

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Nom du médicament

EFLOZINE M 5/1000 MG COMPRIME
EFLOZINE M 5/1000 MG COMPRIME
EFLOZINE M 12,5/1000 MG COMPRIME

2. Composition qualitative et quantitative

EFLOZINE M 5/1000 MG COMPRIME

Chaque comprimé pelliculé contient :

Empagliflozine.....5mg
Metformine HCl.....1000mg

EFLOZINE M 12,5/500 MG COMPRIME

Chaque comprimé pelliculé contient :

Empagliflozine12,5 mg
Metformine HCl 500 mg

EFLOZINE M 12,5/1000 MG COMPRIME

Chaque comprimé pelliculé contient :

Empagliflozine12,5 mg
Metformine HCl 1000 mg

3. Forme pharmaceutique

Comprimé pelliculé.

4. Caractéristiques cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

EFLOZIN M est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète sucré de type 2 en complément d'un régime alimentaire et d'exercices physiques pour améliorer le contrôle glycémique .

- chez les patients insuffisamment contrôlés par leur dose maximale tolérée de metformine seule
- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline (voir rubriques 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 tolérabilité, en utilisant la dose

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



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 en monothérapie ou par la metformine en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, dont l'insuline.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, la dose initiale recommandée d'EFLOZIN M doit fournir 5 mg d'empagliflozine deux fois par jour (dose quotidienne de 10 mg) et une dose de metformine similaire à celle administrée par la metformine. dose déjà prise. Chez les patients tolérant une dose quotidienne totale d'empagliflozine 10 mg et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose quotidienne totale d'empagliflozine 25 mg.

Lorsqu'EFLOZIN 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 (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Pour les patients passant de comprimés séparés d'empagliflozine et de metformine

Les patients passant de comprimés séparés d'empagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg ou 25 mg) et de metformine à EFLOZIN M doivent recevoir la même dose quotidienne d'empagliflozine et de metformine déjà prise ou la dose thérapeutiquement appropriée de metformine la plus proche.

Pour les différentes doses de metformine, EFLOZIN M est disponible aux dosages de 5 mg d'empagliflozine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine, 5 mg d'empagliflozine plus 1 000 mg de chlorhydrate de metformine, 12,5 mg d'empagliflozine plus 850 mg de chlorhydrate de metformine et 12,5 mg d'empagliflozine plus 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. .

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Âgé

En raison du mécanisme d'action, une diminution de la fonction rénale entraînera une efficacité réduite de l'empagliflozine. Étant donné que la metformine est excrétée par les reins et que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, EFLOZIN M doit être utilisé avec prudence chez ces patients. La surveillance de la fonction rénale est nécessaire pour contribuer à la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les patients de 75 ans et plus, un risque accru de déplétion volémique doit être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 4.8). En raison de l'expérience thérapeutique limitée avec l'empagliflozine chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration du traitement dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EFLOZIN M chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



EFLOZIN M doit être pris deux fois par jour avec les repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire avec une répartition adéquate des apports en glucides au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

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 au même moment. Dans ce cas, la dose oubliée doit être sautée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Acidocétose diabétique, pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale ou dysfonctionnement rénal (clairance de la créatinine <60 ml/min).
- Conditions aiguës pouvant altérer la fonction rénale telles 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.
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

4.4 Avertissements particuliers et précautions d'emploi

Général

EFLOZIN M ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas potentiellement mortels, ont été rapportés au cours des essais cliniques et après la commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la présentation de la pathologie était atypique avec des valeurs de glycémie seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ne sait pas si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.

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 ou somnolence inhabituelles. Les patients doivent être évalués immédiatement pour une acidocétose si ces symptômes apparaissent, quel que soit leur taux de glycémie.

Chez les patients chez lesquels une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par empagliflozine doit être arrêté immédiatement.

Le traitement doit être interrompu chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou pour des maladies médicales aiguës et graves. Dans les deux cas, le traitement par empagliflozine pourra être repris une fois l'état du patient stabilisé.

Avant d'instaurer l'empagliflozine, les facteurs de l'histoire du patient susceptibles de prédisposer à l'acidocétose doivent être pris en compte.

Les patients pouvant présenter un risque plus élevé d'ACD comprennent les patients présentant une faible réserve fonctionnelle des cellules bêta (par exemple, les patients diabétiques de type 2 présentant 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 présentant un risque plus élevé d'ACD. conditions entraînant une restriction de l'apport 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 médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'un abus d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



La reprise du traitement par un inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée chez les patients ayant déjà eu un ACD pendant un traitement par un inhibiteur du SGLT2, à moins qu'un autre facteur déclenchant clair ne soit identifié et résolu.

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 1 n'ont pas été établies et l'empagliflozine ne doit pas être utilisée pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1. Des données limitées provenant d'essais cliniques suggèrent que l'ACD survient fréquemment lorsque les patients atteints de diabète de type 1 sont traités par des inhibiteurs du SGLT2.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare, mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement rapide), qui peut survenir en raison de l'accumulation de metformine. Les cas d'acidose lactique signalés chez des patients sous metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale ou une aggravation aiguë de la fonction rénale. Une attention particulière doit être portée aux situations dans lesquelles la fonction rénale peut être altérée, par exemple en cas de déshydratation (diarrhée sévère ou vomissements), ou lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique et lors du début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Dans les affections aiguës énumérées, le traitement par la metformine doit être temporairement arrêté.

D'autres facteurs de risque associés doivent être pris en compte pour éviter une acidose lactique, tels qu'un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé, une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie (telle qu'une insuffisance cardiaque décompensée, un infarctus aigu du myocarde) (voir rubrique 4.3).

Le risque d'acidose lactique doit être envisagé en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires, des troubles digestifs comme des douleurs abdominales et une asthénie sévère. Les patients doivent être informés de signaler immédiatement ces signes à leur médecin s'ils surviennent, notamment s'ils avaient auparavant une bonne tolérance à EFLOZIN M. EFLOZIN M doit être arrêté, au moins temporairement, jusqu'à ce que la situation soit clarifiée. La réintroduction d'EFLOZIN M devra alors être discutée en tenant compte du rapport bénéfice/risque au niveau individuel ainsi que de la fonction rénale.

Diagnostic

L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivies d'un coma. Les résultats de laboratoire de diagnostic sont une diminution du pH sanguin, des taux plasmatiques de lactate supérieurs à 5 mmol/l et une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate. En cas d'acidose lactique, le patient doit être hospitalisé immédiatement (voir rubrique 4.9).

Les médecins doivent alerter les patients sur le risque et sur les symptômes de l'acidose lactique.

Insuffisance rénale

En raison du mécanisme d'action, une diminution de la fonction rénale entraînera une efficacité réduite de l'empagliflozine. La metformine est excrétée par les reins. Par conséquent, les taux de créatinine sérique doivent être déterminés avant de commencer le traitement et régulièrement par la suite :

- au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients présentant des taux de créatinine sérique à la limite supérieure de la normale et chez les sujets âgés

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



La diminution de la fonction rénale chez les patients âgés est fréquente et asymptomatique. Une prudence particulière doit être exercée dans les situations où la fonction rénale peut être altérée, par exemple en cas de déshydratation, ou lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique et lors du début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Dans ces cas, il est également recommandé de vérifier la fonction rénale avant de commencer le traitement par EFLOZIN M.

