

Xigpa M

Empagliflozin and Metformin Hydrochloride Tablets
Comprimés d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine
Comprimidos de empagliflozina e cloridrato de metformina

Table of Contents

Table of Contents	1
Prescription Information in English	2
Prescription Information in French	12
Prescription Information in Portuguese	23

Xigpa M

Empagliflozin and Metformin Hydrochloride Tablets

5mg/500mg ; 12.5mg/500mg ; 5mg/1000mg ; 12.5mg/1000mg

Xigpa M 5/500

Composition: Each film coated tablet contains:

Empagliflozin	5 mg
Metformin Hydrochloride USP	500 mg
Excipients	q.s.

Xigpa M 12.5/500

Composition: Each film coated tablet contains:

Empagliflozin	12.5 mg
Metformin Hydrochloride USP	500 mg
Excipients	q.s.

Xigpa M 5/1000

Composition: Each film coated tablet contains:

Empagliflozin	5 mg
Metformin Hydrochloride USP	1000 mg
Excipients	q.s.

Xigpa M 12.5/1000

Composition: Each film coated tablet contains:

Empagliflozin	12.5 mg
Metformin Hydrochloride USP	1000 mg
Excipients	q.s.

XIGPA-M tablets contain two oral antihyperglycaemic drugs used in the management of type 2 diabetes: empagliflozin and metformin hydrochloride.

Pharmacodynamics

XIGPA-M combines 2 antihyperglycemic agents with complementary mechanisms of action to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: empagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor, and metformin, a member of the biguanide class.

Empagliflozin

Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) is the predominant transporter responsible for reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. Empagliflozin is an inhibitor of SGLT2. By inhibiting SGLT2, empagliflozin reduces renal reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion.

Metformin

Metformin is an antihyperglycemic agent which improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It is not chemically or pharmacologically related to any other classes of oral antihyperglycemic agents. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Unlike SUs, metformin does not produce hypoglycemia in either patients with type 2 diabetes mellitus or normal subjects and does not cause hyperinsulinemia. With metformin therapy, insulin secretion remains unchanged while fasting insulin levels and day-long plasma insulin response may actually decrease.

Pharmacokinetics

Empagliflozin

Absorption

After oral administration, peak plasma concentrations of empagliflozin reach at 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declines in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol·h/L and 259 nmol/L, respectively, with 10 mg empagliflozin once daily treatment, and 4740 nmol·h/L and 687 nmol/L, respectively, with 25 mg empagliflozin once daily treatment. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose proportional manner in the therapeutic dose range. The single-dose and steady-state pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar, suggesting linear pharmacokinetics with respect to time.

Administration of 25 mg empagliflozin after intake of a high-fat and high-calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} decreased by approximately 37%, compared to fasted condition. The observed effect of food on empagliflozin pharmacokinetics was not considered clinically relevant and empagliflozin may be administered with or without food.

Distribution

The apparent steady-state volume of distribution was estimated to be 73.8 L based on a population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy subjects, the red blood cell partitioning was approximately 36.8% and plasma protein binding was 86.2%.

Metabolism

No major metabolites of empagliflozin were detected in human plasma and the most abundant metabolites were three glucuronide conjugates (2-O-, 3-O-, and 6-O-glucuronide). Systemic exposure of each metabolite was less than 10% of total drug-related material. In addition to the active metabolite, inactive metabolites are formed.

Elimination

The apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 h and apparent oral clearance was 10.6 L/h based on the population pharmacokinetic analysis. Following once-daily dosing, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state, which was consistent with empagliflozin half-life. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy subjects, approximately 95.6% of the drug-related radioactivity was eliminated in feces or urine. The majority of drug-

related radioactivity recovered in feces was unchanged parent drug and approximately half of drug-related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Metformin

Absorption

The absolute bioavailability of a metformin hydrochloride 500-mg tablet given under fasting conditions is approximately 50% to 60%. Studies using single oral doses of metformin hydrochloride tablets 500 mg to 1500 mg, and 850 mg to 2550 mg, indicate that there is a lack of dose proportionality with increasing doses, which is due to decreased absorption rather than an alteration in elimination.

Food decreases the extent of and slightly delays the absorption of metformin, as shown by approximately a 40% lower C_{max} , a 25% lower AUC, and a 35 minute prolongation of time to peak plasma concentration (T_{max}) following administration of a single 850 mg tablet of metformin with food, compared to the same tablet strength administered fasting. The clinical relevance of these decreases is unknown.

