémique qui améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète sucré de type 2, en abaissant la glycémie basale et postprandiale.

Pharmacodynamie
Empagliflozine
Excrétion urinaire de glucose
Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'excrétion urinaire de glucose a augmenté immédiatement après l'administration d'une dose d'empagliflozine et s'est [illegible] pendant la durée du traitement de 4 semaines, atteignant en moyenne environ 64 grammes par jour avec 10 mg d'empagliflozine et 78 grammes par jour avec 25 mg d'empagliflozine une fois par jour.

Les données provenant de doses orales uniques d'empagliflozine chez des sujets sains indiquent qu'en moyenne, l'élévation de l'excrétion urinaire de glucose se rapproche de la ligne de base au bout d'environ 3 jours pour les doses de 10 mg et 25 mg.

Volume urinaire
Dans une étude de 6 jours, l'augmentation moyenne du volume urinaire sur 24 heures par rapport à la ligne de base était de 341 ml au jour 1 et de 136 ml au jour 5 du traitement par 25 mg d'empagliflozine une fois par jour.

Électrophysiologie cardiaque
Dans une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo, avec comparateur actif, 30 sujets sains ont reçu une dose orale unique d'empagliflozine 25 mg, d'empagliflozine 200 mg (8 fois la dose maximale), de moxifloxacine et de placebo. Aucune augmentation de l'intervalle QTc n'a été observée avec 25 mg ou 200 mg d'empagliflozine.

Pharmacocinétique
EFLUZIN - M
L'administration de 12,5 mg d'empagliflozine/1000 mg de chlorhydrate de metformine dans des conditions d'alimentation a entraîné une diminution de 9 % de l'ASC et de 28 % de la Cmax pour l'empagliflozine, par rapport aux conditions de jeûne. Pour la metformine, l'ASC a diminué de 12 % et la Cmax de 26 % par rapport aux conditions de jeûne. L'effet observé de l'alimentation sur l'empagliflozine et la metformine n'est pas considéré comme cliniquement pertinent.

Absorption
Empagliflozine
L'ASC et la Cmax plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre étaient respectivement de 1870 nmol·h/l, et 259 nmol/l, avec un traitement par 10 mg d'empagliflozine une fois par jour, et de 4740 nmol·h/l, et 687 nmol/l, avec un traitement par 25 mg d'empagliflozine une fois par jour. L'exposition systémique de l'empagliflozine a augmenté de manière proportionnelle à la dose dans la gamme de doses thérapeutiques. Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine à l'état d'équilibre en a suite unique étaient similaires, suggérant une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps.

Metformine
La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg administré dans des conditions de jeûne est d'environ 50 % à 60 %. Des études utilisant des doses orales uniques de comprimés de chlorhydrate de metformine de 500 mg à 1000 mg, et de 850 mg à 2550 mg, indiquent qu'il y a un manque de proportionnalité de la dose avec des doses croissantes, ce qui est dû à une diminution de l'absorption plutôt qu'à une modification de l'élimination. La nourriture diminue légèrement et retarde légèrement l'absorption de la metformine, comme le montrent une Cmax inférieure d'environ 40 %, une ASC inférieure de 25 % et une prolongation de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (Tmax) après l'administration d'un seul comprimé de 850 mg de metformine avec de la nourriture, comparativement à la même concentration de comprimé administrée à jeun. La pertinence clinique de cet émoussement est inconnue.

Distribution
Empagliflozine
Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre a été estimé à 73,8 L sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population. Après l'administration d'une solution orale de [14C]-empagliflozine à des sujets sains, le partage entre les globules rouges était d'environ 36,8 % et la liaison aux protéines plasmatiques était de 86,2 %.

Metformine
Le volume apparent de distribution (Vd/F) de la metformine après l'administration de doses orales uniques de 850 mg de chlorhydrate de metformine à libération immédiate était en moyenne de 654±358 L. La metformine se lie de façon négligeable aux protéines plasmatiques. La metformine se répartit dans les érythrocytes, très probablement en fonction du temps.