Fonction cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque courent un risque plus élevé d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable, EFLOZIN M peut être utilisé en association avec une surveillance régulière de la fonction cardiaque et rénale. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë et instable, EFLOZIN M est contre-indiqué en raison de la présence de metformine (voir rubrique 4.3).

Lésion hépatique

Des cas de lésions hépatiques ont été rapportés avec l'empagliflozine dans les essais cliniques. Aucune relation causale entre l'empagliflozine et les lésions hépatiques n'a été établie.

Administration de produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors d'études radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. Cela peut induire une accumulation de metformine et augmenter le risque d'acidose lactique. Par conséquent, ce médicament doit être arrêté avant ou au moment du test et ne être réinstauré qu'au moins 48 heures après, et seulement après que la fonction rénale a été réévaluée et ne s'est pas détériorée davantage (voir rubrique 4.5).

Chirurgie

Ce médicament contenant de la metformine, le traitement doit être arrêté 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée d'ordre général, rachidien ou péri-dural. anesthésie . Le traitement ne doit généralement pas être repris plus tôt que 48 heures après l'intervention chirurgicale et seulement après que la fonction rénale a été réévaluée et jugée normale.

Risque d'épuisement du volume

Selon le mode d'action des inhibiteurs du SGLT2, la diurèse osmotique accompagnant la glycosurie thérapeutique peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Par conséquent, des précautions doivent être prises chez les patients pour lesquels une chute de tension artérielle induite par l'empagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement antihypertenseur ayant des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus.

En cas d'affections pouvant entraîner une perte de liquide (par exemple maladie gastro-intestinale), une surveillance attentive de l'état volémique (par exemple examen physique, mesures de la tension artérielle, tests de laboratoire, y compris l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée pour les patients recevant EFLOZIN M. L'interruption temporaire du traitement par EFLOZIN M doit être envisagé jusqu'à ce que la perte de liquide soit corrigée.

Infections des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires signalées comme événement indésirable était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg sur fond de metformine que chez les patients traités par placebo ou par empagliflozine 25 mg sur fond de metformine (voir rubrique 4.8). Des infections compliquées des voies urinaires (par exemple pyélonéphrite ou urosepsie) sont survenues à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine par rapport au placebo. Cependant, une interruption temporaire du traitement doit être envisagée chez les patients présentant des infections compliquées des voies urinaires.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Âgé

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. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration du traitement dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

L'expérience dans les classes I-II de la New York Heart Association (NYHA) est limitée et il n'existe aucune expérience dans les études cliniques avec l'empagliflozine dans les classes III-IV de la NYHA.

Évaluations d'urine en laboratoire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant EFLOZIN M auront un test positif pour le glucose dans leurs urines.

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

La co-administration de doses multiples d'empagliflozine et de metformine ne modifie pas de manière significative la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la metformine chez les sujets sains.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour EFLOZIN M. Les déclarations suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives individuelles.

Empagliflozine

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

Etant donné qu'EFLOZIN M contient de l'empagliflozine, il peut renforcer l'effet diurétique des diurétiques thiazidiques et de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Insuline et sécrétagogues de l'insuline

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, tels que les sulfamides hypoglycémiant, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation en association avec l'empagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur l'empagliflozine

in vitro suggèrent que la principale voie métabolique de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 et UGT2B7. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs d'absorption 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).

La co-administration d'empagliflozine avec du probénécide, un inhibiteur des enzymes UGT et OAT3, a entraîné une augmentation de 26 % des concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine (C_{max}) 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 sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. La co-médication avec des inducteurs connus des enzymes UGT doit être évitée en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité.

Une étude d'interaction avec le gemfibrozil, un inhibiteur *in vitro* des transporteurs OAT3 et OATP1B1/1B3, a montré que l'empagliflozine La C_{max} a augmenté de 15 % et l'ASC de 59 %

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



après la co-administration. Ces changements n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

L'inhibition des transporteurs OATP1B1/1B3 par co-administration avec la rifampicine a entraîné une augmentation de 75 % de la C_{max} et une augmentation de 35 % de l'ASC de l'empagliflozine. Ces changements n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

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.

Des études d'interaction menées chez des volontaires sains suggèrent que la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été influencée par la co-administration avec la metformine, le glimépiride, la pioglitazone, la sitagliptine, la linagliptine, la warfarine, le vérapamil, le ramipril, la simvastatine, le torasémide et l'hydrochlorothiazide.

Effets de l'empagliflozine sur d'autres médicaments

D'après des études *in vitro*, l'empagliflozine n'inhibe, n'inactive ni n'induit les isoformes du CYP450. L'empagliflozine n'inhibe pas l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A8, l'UGT1A9 ou l'UGT2B7. Les interactions médicamenteuses impliquant les principales isoformes du CYP450 et de l'UGT avec l'empagliflozine et les substrats de ces enzymes administrés de manière concomitante sont donc considérées comme peu probables.

L'empagliflozine n'inhibe pas la P-gp aux doses thérapeutiques. Sur la base d'études *in vitro*, il est peu probable que l'empagliflozine provoque des interactions avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp. La co-administration de digoxine, un substrat de la P-gp, avec l'empagliflozine a entraîné une augmentation de 6 % de l'ASC et de 14 % de la C_{max} de la digoxine. Ces changements n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

L'empagliflozine n'inhibe pas les transporteurs d'absorption humains tels que OAT3, OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro* à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes et, par conséquent, les interactions médicamenteuses avec les substrats de ces transporteurs d'absorption sont considérées comme peu probables.

Des études d'interaction menées chez des volontaires sains suggèrent que l'empagliflozine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la metformine, du glimépiride, de la pioglitazone, de la sitagliptine, de la linagliptine, de la simvastatine, de la warfarine, du ramipril, de la digoxine, des diurétiques et des contraceptifs oraux.

Metformine

Combinaisons déconseillées

Il existe un risque accru d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique due au principe actif metformine (voir rubrique 4.4)). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée. Les substances cationiques éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaires rénaux courants.

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors d'études radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, entraînant une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique. Par conséquent, ce médicament doit être arrêté avant ou au moment du test et ne doit être repris que 48 heures après, et seulement après que la fonction rénale a été réévaluée et ne s'est pas davantage détériorée (voir rubrique 4.4).

Association nécessitant des précautions d'emploi

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Les glucocorticoïdes (administrés par voie systémique et locale), les bêta-2-agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque . Le patient doit être informé et une surveillance glycémique plus fréquente doit être réalisée, notamment au début du traitement par ces médicaments. Si nécessaire, la dose de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et à son arrêt.

Insuline et sécrétagogues de l'insuline

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline , tels que les sulfamides hypoglycémiant , peuvent augmenter le risque d' hypoglycémie . Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d' hypoglycémie en cas d'utilisation en association avec la metformine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de ce médicament ou de l'empagliflozine chez la femme enceinte. Les études animales montrent que l'empagliflozine traverse la barrière placentaire en fin de gestation dans une mesure très limitée, mais n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement embryonnaire précoce. Cependant, des études animales ont montré des effets néfastes sur le développement postnatal. Un nombre limité de données suggèrent que l'utilisation de metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque accru de malformations congénitales. Les études animales avec l'association d'empagliflozine et de metformine ou avec la metformine seule ont montré une toxicité sur la reproduction à des doses plus élevées de metformine uniquement (voir rubrique 5.3).