Distribution

The apparent volume of distribution of metformin following single oral doses of immediate-release metformin hydrochloride tablets 850 mg averaged 654 ± 358 L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins, in contrast to SUs, which are more than 90% protein bound. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. At usual clinical doses and dosing schedules of metformin tablets, steady-state plasma concentrations of metformin are reached within 24 to 48 hours and are generally <1 mcg/mL. During controlled clinical trials of metformin, maximum metformin plasma levels did not exceed 5 mcg/mL, even at maximum doses.

Metabolism

Metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism nor biliary excretion.

Elimination

Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination. Oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

INDICATIONS AND USAGE

XIGPA-M is a combination of empagliflozin, and metformin hydrochloride immediate-release indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults and pediatric patients aged 10 years and older with type 2 diabetes mellitus.

Empagliflozin, when used as a component of XIGPA-M, is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to reduce the risk of:

- Cardiovascular (CV) death in adults with established CV disease.
- CV death and hospitalization for heart failure in adults with heart failure.

- Sustained decline in eGFR, end-stage kidney disease, CV death, and hospitalization in adults with chronic kidney disease at risk of progression.

Limitations of Use

XIGPA-M is not recommended for patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosage

- In patients with volume depletion not previously treated with empagliflozin, correct this condition before initiating XIGPA-M
- Individualize the starting dose of XIGPA-M based on the patient's current regimen:
 - In patients on metformin hydrochloride, switch to empagliflozin 5 mg with a similar total daily dose of metformin hydrochloride;
 - In patients on empagliflozin, switch to XIGPA-M containing metformin hydrochloride 500 mg with a similar total daily dose of empagliflozin;
 - In patients already treated with empagliflozin and metformin hydrochloride, switch to XIGPA-M containing the same total daily doses of each component.
- Take XIGPA-M twice daily with meals; with gradual dose escalation to reduce the gastrointestinal side effects due to metformin.
- Adjust dosing based on effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of metformin hydrochloride 2000 mg and empagliflozin 25 mg.

Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

- Assess renal function prior to initiation of XIGPA-M and periodically, thereafter.
- XIGPA-M is contraindicated in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m².

Discontinuation for Iodinated Contrast Imaging Procedures

Discontinue XIGPA-M at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 45 and 60 mL/min/1.73 m²; in patients with a history of liver disease, alcoholism or heart failure; or in patients who will be administered intra-arterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure; restart XIGPA-M if renal function is stable.

Missed Dose

Instruct patients to take XIGPA-M only as prescribed. If a dose is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. Advise patients not to double their next dose.

CONTRAINDICATIONS

XIGPA-M is contraindicated in patients with:

- Moderate to severe renal impairment, end stage renal disease, or dialysis.
- Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin.
- History of serious hypersensitivity reaction to empagliflozin or metformin.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Lactic Acidosis

Post marketing cases of metformin-associated lactic acidosis, including fatal cases. These cases had a subtle onset and were accompanied by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, abdominal pain, respiratory distress, or increased somnolence; however, hypothermia, hypotension, and resistant bradyarrhythmias have occurred with severe acidosis. Metformin-associated lactic acidosis was characterized by elevated blood lactate concentrations, anion gap acidosis, and an increased lactate: pyruvate ratio; metformin plasma levels generally >5 mcg/mL. Metformin decreases liver uptake of lactate increasing lactate blood levels which may increase the risk of lactic acidosis, especially in patients at risk.

If metformin-associated lactic acidosis is suspected, general supportive measures should be instituted promptly in a hospital setting, along with immediate discontinuation of XIGPA-M. In XIGPA-M-treated patients with a diagnosis or strong suspicion of lactic acidosis, prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove accumulated metformin. Hemodialysis has often resulted in reversal of symptoms and recovery.

Educate patients and their families about the symptoms of lactic acidosis and if these symptoms occur instruct them to discontinue XIGPA-M and report these symptoms to their healthcare provider.

For each of the known and possible risk factors for metformin-associated lactic acidosis, recommendations to reduce the risk of and manage metformin-associated lactic acidosis are provided below:

Renal Impairment: Metformin-associated lactic acidosis cases primarily occurred in patients with significant renal impairment. The risk of metformin accumulation and metformin-associated lactic acidosis increases with the severity of renal impairment because metformin is substantially excreted by the kidney.