Métabolisme
Empagliflozine
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-O-, 3-O- et 6-O-glucuronides). L'exposition systémique de chacun métabolite était inférieure à 10 % du total des matières liées au médicament. Des études in vitro ont suggéré que la principale voie de métabolisation de l'empagliflozine chez l'humain est la glucuronidation par les enzymes UDP-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Metformine
Des études intraveineuses à dose unique chez des sujets sernoux montrent que la metformine ne subit pas de métabolisme hépatique (aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme) ni d'excrétion biliaire.

Élimination
Empagliflozine
La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine a été estimée à 12,4 h et la clairance orale apparente à 10,6 L/h d'après l'analyse pharmacocinétique de population. Après l'administration d'une dose unique quotidienne, une accumulation allant jusqu'à 22 %, par rapport à l'ASC plasmatique, a été observée à l'état d'équilibre, ce qui correspond à la durée de l'empagliflozine.

Metformine
La metformine a une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6,2 heures. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, ce qui suggère que la masse hypothétique journalière d'accumulation du compartiment de distribution.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
EFLUZIN - M est une association d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine (HCl) indiquée comme adjuvant du régime alimentaire et d'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2.

Limitation d'utilisation
EFLUZIN - M n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète sucré de type 1. Il peut augmenter le risque d'acidocétose diabétique chez ces patients.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
- Individualiser la dose initiale d'EFLUZIN - M en fonction du régime actuel du patient :
o Chez les patients sous metformine HCl, passer à EFLUZIN - M contenant de l'empagliflozine 5 mg avec une dose quotidienne totale de metformine HCl similaire ;
o Chez les patients sous empagliflozine, passer à EFLUZIN - M contenant 500 mg de chlorhydrate de metformine avec une dose quotidienne totale d'empagliflozine semblable ;
o Chez les patients déjà traités par empagliflozine et metformine HCl, passer à EFLUZIN - M contenant les mêmes doses quotidiennes totales de chaque composant.
- Surveiller l'efficacité et la tolérance, et ajuster la posologie si nécessaire, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée d'empagliflozine 25 mg et de metformine HCl 2000 mg.
- Prendre EFLUZIN - M deux fois par jour pendant les repas ; avec une augmentation progressive de la dose pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux des [illegible]
Recommandations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale
- L'initiation du traitement par EFLUZIN - M n'est pas recommandée chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 ml/min/1,73 m2, en raison du composant metformine.
- EFLUZIN - M est contre-indiqué chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m2 ou chez les patients sous dialyse.

EFFETS INDÉSIRABLES
- Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'empagliflozine (incidence supérieure ou égale à 5 %) sont les infections des voies urinaires et les infections mycotiques génitales féminines.
- Les effets indésirables les plus fréquents associés à la metformine (≥5%) sont la diarrhée, les nausées/vomissements, les flatulences, l'inconfort abdominal, l'indigestion, l'asthénie et les céphalées.

CONTRE-INDICATIONS
EFLUZIN - M est contre-indiqué chez les patients présentant :
- Une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m2), une insuffisance rénale terminale ou une dialyse.
- Acidose métabolique, y compris l'acidocétose diabétique.
- Hypersensibilité à l'empagliflozine, à la metformine ou à l'un des excipients contenus dans EFLUZIN - M, des réactions graves qu'une angine de Quincke sont survenues.