Lorsque la patiente envisage une grossesse et pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète avec ce médicament, mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche que possible de la normale, afin de réduire le risque de malformations du fœtus . associée à des taux de glycémie anormaux.

Allaitement maternel

La metformine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'a été démontré chez les nouveau-nés/nourrissons allaités de 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 l'excrétion de l'empagliflozine et de la metformine dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

La fertilité

Aucune étude sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été réalisée pour ce médicament ou pour l'empagliflozine. Les études animales avec l'empagliflozine et la metformine n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

EFLOZIN M a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'informer les patients de prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines, en particulier lorsqu'EFLOZIN M est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, 7 052 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités dans des études cliniques visant à évaluer la sécurité de l'empagliflozine en complément de la metformine, parmi lesquels 4 740 patients ont été traités par l'empagliflozine en complément de la metformine.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Des essais contrôlés par placebo en double aveugle d'une durée de 18 à 24 semaines d'exposition ont inclus 3 456 patients, dont 1 271 ont été traités par empagliflozine 10 mg en complément de la metformine et 1 259 par empagliflozine 25 mg en complément de la metformine. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques étaient l'hypoglycémie en association avec l'insuline et/ou les sulfamides hypoglycémifiants, les infections des voies urinaires, les infections des voies génitales et l'augmentation de la miction (voir la description des effets indésirables sélectionnés). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans les essais cliniques avec l'empagliflozine en complément de la metformine par rapport aux effets secondaires des composants individuels.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), ou très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe d'organes systémiques	Très commun	Commun	Rare	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Moniliase vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^{1,2} Infection des voies urinaires ^{1,2}			
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (en cas d'utilisation avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline) ¹			Acidocétose diabétique ^{a,b}	Acidose lactique ³ Carence en vitamine B12 ^{3,4}
<i>Troubles du système nerveux</i>		Trouble du goût ³			
<i>Troubles vasculaires</i>			Épuisement du volume ^{1,2}		
<i>Problèmes gastro-intestinaux</i>	Symptômes gastro-intestinaux ^{3,5}				
<i>Troubles hépatobiliaires</i>					Anomalies des tests de

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



					la fonction hépatique ³ Hépatite ³
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit (généralisé)			Érythème ³ Urticaire ³
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>		Augmentation de la miction ^{1,2}	Dysurie ²		
<i>Enquêtes</i>			Augmentation de la créatinine sanguine/diminution du débit de filtration glomérulaire ¹		

¹ Voir les sous-sections ci-dessous pour plus d'informations

² Effets indésirables identifiés de l'empagliflozine en monothérapie

³ Effets indésirables identifiés de la metformine en monothérapie

⁴ Un traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12, qui peut très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (par exemple, une anémie mégaloblastique).

⁵ Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.

^a Dérivé de l'expérience post-commercialisation

^b Voir rubrique 4.4

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond utilisé dans les études respectives.

Hypoglycémie globale

La fréquence des patients présentant des événements hypoglycémiques était similaire pour l'empagliflozine et le placebo en complément de la metformine, et pour l'association de l'empagliflozine avec la metformine chez les patients naïfs de traitement par rapport à ceux traités par l'empagliflozine et la metformine en tant que composants individuels. Une fréquence accrue a été observée lorsque l'empagliflozine était administrée en complément de la metformine et d'une sulfonurée (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 % et placebo : 8,4 %) ou en complément de la metformine et de l'insuline (empagliflozine 10 mg) : 31,3%, empagliflozine 25 mg : 36,2% et placebo : 34,7%).

Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)

La fréquence des patients présentant des événements hypoglycémiques majeurs était faible (<1 %) et similaire pour l'empagliflozine et le placebo en association à la metformine, ainsi que pour l'association empagliflozine et metformine chez les patients naïfs de traitement par rapport à ceux traités par empagliflozine et metformine en association avec la metformine. composants individuels. Des événements hypoglycémiques majeurs sont survenus chez 0,5 %, 0 % et 0,5 % des patients traités par empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg et placebo lorsqu'ils étaient

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



ajoutés à la metformine et à l'insuline, respectivement. Aucun patient n'a présenté d'événement hypoglycémique majeur sous l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant .

Infection urinaire

La fréquence globale des événements indésirables liés aux infections des voies urinaires était plus élevée chez les patients traités par metformine qui recevaient 10 mg d'empagliflozine (8,8 %) par rapport à l'empagliflozine 25 mg (6,6 %) ou au placebo (7,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment avec l'empagliflozine chez les patients ayant des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité des infections des voies urinaires (c'est-à-dire légères/modérées/sévères) était similaire à celle du placebo. Des événements d'infection des voies urinaires ont été rapportés plus fréquemment avec l'empagliflozine 10 mg par rapport au placebo chez les patientes, mais pas avec l'empagliflozine 25 mg. Les fréquences des infections des voies urinaires étaient faibles chez les patients de sexe masculin et étaient équilibrées entre les groupes de traitement.

Moniliasse vaginale , vulvovaginite , balanite et autres infections génitales

Des moniliasés vaginales , des vulvovaginites , des balanites et d'autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patientes traitées par la metformine qui ont reçu 10 mg d'empagliflozine (4,0 %) et 25 mg d'empagliflozine (3,9 %) par rapport au placebo (1,3 %), et ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par metformine. empagliflozine par rapport au placebo chez les patientes. La différence de fréquence était moins prononcée chez les patients de sexe masculin. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée, aucune n'était d'intensité grave.

Augmentation de la miction

Comme prévu par le mécanisme d'action, une augmentation de la miction (telle qu'évaluée par la recherche du PT incluant pollakiurie , polyurie, nycturie) a été observée à des fréquences plus élevées chez les patients traités par metformine qui ont reçu 10 mg d'empagliflozine (3,0 %) et 25 mg d'empagliflozine (2,9 %). par rapport au placebo (1,4 %) en complément du traitement par la metformine. L'augmentation de la miction était généralement d'intensité légère ou modérée. La fréquence des nycturies signalées était comparable entre le placebo et l'empagliflozine (<1 %).

Épuisement du volume

La fréquence globale de déplétion volémique (incluant les termes prédéfinis diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie , hypotension orthostatique et syncope) chez les patients traités par metformine et ayant reçu de l'empagliflozine était faible : 0,6 % pour l'empagliflozine. 10 mg, 0,3 % pour l'empagliflozine 25 mg et 0,1 % pour le placebo. L'effet de l'empagliflozine sur l'excrétion urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui pourrait affecter l'état d'hydratation des patients âgés de 75 ans et plus. Chez des patients âgés de ≥ 75 ans, des événements de déplétion volémique ont été rapportés chez un seul patient traité par empagliflozine 25 mg en complément du traitement par metformine.

Augmentation de la créatinine sanguine/diminution du taux de filtration glomérulaire

La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une diminution du débit de filtration glomérulaire était similaire entre l'empagliflozine et le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; diminution du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Les augmentations initiales de la créatinine et les diminutions initiales des taux de filtration glomérulaire estimés chez les patients traités par l'empagliflozine en complément du traitement

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



par la metformine étaient généralement transitoires pendant le traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

4.9 Surdosage

Symptômes

Empagliflozine

Dans des 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 atteints de diabète de type 2 n'ont présenté aucune toxicité. L'empagliflozine a augmenté l'excrétion urinaire de glucose, entraînant une augmentation du volume urinaire. L'augmentation observée du volume urinaire n'est pas dépendante de la dose et n'est pas cliniquement significative. Il n'existe aucune expérience avec des doses supérieures à 800 mg chez l'homme.