- Before initiating XIGPA-M, obtain an estimated glomerular filtration rate (eGFR).
- XIGPA-M is contraindicated in patients with an eGFR below 45 mL/min/1.73 m².
- Obtain an eGFR at least annually in all patients taking XIGPA-M. In patients at increased risk for the development of renal impairment (e.g., the elderly), renal function should be assessed more frequently.

Drug Interactions: The concomitant use of XIGPA-M with specific drugs may increase the risk of metformin-associated lactic acidosis: those that impair renal function, result in significant hemodynamic change, interfere with acid-base balance or increase metformin accumulation.

Age 65 or Greater: The risk of metformin-associated lactic acidosis increases with the patient's age because elderly patients have a greater likelihood of having hepatic, renal, or cardiac impairment than younger patients. Assess renal function more frequently in elderly patients.

Radiological Studies with Contrast: Administration of intravascular iodinated contrast agents in metformin treated patients has led to an acute decrease in renal function and the occurrence of lactic acidosis. Stop XIGPA-M at the time of, or prior to, an iodinated contrast imaging procedure in patients with an eGFR between 45 and 60 mL/min/1.73 m²; in patients with a history of hepatic impairment, alcoholism, or heart failure; or in patients who will be administered intra-arterial iodinated contrast. Re-evaluate eGFR 48 hours after the imaging procedure, and restart XIGPA-M if renal function is stable.

Surgery and Other Procedures: Withholding of food and fluids during surgical or other procedures may increase the risk for volume depletion, hypotension and renal impairment. XIGPA-M should be temporarily discontinued while patients have restricted food and fluid intake.

Hypoxic States: Metformin-associated lactic acidosis occurred in the setting of acute congestive heart failure. Cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, sepsis, and other conditions associated with hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur, discontinue XIGPA-M.

Excessive Alcohol Intake: Alcohol potentiates the effect of metformin on lactate metabolism and this may increase the risk of metformin-associated lactic acidosis. Warn patients against excessive alcohol intake while receiving XIGPA-M.

Hepatic Impairment: Patients with hepatic impairment have developed cases of metformin-associated lactic acidosis. Therefore, avoid use of XIGPA-M in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

Hypotension

Empagliflozin causes intravascular volume contraction. Symptomatic hypotension may occur after initiating empagliflozin particularly in patients with renal impairment, the elderly, in patients with low systolic blood pressure, and in patients on diuretics. Before initiating XIGPA-M, assess for volume contraction and correct volume status if indicated. Monitor for signs and symptoms of hypotension after initiating therapy and increase monitoring in clinical situations where volume contraction is expected.

Ketoacidosis

Ketoacidosis, a serious life-threatening condition requiring urgent hospitalization in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus receiving sodium glucose co-transporter-2 inhibitors, including empagliflozin. Fatal cases of ketoacidosis reported in patients taking empagliflozin. XIGPA-M is not indicated for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus.

Patients treated with XIGPA-M who present with signs and symptoms consistent with severe metabolic acidosis should be assessed for ketoacidosis regardless of presenting blood glucose levels, as ketoacidosis associated with XIGPA-M may be present even if blood glucose levels are less than 250 mg/dL. If ketoacidosis is suspected, XIGPA-M should be discontinued,

patient should be evaluated, and prompt treatment should be instituted. Treatment of ketoacidosis may require insulin, fluid and carbohydrate replacement.

Before initiating XIGPA-M, consider factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis including pancreatic insulin deficiency from any cause, caloric restriction, and alcohol abuse. Patients treated with XIGPA-M consider monitoring for ketoacidosis and temporarily discontinuing XIGPA-M in clinical situations known to predispose to ketoacidosis.

Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function

Empagliflozin causes intravascular volume contraction and can cause renal impairment. Acute kidney injury, some requiring hospitalization and dialysis, in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin; patients younger than 65 years of age.

Before initiating XIGPA-M, consider factors that may predispose patients to acute kidney injury including hypovolemia, chronic renal insufficiency, congestive heart failure and concomitant medications. Consider temporarily discontinuing XIGPA-M in any setting of reduced oral intake or fluid losses; monitor patients for signs and symptoms of acute kidney injury. If acute kidney injury occurs, discontinue XIGPA-M promptly and institute treatment.