AVERTISSEMENT ET PRÉCAUTIONS
- Acidose lactique : Voir l'avertissement encadré
- Acidocétose : Évaluer les patients qui présentent des signes et des symptômes d'acidose métabolique pour détecter une acidocétose, indépendamment du taux de glucose sanguin. En cas de suspicion, interrompre EFLUZIN - M, évaluer et traiter rapidement. Avant d'initier EFLUZIN - M, il faut tenir compte des facteurs de risque d'acidocétose. Les patients avec [illegible] EFLUZIN - M peuvent nécessiter une surveillance et un arrêt temporaire du traitement dans des situations cliniques connues pour prédisposer à l'acidocétose.
- Déplétion volémique : Avant d'initier EFLUZIN - M, évaluer le statut volémique et la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale, les patients âgés ou les patients sous diurétiques de boucle. Surveiller l'apparition de signes et de symptômes pendant le traitement.
- Urosepsis et pyélonephrite : Évaluer les patients à la recherche de signes et de symptômes d'infections des voies urinaires et les traiter rapidement, si nécessaire.
- Hypoglycémie : Le risque d'hypoglycémie est plus élevé chez les patients qui reçoivent un agent hypoglycémiant tel que l'insuline ou [illegible]
- Fournitures médicales de glucose sanguin : Informer les patients de la nécessité de surveillance du glucose sanguin, des bandelettes d'urine et des fournitures médicales. Évaluer les patients qui présentent une douleur ou une sensibilité, un œdème ou un gonflement dans la région génitale ou périnéale, ainsi qu'une fièvre ou un malaise. En cas de suspicion, instituer un traitement rapide.
- Infections mycotiques génitales : Surveiller et traiter comme il convient.
Réactions d'hypersensibilité :
Des réactions d'hypersensibilité graves (par exemple, anaphylaxie) sont survenues avec l'empagliflozine. En cas de réactions d'hypersensibilité, arrêter EFLUZIN - M, traiter rapidement et surveiller jusqu'à la disparition des signes et symptômes.
- Déficit en vitamine B12 :
La metformine peut abaisser les taux de vitamine B12. Mesurer les paramètres hématologiques chaque année et la vitamine B12 à intervalles de 2 à 3 ans et prendre en charge toute anomalie.

POPULATION SPÉCIALE
Grossesse : Informer les femmes du risque potentiel pour le fœtus, en particulier au cours des deuxième et troisième trimestres.
Allaitement : Non recommandé en cas d'allaitement.
Femmes en âge de procréer : Les femmes préménopausées du fait de leurs [illegible] peuvent présenter des troubles de l'ovulation.
Patients gériatriques : Incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique et à la réduction de la fonction rénale.
Insuffisance rénale : Incidence plus élevée d'effets indésirables liés à une fonction rénale réduite.
Insuffisance hépatique : Éviter l'utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : Peut augmenter le risque d'acidose lactique. Envisager une surveillance plus fréquente.
- Médicaments qui réduisent la clairance de la metformine : Peut augmenter le risque d'acidose lactique. Considérer les avantages et les risques de l'utilisation concomitante

SURDOSAGE
Une acidose lactique a été signalée dans environ 32 % des cas de surdosage de metformine.
La metformine est dialysable avec une clairance allant jusqu'à 170 ml/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour éliminer le médicament accumulé chez les patients chez qui on soupçonne un surdosage de metformine.

LISTE DES EXCIPIENTS
EFLUZIN-M 5/1000 MG Comprimé: Amidon de maïs, Copovidone, Aerosil 200, Stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, Dioxyde de titane, Poudre de talc, Oxyde ferique rouge, Eau purifiée.
EFLUZIN-M 12,5/500 MG Comprimé: Amidon de maïs, Copovidone, Aerosil 200, Stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, Dioxyde de titane, Poudre de talc, Oxyde ferique rouge, Eau purifiée.
EFLUZIN-M 12,5/1000 MG Comprimé : Amidon de maïs, Copovidone, Aerosil 200, Stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, Dioxyde de titane, Talc, Eau purifiée.

CONSERVATION
Conserver en dessous de 30°C.
Protéger de la lumière du soleil et de l'humidité.
La date de péremption fait référence au produit correctement conservé dans les conditions requises.

CONDITIONNEMENT
Eflozin - M (Empagliflozine + Metformine HCl) 5/1000mg est disponible en plaquettes thermoformées de 28 comprimés.
Eflozin - M (Empagliflozine + Metformine HCl) 12,5/500mg est disponible en plaquettes thermoformées de 28 comprimés.
Eflozin - M (Empagliflozine + Metformine HCl) 12,5/1000mg est disponible en plaquettes thermoformées de 28 comprimés.

Tenir hors de portée des enfants.
Ne peut être vendu que sur prescription médicale. Liste 1

Veuillez lire attentivement la notice avant utilisation
Cette notice est continuellement mise à jour

QA
QC
SC
RM
IB
BD

ASPIPARMA
Représentation, Promotion
Sur Ordonnance Médicale
Tél: 022 20 47 29/ 47 16 56 41