Metformine

Aucune hypoglycémie n'a été observée avec des doses de metformine allant jusqu'à 85 g, bien qu'une acidose lactique soit survenue dans de telles circonstances. Un surdosage élevé de metformine ou des risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital.

Thérapie

En cas de surdosage, le traitement doit être instauré 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.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, associations d'hypoglycémifiants oraux, code ATC : A10BD20

Mécanisme d'action

EFLOZIN M associe deux médicaments antihyperglycémifiants aux mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : l'empagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, membre de la classe des biguanides.

Empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif réversible, très puissant (CI₅₀ de 1,3 nmol) et sélectif du SGLT2. L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs de glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est 5 000 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption du glucose dans l'intestin. SGLT2 est fortement exprimé dans le rein, alors que son 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 vers 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 grâce à 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.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'excrétion urinaire de glucose a augmenté immédiatement après la première dose d'empagliflozine et est continue pendant l'intervalle posologique de 24 heures. L'augmentation de l'excrétion urinaire de glucose s'est maintenue à la fin de la période de traitement de 4 semaines, avec une moyenne d'environ 78 g/jour avec 25 mg d'empagliflozine. L'augmentation de l'excrétion urinaire de glucose a entraîné une réduction immédiate des taux de glucose plasmatique chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'empagliflozine améliore les taux de glucose plasmatique à jeun et postprandiaux. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine est indépendant de la fonction des cellules bêta et de la voie de l'insuline, ce qui contribue à un faible risque d'hypoglycémie. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'évaluation du modèle d'homéostasie- β (HOMA- β), a été notée. De plus, l'excrétion urinaire de glucose déclenche une perte de calories, associée à une perte de graisse corporelle et à une réduction du poids corporel. La glycosurie observée avec l'empagliflozine s'accompagne d'une légère diurèse qui peut contribuer à une réduction soutenue et modérée de la pression artérielle.

Metformine

La metformine est un biguanide ayant des effets antihyperglycémiques, abaissant 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 3 mécanismes :

- réduction de la production hépatique de glucose par inhibition de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse,
- dans le muscle, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en 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 (GLUT) connus à ce jour.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Cela a été démontré à 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.

Efficacité et sécurité cliniques

Au total, 4 704 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités dans le cadre de 7 études cliniques en double aveugle, contrôlées par placebo ou par agent actif, d'une durée d'au moins 24 semaines, parmi lesquelles 1 109 patients ont reçu 10 mg d'empagliflozine et 1 863 ont reçu 25 mg d'empagliflozine en complément de thérapie par la metformine. Parmi eux, un total de 530 patients ont reçu de l'empagliflozine en complément de la metformine et de l'insuline, dont 266 patients ont été traités par empagliflozine 10 mg et 264 par empagliflozine 25 mg.

Le traitement par l'empagliflozine en association avec la metformine avec ou sans d'autres médicaments antidiabétiques (pioglitazone, sulfonylurée, inhibiteurs de la DPP-4 et insuline) a conduit à des améliorations cliniquement significatives de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun (FPG), du poids corporel, de la pression artérielle systolique et diastolique. L'administration d'empagliflozine 25 mg a entraîné une proportion plus élevée de patients atteignant l'objectif d'HbA_{1c} de moins de 7 % et un moins grand nombre de patients nécessitant un sauvetage glycémique par rapport à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, des réductions numériquement plus faibles de l'HbA_{1c} ont été observées avec le traitement

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



par l'empagliflozine. Une HbA1c de base plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA1c.

Empagliflozine en complément de la metformine, de la sulfonurée et de la pioglitazone

L'empagliflozine en complément de la metformine, de la metformine et d'un sulfonurée, ou de la pioglitazone et de la metformine, a entraîné des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 2). De plus, cela a entraîné une réduction cliniquement significative de la tension artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Dans l'extension en double aveugle contrôlée par placebo de ces études, la réduction de l'HbA1c, du poids corporel et de la tension artérielle a été maintenue jusqu'à la semaine 76.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité d'études contrôlées par placebo de 24 semaines

Traitement complémentaire à la ^{metformine}			
	Placebo	Empagliflozine	
		10mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Base de référence (moyenne)	7.90	7,94	7,86
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % avec un taux d'HbA1c initial \geq 7 % ²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Poids corporel (kg)			
Base de référence (moyenne)	79.73	81,59	82.21
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,45	-2.08	-2,46
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
PAS (mmHg) ²			
Base de référence (moyenne)	128,6	129,6	130,0
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,4	-4,5	-5.2
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Ajout à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant thérapie ^{un}			

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



	Placebo	Empagliflozine	
		10mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Base de référence (moyenne)	8h15	8.07	8.10
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % avec un taux d'HbA1c initial ≥ 7 % ²	9.3	26.3	32.2
N	225	225	216
Poids corporel (kg)			
Base de référence (moyenne)	76.23	77.08	77.50
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,39	-2.16	-2,39
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
PAS (mmHg) ²			
Base de référence (moyenne)	128,8	128,7	129,3
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-1,4	-4.1	-3,5
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Traitement complémentaire à la pioglitazone + metformine ^b			
	Placebo	Empagliflozine	
		10mg	25 mg
N	124	125	127
HbA1c (%)			
Base de référence (moyenne)	8h15	8.07	8.10
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,11	-0,55	-0,70
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,45* (-0,69, -0,21)	-0,60* (-0,83, -0,36)
N	118	116	123

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % avec un taux d'HbA1c initial ≥ 7 %²	8.5	22.4	28,5
N	124	125	127
Poids corporel (kg)			
Base de référence (moyenne)	79.45	79.44	80,98
Changement par rapport à la ligne de base ¹	0,40	-1,74	-1,59
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-2,14* (-2,93, -1,35)	-2,00* (-2,78, -1,21)
N	124	125	127
PAS (mmHg)^{2,3}			
Base de référence (moyenne)	125,5	126,3	126,3
Changement par rapport à la ligne de base ¹	0,8	-3,5	-3,3
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-4,2** (-6,94, -1,53)	-4,1** (-6,76, -1,37)

^a Ensemble d'analyse complet (FAS) utilisant la dernière observation reportée (LOCF) avant le traitement de secours glycémique

^b Analyse de sous-groupe pour les patients recevant un traitement supplémentaire par metformine (FAS, LOCF)

¹ Moyenne ajustée pour la valeur de base

² Non évalué pour la signification statistique dans le cadre de la procédure de test de confirmation séquentielle

³ LOCF, valeurs après sauvetage antihypertenseur censurées

* valeur p <0,0001

** valeur p <0,01

Empagliflozine en association avec la metformine chez les patients naïfs de médicaments