Empagliflozin increases serum creatinine and decreases eGFR. Patients with hypovolemia may be more susceptible to these changes. Renal function abnormalities can occur after initiating XIGPA-M. Renal function should be evaluated prior to initiation of XIGPA-M and monitored periodically thereafter. More frequent renal function monitoring is recommended in patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m². Use of XIGPA-M is contraindicated in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m².

Urosepsis and Pyelonephritis

Serious urinary tract infections including urosepsis and pyelonephritis requiring hospitalization in patients receiving SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. Treatment with SGLT2 inhibitors increases the risk for urinary tract infections.

Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues

Empagliflozin

Insulin and insulin secretagogues are known to cause hypoglycemia. The risk of hypoglycemia is increased when empagliflozin is used in combination with insulin secretagogues or insulin. Therefore, a lower dose of the insulin secretagogue or insulin may be required to reduce the risk of hypoglycemia when used in combination with XIGPA-M.

Metformin

Hypoglycemia does not occur in patients receiving metformin alone under usual circumstances of use, but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with other glucose-lowering agents or ethanol. Elderly, debilitated, or malnourished patients, and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking β -adrenergic blocking drugs. Monitor for a need to lower the dose of XIGPA-M to minimize the risk of hypoglycemia in these patients.

Genital Mycotic Infections

Empagliflozin increases the risk for genital mycotic infections. Patients with a history of chronic or recurrent genital mycotic infections were more likely to develop mycotic genital infections. Monitor and treat as appropriate.

Vitamin B₁₂ Levels

Decrease to subnormal levels of previously normal serum vitamin B₁₂ levels, without clinical manifestations, was observed in metformin-treated patients. Such decrease, possibly due to interference with B₁₂ absorption from the B₁₂-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia or neurologic manifestations due to the short duration of the clinical trials. This risk may be more relevant to patients receiving long-term treatment with metformin, and adverse hematologic and neurologic reactions have been reported post marketing. The decrease in vitamin B₁₂ levels appears to be rapidly reversible with discontinuation of metformin or vitamin B₁₂ supplementation.

Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on XIGPA-M and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed. Certain individuals appear to be predisposed to developing subnormal vitamin B₁₂ levels. In these patients, routine serum vitamin B₁₂ measurement at 2- to 3-year intervals may be useful.

Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

Increases in LDL-C can occur with empagliflozin. Monitor and treat as appropriate.

DRUG INTERACTIONS

Drug Interactions with Empagliflozin Diuretics

Co administration of empagliflozin with diuretics resulted in increased urine volume and frequency of voids, which might enhance the potential for volume depletion.

Insulin or Insulin Secretagogues

Co administration of empagliflozin with insulin or insulin secretagogues increases the risk for hypoglycemia.

Positive Urine Glucose Test

Monitoring glycemic control with urine glucose tests is not recommended in patients taking SGLT2 inhibitors as SGLT2 inhibitors increase urinary glucose excretion and will lead to positive urine glucose tests.

Interference with 1, 5-anhydroglucitol (1,5-AG) Assay

Monitoring glycemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycemic control in patients taking SGLT2 inhibitors.

Drug Interactions with Metformin Hydrochloride

Drugs that Reduce Metformin Clearance

Concomitant use of drugs that interfere with common renal tubular transport systems involved in the renal elimination of metformin could increase systemic exposure to metformin and may increase the risk for lactic acidosis.

Carbonic Anhydrase Inhibitors

Topiramate or other carbonic anhydrase inhibitors frequently causes a decrease in serum bicarbonate and induce non-anion gap, hyperchloremic metabolic acidosis. Concomitant use

of these drugs with XIGPA-M may increase the risk of lactic acidosis. Consider more frequent monitoring of these patients.

Drugs Affecting Glycemic Control

Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving XIGPA-M, the patient should be closely observed to maintain adequate glycemic control. When such drugs are withdrawn from a patient receiving XIGPA-M, the patient should be observed closely for hypoglycemia.

Alcohol

Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Warn patients against excessive alcohol intake while receiving XIGPA M.

Undesirable effect

Lactic Acidosis, Hypotension, Ketoacidosis, Urosepsis and Pyelonephritis, Acute Kidney Injury and Impairment in Renal Function Hypoglycemia with Concomitant Use with Insulin and Insulin Secretagogues, Genital Mycotic Infections, Vitamin B12 Deficiency, Increased Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)

Special Population

Pregnancy

XIGPA-M or empagliflozin in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. With metformin use during pregnancy have not reported a clear association with metformin and major birth defect or miscarriage risk. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy.