Une étude factorielle d'une durée de 24 semaines a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine chez les patients naïfs de traitement. Le traitement par l'empagliflozine en association avec la metformine (5 mg et 500 mg ; 5 mg et 1 000 mg ; 12,5 mg et 500 mg, et 12,5 mg et 1 000 mg deux fois par jour) a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c (Tableau 3) et a conduit à une plus grande réductions du FPG (par rapport aux composants individuels) et du poids corporel (par rapport à la metformine).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à 24 semaines comparant l'empagliflozine en association avec la metformine aux composants individuels^a

	Empagliflozine 10 mg ^b			Empagliflozine 25 mg ^b			Metformine ^c	
	+ Rencontré 1000 mg ^c	+ Rencontré 2000 mg ^c	Non renc ontré	+ Rencontré 1000 mg ^c	+ Rencontré 2000 mg ^c	Non renc ontré	1000mg	2000mg
N	169	171	172	170	170	167	171	170

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



HbA1c (%)								
Base de référence (moyenne)	8,68	8h65	8.62	8,84	8,66	8,86	8,69	8h55
Change ment par rapport à la ligne de base ¹	-1,98	-2.07	-1,35	-1,93	-2.08	-1,36	-1,18	-1,75
Compar aison vs empa (IC 95%) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)	-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)				
Compar aison vs rencontr é (IC à 95 %) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)	-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)				

Met = metformine ; empa = empagliflozine

¹ moyenne ajustée à la valeur de base

^a Les analyses ont été effectuées sur l'ensemble d'analyse complet (FAS) en utilisant une approche de cas observés (OC).

^b Administré en deux doses égales par jour lorsqu'il est administré avec la metformine.

^c Administré en deux doses égales par jour

*p≤0,0062 pour l'HbA1c

Empagliflozine, données sur 24 mois, en complément de la metformine par rapport au glimépiride

Dans une étude comparant l'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine 25 mg versus le glimépiride (jusqu'à 4 mg par jour) chez des patients présentant un contrôle glycémique inadéquat sous la metformine seule, le traitement quotidien par l'empagliflozine a entraîné une réduction supérieure de l'HbA1c (Tableau 4) et un effet clinique réduction significative du FPG, par rapport au glimépiride. L'empagliflozine quotidienne a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel, de la pression artérielle systolique et diastolique et une proportion statistiquement significativement plus faible de patients présentant des événements hypoglycémiques par rapport au glimépiride (2,5 % pour l'empagliflozine, 24,2 % pour le glimépiride, p < 0,0001).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à 104 semaines dans une étude contrôlée active comparant l'empagliflozine au glimépiride en complément de la metformine ^a.

	Empagliflozine 25 mg	Glimépiride ^b
N	765	780

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



HbA1c (%)		
Base de référence (moyenne)	7,92	7,92
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,66	-0,55
Différence par rapport au glimépiride ¹ (IC à 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % avec un taux d'HbA1c initial ≥ 7 %²	33,6	30,9
N	765	780
Poids corporel (kg)		
Base de référence (moyenne)	82.52	83.03
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-3.12	1,34
Différence par rapport au glimépiride ¹ (IC à 97,5 %)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
PAS (mmHg)³		
Base de référence (moyenne)	133.4	133,5
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-3.1	2.5
Différence par rapport au glimépiride ¹ (IC à 97,5 %)	-5,6** (-7,0,-4,2)	

^a Ensemble d'analyse complet (FAS) utilisant la dernière observation reportée (LOCF) avant le traitement de secours glycémique

^b Jusqu'à 4 mg de glimépiride

¹ Moyenne ajustée pour la valeur de base

² Non évalué pour la signification statistique dans le cadre de la procédure de test de confirmation séquentielle

³ LOCF, valeurs après sauvetage antihypertenseur censurées

* Valeur p <0,0001 pour la non-infériorité et valeur p = 0,0153 pour la supériorité

** Valeur p <0,0001

Complément à l'insulinothérapie

Empagliflozine en complément d'une insuline quotidienne multiple

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine en complément d'une insuline quotidienne multiple associée à un traitement concomitant par metformine ont été évaluées dans un essai en double aveugle contrôlé par placebo d'une durée de 52 semaines. Au cours des 18 premières semaines et des 12 dernières semaines, la dose d'insuline est restée stable, mais a été ajustée pour atteindre des taux de glucose préprandiaux <100 mg/dl [5,5 mmol/l] et des taux de glucose postprandiaux <140 mg/l . dl [7,8 mmol /l] entre les semaines 19 et 40.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



À la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 5).

À la semaine 52, le traitement par empagliflozine a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA1c et de l'épargne d'insuline par rapport au placebo, ainsi qu'une réduction du poids corporel.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité à 18 et 52 semaines dans une étude contrôlée par placebo portant sur l'empagliflozine en complément de plusieurs doses quotidiennes d'insuline associées à un traitement concomitant par metformine.

	Placebo	empagliflozine	
		10mg	25 mg
N	135	128	137
HbA1c (%) à la semaine 18^a			
Base de référence (moyenne)	8.29	8.42	8.29
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,58	-0,99	-1.03
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,41* (-0,61, -0,21)	-0,45* (-0,65, -0,25)
N	86	84	87
HbA1c (%) à la semaine 52^b			
Base de référence (moyenne)	8.26	8.43	8.38
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,86	-1,23	-1,31
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,37** (-0,67, -0,08)	-0,45* (-0,74, -0,16)
N	84	84	87
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c <7 % avec un taux d'HbA1c initial ≥7 % à la semaine 52^{b, 2}	27.4	41,7	48.3
N	86	83	86
Dose d'insuline (UI/jour) aux semaines 52b^{, 3}			
Base de référence (moyenne)	91.01	91,77	90.22
Changement par rapport à la ligne de base ¹	12.84	0,22	-2,25
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-12,61** (-21,43, -3,80)	-15,09** (-23,79, -6,40)
N	86	84	87
Poids corporel (kg) à la semaine^{52b}			
Base de référence (moyenne)	97,78	98,86	94,93

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Changement par rapport à la ligne de base ¹	0,42	-2,47	-1,94
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-2,89* (-4,29, -1,49)	-2,37* (-3,75, -0,98)

^a Analyse de sous-groupe pour les patients recevant un traitement supplémentaire par metformine (FAS, LOCF)

^b Analyse de sous-groupe pour les patients recevant un traitement supplémentaire par metformine (PPS-Completers, LOCF)

¹ Moyenne ajustée pour la valeur de base

² non évalué pour la signification statistique dans le cadre de la procédure de test de confirmation séquentielle

³ Semaines 19 à 40 : schéma thérapeutique pour ajuster la dose d'insuline afin d'atteindre les niveaux cibles de glucose prédéfinis (préprandial < 100 mg/dl (5,5 mmol /l), postprandial < 140 mg/dl (7,8 mmol /l)

* valeur $p \leq 0,0005$

** Valeur $p < 0,005$

Empagliflozine en complément de l'insuline basale

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine en complément de l'insuline basale avec un traitement concomitant par metformine ont été évaluées dans un essai en double aveugle contrôlé par placebo d'une durée de 78 semaines. Au cours des 18 premières semaines, la dose d'insuline est restée stable, mais a été ajustée pour atteindre un FPG <110 mg/dl au cours des 60 semaines suivantes.

À la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c. Une plus grande proportion de patients traités par empagliflozine et avec une HbA1c initiale $\geq 7,0\%$ ont atteint une HbA1c cible < 7 % par rapport au placebo (Tableau 6).

À 78 semaines, la diminution de l'HbA1c et l'effet d'épargne d'insuline de l'empagliflozine étaient maintenus. De plus, l'empagliflozine a entraîné une réduction du FPG, du poids corporel et de la tension artérielle.

Tableau 6 Résultats d'efficacité à 18 et 78 semaines dans une étude contrôlée versus placebo sur l'empagliflozine en complément de l'insuline basale avec la metformine ^a

	Placebo	Empagliflozine 10mg	Empagliflozine 25 mg
N	96	107	99
HbA1c (%) à la semaine 18			
Base de référence (moyenne)	8.02	8.21	8h35
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,09	-0,62	-0,72
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,54* (-0,77, -0,30)	-0,63* (-0,88, -0,39)
N	89	105	94
HbA1c (%) à la semaine 78			
Base de référence (moyenne)	8.03	8.24	8.29
Changement par rapport à la ligne de base ¹	-0,08	-0,42	-0,71

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-0,34** (-0,64, -0,05)	-0,63* (-0,93, -0,33)
N	89	105	94
Dose basale d'insuline (UI/jour) à la semaine 78			
Base de référence (moyenne)	49.61	47.25	49.37
Changement par rapport à la ligne de base ¹	4.14	-2.07	-0,28
Différence par rapport au placebo ¹ (IC 97,5 %)		-6,21** (-11,81, -0,61)	-4,42 (-10,18, 1,34)

^a Analyse de sous-groupe de l'ensemble d'analyse complet (FAS) pour les patients sous traitement supplémentaire par metformine - Les finissants utilisant la dernière observation reportée (LOCF) avant le traitement de secours glycémique

¹ moyenne ajustée à la valeur de base

* valeur p < 0,0001

** Valeur p ≤ 0,025

Empagliflozine et linagliptine comme traitement d'appoint à la metformine

Dans un essai en double aveugle chez des patients présentant un contrôle glycémique inadéquat, un traitement de 24 semaines avec les deux doses d' empagliflozine et de linagliptine en complément du traitement par metformine a entraîné des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) de l'HbA1c (changement par rapport à la valeur initiale de -1,08 % pour empagliflozine 10 mg plus linagliptine 5 mg, -1,19 % pour empagliflozine 25 mg plus linagliptine 5 mg, -0,70 % pour linagliptine 5 mg). Par rapport à la linagliptine 5 mg, les deux doses d' empagliflozine et de linagliptine 5 mg ont entraîné des réductions statistiquement significatives de la glycémie à jeun et de la tension artérielle. Les deux doses ont entraîné des réductions statistiquement significatives similaires du poids corporel, exprimées en kg et en pourcentage de variation. Une plus grande proportion de patients présentant une HbA1c initiale ≥ 7,0 % et traités par empagliflozine plus linagliptine ont atteint un taux d'HbA1c cible < 7 % par rapport au traitement par linagliptine 5 mg. Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c ont été maintenues pendant 52 semaines.

Empagliflozine deux fois par jour versus une fois par jour en complément du traitement par metformine

L'efficacité et l'innocuité de l'empagliflozine deux fois par jour versus une fois par jour (dose quotidienne de 10 mg et 25 mg) en traitement d'appoint chez les patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine en monothérapie ont été évaluées dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo d'une durée de 16 semaines. . Tous les traitements par empagliflozine ont entraîné des réductions significatives de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales (moyenne totale de 7,8 %) après 16 semaines de traitement par rapport au placebo. Les schémas posologiques d'empagliflozine deux fois par jour sur fond de metformine ont entraîné des réductions comparables de l'HbA1c par rapport aux schémas posologiques unquotidiens, avec une différence de traitement dans les réductions de l'HbA1c entre l'inclusion et la semaine 16 de -0,02 % (IC à 95 % -0,16, 0,13) pour l'empagliflozine 5 mg. deux fois par jour contre 10 mg une fois par jour, et -0,11 % (IC à 95 % -0,26 ; 0,03) pour l'empagliflozine 12,5 mg deux fois par jour contre 25 mg une fois par jour.

Sécurité cardiovasculaire

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Dans une méta-analyse prospective et prédéfinie d'événements cardiovasculaires évalués de manière indépendante provenant de 12 études cliniques de phase 2 et 3 portant sur 10 036 patients atteints de diabète de type 2, l'empagliflozine n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire.

Glycémie post-prandiale 2 heures

Le traitement par l'empagliflozine en complément de la metformine ou de la metformine plus sulfonilurée a entraîné une amélioration cliniquement significative de la glycémie post-prandiale 2 heures (test de tolérance aux repas) à 24 semaines (en complément de la metformine, placebo : +5,9 mg/dl, empagliflozine 10 mg : -46,0 mg/dl, empagliflozine 25 mg : -44,6 mg/dl ; en complément de metformine plus sulfamide hypoglycémiant, placebo : -2,3 mg/dl, empagliflozine 10 mg : -35,7 mg/dl, empagliflozine 25 mg : -36,6 mg/dl).

Patients avec une HbA1c initiale $\geq 9\%$

Dans une analyse prédéfinie de sujets présentant une HbA1c initiale $\geq 9,0\%$, un traitement par empagliflozine 10 mg ou 25 mg en complément de la metformine a entraîné des réductions statistiquement significatives de l'HbA1c à la semaine 24 (variation moyenne ajustée par rapport à l'inclusion de -1,49 % pour empagliflozine 25 mg, -1,40 % pour l'empagliflozine 10 mg et -0,44 % pour le placebo).

Poids

Dans une analyse groupée prédéfinie de 4 études contrôlées par placebo, le traitement par empagliflozine (68 % de tous les patients étaient sous metformine) a entraîné une réduction du poids corporel par rapport au placebo à la semaine 24 (-2,04 kg pour l'empagliflozine 10 mg, -2,26 kg pour l'empagliflozine 25 mg et -0,24 kg pour le placebo) qui a été maintenue jusqu'à la semaine 52 (-1,96 kg pour l'empagliflozine 10 mg, -2,25 kg pour l'empagliflozine 25 mg et -0,16 kg pour le placebo).

Pression artérielle

L'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine ont été évaluées dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle sous différents antidiabétiques et jusqu'à 2 traitements antihypertenseurs. Le traitement par empagliflozine une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne sur 24 heures, telle que déterminée par la surveillance ambulatoire de la pression artérielle (Tableau 7). Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction de la PAS et de la PAD en position assise.