Lactation

Advise women that use of XIGPA-M is not recommended while breastfeeding.

Females and Males of Reproductive Potential

Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with metformin may result in ovulation in some anovulatory women.

OVERDOSAGE

An overdose with XIGPA-M, contact the Poison Control Center or a medical toxicologist for additional overdose management recommendations. Employ the usual supportive measures as dictated by the patient's clinical status. Removal of empagliflozin by hemodialysis has not been studied. However, metformin is dialyzable with a clearance of up to

170 mL/min under good hemodynamic conditions. Therefore, hemodialysis may be useful partly for removal of accumulated metformin from patients in whom XIGPA-M overdose is suspected.

Metformin hydrochloride

Overdose of metformin hydrochloride has occurred, including ingestion of amounts greater than 50 grams. Hypoglycemia was reported in most of the cases, but no causal association with metformin. Lactic acidosis has been reported in metformin overdose cases.

Storage

Do not store above 25°C.

Keep out of reach of children.

Prescription only medicine.

Date of publication/review: 07/2025.

If you have any questions about this product or would like to report an adverse reaction contact us by phone / email: +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com

Xigpa M

Comprimés d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine 5mg/500mg ; 12,5mg/500mg ; 5mg/1000mg ; 12,5mg/1000mg

Xigpa M 5/500

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient:

Empagliflozine	5 mg
Chlorhydrate de metformine USP	500 mg
Excipients	q.s.p.

Xigpa M 12,5/500

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient:

Empagliflozine	12,5 mg
Chlorhydrate de metformine USP	500 mg
Excipients	q.s.p.

Xigpa M 5/1000

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient:

Empagliflozine	5 mg
Chlorhydrate de metformine USP	1000 mg
Excipients	q.s.p.

Xigpa M 12,5/1000

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient:

Empagliflozine	12,5 mg
Chlorhydrate de metformine USP	1000 mg
Excipients	q.s.p.

Les comprimés XIGPA-M contiennent deux antihyperglycémifiants utilisés dans la prise en charge de diabète de type 2 : l'empagliflozine et le chlorhydrate de metformine.

Pharmacodynamique

XIGPA-M combine deux agents antihyperglycémifiants possédant des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients souffrant de diabète de type 2 : L'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose 2 (SGLT2), et la metformine, un membre de la classe des biguanides.

Empagliflozine

Le co-transporteur de sodium-glucose 2 (SGLT2) est le principal transporteur responsable de la réabsorption du glucose à partir du filtrat glomérulaire dans la circulation. L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT2. En inhibant le SGLT2, l'empagliflozine réduit la réabsorption rénale du glucose filtré et abaisse le seuil rénal pour le glucose, augmentant ainsi l'excrétion du glucose dans l'urine.

Metformine

La metformine est un agent antihyperglycémique qui améliore la tolérance au glucose chez les patients souffrant de diabète sucré de type 2 abaissant à la fois le glucose plasmatique basal et postprandial. Il n'est chimiquement ni pharmacologiquement apparenté à aucune autre classe d'antihyperglycémifiants oraux. La metformine diminue la production de glucose hépatique, diminue l'absorption intestinale de glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption et l'utilisation de glucose périphérique. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie chez les patients souffrant du diabète sucré de type 2 ni chez les sujets en bonne santé et ne provoque pas d'hyperinsulinémie. Lors d'un traitement par metformine, la sécrétion d'insuline demeure inchangée tandis que les taux d'insuline à jeun et la réponse insulinaire plasmatique de toute la journée peuvent en fait diminuer.

Pharmacocinétique

Empagliflozine

Absorption

Après l'administration orale, les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine sont atteintes 1,5 heures après la dose. Par la suite, les concentrations plasmatiques diminuent de manière biphasique avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. Les valeurs plasmatiques moyennes de l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient de 1870 nmol.h/l et 259 nmol/l, respectivement, avec le traitement unique quotidien par empagliflozine à 10 mg et de

4740 nmol.h/l et 687 nmol/l, respectivement, avec le traitement unique quotidien par empagliflozine à 25 mg. L'exposition systémique à l'empagliflozine a augmenté de manière proportionnelle à la dose dans la gamme posologique thérapeutique. Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine à l'état d'équilibre et à dose unique étaient similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps.