Tableau 7 Résultats d'efficacité à 12 semaines dans une étude contrôlée versus placebo sur l'empagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 2 et de tension artérielle ^{non} contrôlée

	Placebo	empagliflozine	
		10mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) à la semaine 12 ¹			
Base de référence (moyenne)	7.90	7,87	7,92
Changement par rapport à la référence ²	0,03	-0,59	-0,62

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %) ²		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
PAS sur 24 heures à la semaine 12 ³			
Base de référence (moyenne)	131,72	131.34	131.18
Changement par rapport à la référence ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Différence par rapport au placebo ⁴ (IC à 95 %)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
PAD sur 24 heures à la semaine 12 ³			
Base de référence (moyenne)	75.16	75.13	74,64
Changement par rapport à la référence ⁵	0,32	-1.04	-1,40
Différence par rapport au placebo ⁵ (IC à 95 %)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^{un} ensemble d'analyse complet (FAS)

¹ LOCF, valeurs après prise d'un traitement de secours antidiabétique censuré

² Moyenne ajustée en fonction de l'HbA1c initiale, du DFGe initial, de la région géographique et du nombre de médicaments antihypertenseurs

³ LOCF, valeurs après prise d'un traitement de secours antidiabétique ou changement de traitement de secours antihypertenseur censurées

⁴ Moyenne ajustée en fonction de la PAS initiale, de l'HbA1c initiale, du DFGe initial, de la région géographique et du nombre de médicaments antihypertenseurs

⁵ Moyenne ajustée en fonction de la PAD initiale, de l'HbA1c initiale, du DFGe initial, de la région géographique et du nombre de médicaments antihypertenseurs

* valeur p <0,0001

** Valeur p <0,001

Dans une analyse groupée prédéfinie de 4 études contrôlées par placebo, le traitement par l'empagliflozine (68 % de tous les patients étaient sous metformine) a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique (empagliflozine 10 mg : -3,9 mmHg, empagliflozine 25 mg : - 4,3 mmHg) par rapport au placebo (-0,5 mmHg) et la pression artérielle diastolique (empagliflozine 10 mg : -1,8 mmHg, empagliflozine 25 mg : -2,0 mmHg) par rapport au placebo (-0,5 mmHg), à la semaine 24, qui ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par metformine après échec du régime seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements/1 000 années-patients) *versus* régime seul (43,3 événements/1 000 années-patients), p=0,0023, et *versus* l'association sulfamide hypoglycémiant et groupes d'insuline en monothérapie (40,1 événements/1 000 années-patients), p = 0,0034,
- une réduction significative du risque absolu de toute mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements/1 000 années-patients, régime seul 12,7 événements/1 000 années-patients, p=0,017,
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements/1 000 années-patients *versus* régime seul 20,6 événements/1 000 années-patients, (p=0,011), et

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



versus les groupes sulfamide hypoglycémiant et insuline en monothérapie 18,9 événements/1 000 années-patients (p=0,021),

• une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements/1 000 années-patients, régime seul 18 événements/1 000 années-patients, (p=0,01).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a dispensé l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec EFLOZIN M dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

EFLOZINE marie

Les résultats d'études de bioéquivalence chez des sujets sains ont démontré qu'EFLOZIN M (empagliflozine/chlorhydrate de metformine) à 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1 000 mg est bioéquivalent à la co-administration de doses correspondantes d'empagliflozine et de metformine sous forme de comprimés individuels.

L'administration d'empagliflozine/metformine 12,5 mg/1 000 mg dans des conditions d'alimentation a entraîné une diminution de 9 % de l'ASC et une diminution de 28 % de la C_{max} pour l'empagliflozine, par rapport à des conditions à jeun. Pour la metformine, l'ASC a diminué de 12 % et la C_{max} a diminué de 26 % par rapport aux conditions à jeun. L'effet observé des aliments sur l'empagliflozine et la metformine n'est pas considéré comme cliniquement pertinent. Cependant, comme il est recommandé d'administrer la metformine avec les repas, il est également proposé d'administrer EFLOZIN M avec de la nourriture.

Les déclarations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques de chaque substance active d'EFLOZIN M.

Empagliflozine

Absorption

La pharmacocinétique de 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, les concentrations plasmatiques maximales se produisant 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 1 870 nmol.h et 259 nmol /l avec l'empagliflozine 10 mg et de 4 740 nmol.h et 687 nmol /l avec l'empagliflozine 25 mg une fois par jour. L'exposition systémique à l'empagliflozine a augmenté de manière proportionnelle à la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine en dose unique et à l'état d'équilibre étaient similaires, suggérant une pharmacocinétique linéaire en fonction du temps. Il n'y avait aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de l'empagliflozine entre les volontaires sains et les patients atteints de diabète de type 2.

La pharmacocinétique de 5 mg d'empagliflozine deux fois par jour et de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets sains. L'exposition globale (ASC_{ss}) à l'empagliflozine sur une période de 24 heures avec l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour était similaire à celle avec l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour. Comme prévu, l'administration de 5 mg d'empagliflozine deux fois par jour par rapport à l'empagliflozine de 10 mg une fois par jour a entraîné une C_{max} plus faible et des concentrations plasmatiques minimales d'empagliflozine plus élevées (C_{min}).

L'administration d'empagliflozine 25 mg après la prise d'un repas riche en graisses et en calories a entraîné une exposition légèrement inférieure ; L'ASC a diminué d'environ 16 % et la C_{max}

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



d'environ 37 % par rapport à l'état à jeun. L'effet observé des aliments sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent et l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans nourriture. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque les comprimés combinés EFLOZIN M (empagliflozine/metformine) ont été administrés avec un repas riche en graisses et en calories.

Distribution

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre a été estimé à 73,8 l sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. Après l'administration d'une solution orale de [14 C]-empagliflozine à des volontaires sains, la répartition des globules rouges était d'environ 37 % et l'association aux protéines plasmatiques était de 86 %.

Biotransformation

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain, tel que défini par au moins 10 % de la matière totale liée au médicament, et les métabolites les plus abondants étaient trois conjugués glucuronide (2-, 3- et 6-O-glucuronide). Des études *in vitro* suggèrent que la principale voie métabolique de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Élimination

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-sujets et résiduelles pour 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 l'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 dans l'urine (54 %). La majorité de la radioactivité liée au médicament retrouvée dans les fèces était la substance mère inchangée et environ la moitié de la radioactivité liée au médicament excrétée dans l'urine était la substance mère inchangée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine <30 - <90 ml/min) et les patients atteints d'insuffisance rénale/insuffisance rénale terminale (IRT), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 %, et 48 %, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les taux plasmatiques maximaux d'empagliflozine étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance rénale/IRT par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les taux plasmatiques maximaux d'empagliflozine étaient environ 20 % plus élevés chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou sévère que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une diminution de la clairance de la créatinine, entraînant une augmentation de l'exposition au médicament.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère selon la classification de Child-Pugh, l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 23 %, 47 % et 75 % et la C max d'environ 4 %, 23 % et 48 %, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. Dans cette analyse, l'ASC a été estimée comme étant inférieure de 5,82 %, 10,4 % et 17,3 % chez les sujets ayant un IMC de 30, 35 et 45 kg/m², respectivement, par rapport aux sujets ayant un indice de masse corporelle de 25 kg/m².

Genre

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine.

Course

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, l'ASC a été estimée comme étant 13,5 % plus élevée chez les Asiatiques ayant un indice de masse corporelle de 25 kg/m² que chez les non-Asiatiques ayant un indice de masse corporelle de 25 kg/m².

Âgé

L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de population.

Population pédiatrique

Aucune étude caractérisant la pharmacocinétique de l'empagliflozine chez les patients pédiatriques n'a été réalisée.

Metformine

Absorption

Après une dose orale de metformine, le t_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou 850 mg est d'environ 50 à 60 % chez les sujets sains. Après une dose orale, la fraction non absorbée récupérée dans les selles 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 recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 microgramme/ml. Dans les essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas dépassé 5 microgrammes/ml, même aux doses maximales.