L'administration de 25 mg d'empagliflozine 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} d'environ 37% par rapport à la condition à jeun. L'effet observé de la nourriture sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent et l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans nourriture.

Distribution

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 d'empagliflozine marquée au ^{14}C à des sujets en bonne santé, la répartition dans les globules rouges était d'environ 36,8% et la liaison aux protéines plasmatiques était de 86,2%.

Métabolisme

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain et les métabolites les plus abondants étaient trois glycoconjugués (2-O-, 3-O- et 6-O-glucuronide). L'exposition systémique à chaque métabolite était inférieure à 10% de l'ensemble de la matière liée au médicament.

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 h et la clairance orale apparente à

10,6 L/h. Après une administration unique quotidienne, une accumulation allant jusqu'à 22%, par rapport à l'ASC plasmatique, a été observée à l'état d'équilibre, ce qui correspondait à la demi-vie de l'empagliflozine. Après l'administration d'une solution orale d'empagliflozine marquée au ^{14}C à des sujets en bonne santé, environ 95,6% de la radioactivité liée au médicament a été éliminée dans les selles ou l'urine. La majorité de la radioactivité liée au médicament récupérée dans les selles était la molécule mère inchangée et environ la moitié de la radioactivité liée au médicament excrétée dans l'urine était la molécule mère inchangée.

Metformine

Absorption

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de chlorhydrate metformine administré à jeun est d'environ 50% à 60%. Des études utilisant des doses orales uniques de comprimés de chlorhydrate de metformine de 500 mg à 1500 mg, et de 850 mg à 2550 mg, indiquent une absence de proportionnalité des doses avec les doses croissantes, ce qui est attribué à une diminution de l'absorption plutôt qu'à une modification de l'élimination.

La nourriture diminue le degré d'absorption de la metformine et retarde légèrement l'absorption de la metformine, telle que démontrée par une baisse d'environ 40% de la C_{max} , une diminution de 25% de l'ASC et un allongement de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}), après l'administration d'un comprimé unique de 850 mg de metformine avec de la nourriture, comparativement à la même dose administrée à jeun. La signification clinique de ces diminutions est inconnue.

Distribution

Le volume apparent de distribution de metformine après des doses orales uniques de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération immédiate de 850 mg était en moyenne de 654 ± 358 L. La metformine n'est liée que minimalement aux protéines plasmatiques, contrairement aux SU, qui sont liées à plus de 90% aux protéines. La metformine se répartit dans les érythrocytes, très probablement en fonction du temps. Aux doses cliniques et schémas posologiques habituels de comprimés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de metformine sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement < 1 mcg/ml. Au cours des essais cliniques contrôlés avec la metformine, les concentrations plasmatiques maximales de metformine n'ont pas dépassé 5 mcg/ml, même aux doses maximales.

Métabolisme

La metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et ne subit ni métabolisme hépatique ni excrétion biliaire.

Élimination

La clairance rénale est environ 3,5 fois supérieure que la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après une administration par voie orale, environ 90% du médicament absorbé est éliminé par voie rénale dans les premières 24 heures, avec 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 érythrocytaire pourrait être un compartiment de distribution.

INDICATIONS ET UTILISATIONS

XIGPA-M est une combinaison d'empagliflozine et de chlorhydrate de metformine à libération immédiate, indiquée en complément d'un régime et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 10 ans et plus atteints de diabète sucré de type 2.

L'empagliflozine, lorsqu'elle est utilisée comme composant de XIGPA-M, est indiquée chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour réduire le risque de :

- Décès d'origine cardiovasculaire (CV) chez les adultes présentant une maladie CV établie.
- Décès d'origine CV et hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque chez les adultes souffrant d'une insuffisance cardiaque.
- Diminution soutenue du TFGe, insuffisance rénale au stade terminal, décès d'origine CV, et hospitalisation chez les adultes présentant une maladie hépatique chronique et un risque de pression de celle-ci.