La nourriture diminue l'ampleur et retarde légèrement l'absorption de la metformine. Après l'administration d'une dose de 850 mg de chlorhydrate de metformine, une concentration plasmatique maximale inférieure de 40 %, une diminution de 25 % de l'ASC et une prolongation de 35 minutes du temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale ont été observées. La pertinence clinique de ces diminutions est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se répartit dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment de distribution secondaire. Le volume moyen de distribution (V_d) 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

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



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 diminue proportionnellement à celle de la créatinine et la demi-vie d'élimination est donc prolongée, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de metformine.

Populations particulières

Population pédiatrique

Étude à dose unique : après des doses uniques de chlorhydrate de metformine 500 mg, les patients pédiatriques ont présenté un profil pharmacocinétique similaire à celui observé chez les adultes en bonne santé.

Étude à doses multiples : après des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours chez des patients pédiatriques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (ASC_{0-t}) étaient respectivement inférieures d'environ 33 % et 40 % par rapport aux patients diabétiques. adultes ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme la dose est titrée individuellement en fonction du contrôle glycémique, cela a une pertinence clinique limitée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Empagliflozine et metformine

Des études de toxicité générale chez le rat d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec l'association d'empagliflozine et de metformine et n'ont révélé aucun organe cible supplémentaire par rapport à l'empagliflozine ou à la metformine seules. Certaines réponses ont été augmentées par le traitement combiné, comme les effets sur la physiologie rénale, l'équilibre électrolytique et l'état acido-basique. Cependant, seule l'hypochlorémie a été considérée comme indésirable à des expositions d'environ 9 et 3 fois l'exposition clinique à l'ASC de la dose maximale recommandée d'empagliflozine et de metformine, respectivement.

Une étude sur le développement embryofœtal chez des rats gravides n'a pas indiqué d'effet tératogène attribué à la co-administration d'empagliflozine et de metformine à des expositions d'environ 14 fois l'exposition clinique à l'ASC de l'empagliflozine associée à la dose la plus élevée, et 4 fois l'exposition clinique à l'ASC. de metformine associée à la dose de 2000 mg.

Empagliflozine

Les données non cliniques basées sur les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de fertilité et de développement embryonnaire précoce ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicité à long terme chez les rongeurs et les chiens, des signes de toxicité ont été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois la dose clinique d'empagliflozine. La plupart des toxicités correspondaient à une pharmacologie secondaire liée à une perte de glucose urinaire et à des déséquilibres électrolytiques, notamment une diminution du poids corporel et de la graisse corporelle, une augmentation de la consommation alimentaire, de la diarrhée, une déshydratation, une diminution de la glycémie et une augmentation d'autres paramètres sériques reflétant une augmentation du métabolisme protéique et de la gluconéogenèse, des modifications urinaires. telles que la polyurie et la glycosurie, et des changements microscopiques, notamment une minéralisation des reins et de certains tissus mous et vasculaires. Les preuves microscopiques des effets d'une pharmacologie exagérée sur les reins observés chez certaines espèces comprenaient une dilatation tubulaire et une minéralisation tubulaire et pelvienne à environ 4 fois l'exposition clinique à l'ASC de l'empagliflozine associée à la dose de 25 mg.

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



L'empagliflozine n'est pas génotoxique.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans, l'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les rats femelles jusqu'à la dose la plus élevée de 700 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 72 fois l'exposition clinique maximale de l'ASC à l'empagliflozine. Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique liées au traitement ont été observées à la dose la plus élevée, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 26 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine . Des tumeurs des cellules interstitielles dans les testicules ont été observées avec une incidence plus élevée chez les rats à la dose de 300 mg/kg/jour et plus, mais pas à la dose de 100 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 18 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Les deux tumeurs sont courantes chez le rat et il est peu probable qu'elles soient pertinentes pour l'homme.

L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez les souris femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 62 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. L'empagliflozine a induit des tumeurs rénales chez les souris mâles à la dose de 1 000 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 11 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Le mode d'action de ces tumeurs dépend de la prédisposition naturelle de la souris mâle à la pathologie rénale et d'une voie métabolique qui ne reflète pas celle des humains. Les tumeurs rénales des souris mâles ne sont pas considérées comme pertinentes pour les humains.

À des expositions suffisamment supérieures à l'exposition chez l'homme après des doses thérapeutiques, l'empagliflozine n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. L'empagliflozine administrée pendant la période d'organogenèse n'était pas tératogène. Uniquement à des doses toxiques pour la mère, l'empagliflozine a également provoqué une courbure des os des membres chez le rat et une augmentation des pertes embryonnaires chez le lapin.

Dans les études de toxicité pré et postnatales chez le rat, une réduction du gain de poids de la progéniture a été observée à des expositions maternelles environ 4 fois supérieures à l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Aucun effet de ce type n'a été observé avec une exposition systémique égale à l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. La pertinence de cette découverte pour les humains n'est pas claire.

Dans une étude de toxicité juvénile chez le rat, lorsque l'empagliflozine a été administrée du 21^e jour postnatal au 90^e jour postnatal, une dilatation non indésirable des tubules rénaux et pelviens minime à légère chez les rats juvéniles n'a été observée qu'à la dose de 100 mg/kg/jour, ce qui se rapproche de 11 fois la dose clinique maximale de 25 mg. Ces résultats étaient absents après une période de récupération sans médicament de 13 semaines.

Metformine

Les données précliniques de la metformine ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène ou de toxicité pour la reproduction. À des doses de 500 mg/kg/jour administrées à des rats Wistar Hannover, associées à 7 fois la dose humaine maximale recommandée (MRHD) de metformine, une tératogénicité de la metformine a été observée, principalement évidente par une augmentation du nombre de malformations squelettiques.

6. Caractéristiques pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

SCILIFE PHARMA PRIVATE LIMITED

Page 84 of 1326

EFLOZIN-M 12.5/1000 MG TABLET

(Empagliflozin 12.5mg + Metformin HCl 1000mg)



COMPRIMÉ EFLOZIN-M 5/1000 MG : Amidon de maïs, Copovidone , Aerosil 200Stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, Dioxyde de titane, Talc, Eau purifiée

COMPRIMÉ EFLOZIN-M 12,5/500 MG : Amidon de maïs, Copovidone , Aerosil 200Stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, Dioxyde de titane, Talc, Eau purifiée rouge d'oxyde de fer.

COMPRIMÉ EFLOZIN-M 12,5/1000 MG : Amidon de maïs, Copovidone , Aerosil 200, stéarate de magnésium, HPMC 6CPS, PEG 6000, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

3 années.

6.4 Précautions particulières de stockage

Conserver à une température inférieure à 30°C.

Protéger du soleil et de l'humidité

Tenir hors de portée des enfants.

À vendre uniquement sur prescription d'un médecin agréé.

6.5 Nature et contenu du récipient

Selon les exigences du pays importateur.

7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Scilife Pharma (Privé) Limitée

8 Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

COMPRIMÉ EFLOZIN-M 5/1 000 MG - Cour. N° : 009902-EX

COMPRIMÉ EFLOZIN-M 12,5/500 MG - Cour. N° : 007241-EX

COMPRIMÉ EFLOZIN-M 12,5/1 000 MG - Cour. N° : 007242-EX

9 Date de première autorisation

EFLOZINE-M 5/1000 MG COMPRIME – 30/11/2020

EFLOZINE-M 12,5/500 MG COMPRIME - 12/07/2018

EFLOZINE-M 12,5/1000 MG COMPRIME - 12/07/2018