Limites d'utilisation

XIGPA-M n'est pas recommandé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée :

- Chez les patients présentant une déplétion volémique et n'ayant pas été préalablement traités par empagliflozine, cette condition doit être corrigée avant d'initier le traitement par XIGPA-M.
- Adapter la dose de départ de XIGPA-M en fonction du schéma thérapeutique actuel du patient :
 - Chez les patients traités par chlorhydrate de metformine, passer à XIGPA-M contenant 5 mg d'empagliflozine avec totale de chlorhydrate de metformine similaire ;
 - Chez les patients traités par empagliflozine, passer à XIGPA M contenant 500 mg de chlorhydrate de metformine avec une dose quotidienne totale d'empagliflozine similaire ;
 - Chez les patients déjà traités par empagliflozine et chlorhydrate de metformine, passer à XIGPA-M contenant les mêmes doses quotidiennes totales de chaque composant.
- Prendre XIGPA-M deux fois par jour avec les repas ; augmenter progressivement la dose afin de réduire les effets gastro intestinaux liés à la metformine.
- Ajuster la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 2000 mg de chlorhydrate de metformine et de 25 mg d'empagliflozine.

Posologie recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale

- Évaluer la fonction rénale avant l'initiation de XIGPA-M, puis de façon périodique par la suite.
- XIGPA-M est contre-indiqué chez les patients présentant un TFG_e inférieur à 45 mL/min/1,73 m².

Arrêt en cas d'examen d'imagerie avec un produit de contraste iodé

Il faut arrêter le traitement par XIGPA-M au moment de l'examen d'imagerie avec un produit de contraste iodé, ou avant celui-ci, chez les patients présentant un TFG_e compris entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² ; chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque ; ou chez les patients qui seront administrés un produit de contraste iodé par voie intra-artérielle. Réévaluer le TFG_e 48 heures après l'examen d'imagerie ; reprendre XIGPA-M si la fonction rénale est stable.

Dose oubliée

Informez les patients de ne prendre XIGPA-M que tel que prescrit. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient. Il faut aviser aux patients de ne pas doubler leur prochaine dose.

CONTRE-INDICATIONS

XIGPA-M est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Insuffisance rénale modérée à sévère, maladie rénale en phase terminale, ou dialyse.
- acidose métabolique aiguë ou chronique, incluant acidocétose diabétique. L'acidocétose diabétique doit être traitée avec de l'insuline.
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à l'empagliflozine ou à la metformine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Acidose lactique**

Cas post-commercialisation d'acidose lactique associée à la metformine, y compris des cas mortels. Ces cas présentaient un début insidieux et étaient accompagnés de symptômes non spécifiques tels que malaise, myalgies, douleurs abdominales, détresse respiratoire ou somnolence accrue ; cependant, une hypothermie, une hypotension et des bradyarythmies résistantes ont eu lieu avec l'acidose sévère. L'acidose lactique associée à la metformine se caractérisait par une élévation des concentrations sanguines de lactate, une acidose à trou anionique et un rapport lactate/pyruvate augmenté ; les concentrations plasmatiques de metformine étaient généralement > 5 mcg/mL. La metformine diminue l'absorption du lactate par le foie, entraînant une augmentation des concentrations sanguines de lactate, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, en particulier chez les patients à risque.

En cas de suspicion d'acidose lactique associée à la metformine, des mesures de soutien générales doivent être rapidement mises en place en milieu hospitalier, accompagnées de l'arrêt immédiat de XIGPA-M. Chez les patients traités par XIGPA-M chez qui un diagnostic ou une forte suspicion d'acidose lactique est posé, une hémodialyse rapide est recommandée.

afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. L'hémodialyse a souvent entraîné une régression des symptômes et une récupération.

Il faut informer les patients et leurs proches des symptômes de l'acidose lactique et, en cas d'apparition de ces symptômes, il faut les aviser d'arrêter XIGPA-M et de reporter immédiatement ces symptômes à leur professionnel de santé.

Pour chacun des facteurs de risque connus et possibles d'acidose lactique associée à la metformine, des recommandations visant à réduire le risque d'acidose lactique associée à la metformine et à la prendre en charge sont fournies ci-dessous :

Insuffisance rénale : Les cas d'acidose lactique associée à la metformine se sont produits principalement chez des patients présentant une insuffisance rénale significative. Le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique associée à la metformine augmente avec la gravité de l'insuffisance rénale, car la metformine est considérablement éliminée par les reins.

- Avant d'initier le traitement par XIGPA-M, il convient d'obtenir un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe).
- XIGPA-M est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 45 ml/min/1,73 m².
- Obtenir un TFGe au moins une fois par an chez tous les patients traités par XIGPA-M. Chez les patients présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale (p.ex., les personnes âgées), la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment.

Interactions médicamenteuses : L'utilisation concomitante de XIGPA-M avec certains médicaments peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine : ceux qui altèrent la fonction rénale, entraînent des changements hémodynamiques significatifs, perturbent l'équilibre acido-basique ou augmentent l'accumulation de metformine.

65 ans ou plus : Le risque d'acidose lactique associée à la metformine augmente avec l'âge du patient, car les patients âgés présentent un risque plus élevé de souffrir d'une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque que les patients plus jeunes. Il faut évaluer la fonction rénale plus fréquemment chez les patients âgés.

Études radiologiques avec produits de contraste : L'administration d'agents de contraste iodés par voie intravasculaire chez des patients traités par metformine a entraîné une diminution aiguë de la fonction rénale et la survenue d'une acidose lactique. Il faut arrêter XIGPA-M au moment de l'examen d'imagerie avec produit de contraste iodé, ou avant celui-ci, chez les patients présentant un TFGe compris entre 45 et 60 ml/min/1,73 m² ; chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque; ou chez les patients qui seront administrés un produit de contraste iodé par voie intra-artérielle. Il faut réévaluer le TFGe 48 heures après l'examen d'imagerie, et ne reprendre XIGPA-M que si la fonction rénale est stable.

Chirurgie et autres procédures : L'interruption de l'alimentation et de l'hydratation pendant une chirurgie ou d'autres procédures peut augmenter le risque de déplétion volémique, d'hypotension et d'insuffisance rénale. XIGPA-M doit être temporairement interrompu chez les patients dont l'apport alimentaire et hydrique est restreint.

États hypoxiques : Une acidose lactique associée à la metformine est survenue dans le contexte d'une insuffisance cardiaque congestive aiguë. Le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde, la septicémie, et d'autres conditions associées à une hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent également provoquer une azotémie prérénale. Lorsque de tels événements se produisent, interrompre XIGPA-M.

Consommation excessive d'alcool : L'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine. Il faut avertir les patients contre une consommation excessive d'alcool pendant le traitement par XIGPA-M.

Insuffisance hépatique : Des patients présentant une insuffisance hépatique ont développé une acidose lactique associée à la metformine. Par conséquent, il faut éviter l'utilisation de XIGPA-M chez les patients présentant des signes cliniques ou de laboratoire de maladie hépatique.

Hypotension

L'empagliflozine provoque une contraction du volume intravasculaire. Une hypotension symptomatique peut se produire après l'initiation du traitement par empagliflozine, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale, les personnes âgées, les patients présentant une pression artérielle systolique basse, ainsi que chez ceux sous diurétiques. Avant d'initier le traitement par XIGPA-M, il faut évaluer la contraction volémique et corriger le statut volémique si nécessaire. Il faut surveiller les patients pour les signes et symptômes d'hypotension après l'initiation du traitement, et renforcer la surveillance dans les situations cliniques où une contraction volémique est attendue.

Acidocétose

Acidocétose, une condition grave potentiellement mortelle nécessitant une hospitalisation urgente chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 et de type 2 recevant des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose 2, notamment l'empagliflozine. Des cas mortels d'acidocétose ont été rapportés chez des patients prenant de l'empagliflozine. XIGPA-M n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète sucré de type 1.

Les patients traités par XIGPA-M qui présentent des signes et des symptômes concordant avec une acidose métabolique sévère doivent être évalués pour une acidocétose indépendamment de la glycémie, car l'acidocétose associée à XIGPA-M peut être présente même si la glycémie est inférieure à 250 mg/dl. En cas de suspicion d'acidocétose, le traitement par XIGPA-M doit être interrompu, le patient doit être évalué et un traitement rapide doit être instauré. Le traitement de l'acidocétose peut nécessiter un remplacement de l'insuline, des liquides et des glucides.

Avant d'initier le traitement par XIGPA-M, il faut prendre en compte les facteurs dans les antécédents du patient qui peuvent prédisposer à l'acidocétose, y compris la déficience en insuline pancréatique quelle qu'en soit la cause, la restriction calorique et l'abus d'alcool. Chez les patients traités par XIGPA-M, il faut envisager une surveillance pour une acidocétose et une interruption temporaire de XIGPA-M dans les situations cliniques connues pour prédisposer à l'acidocétose.

Lésion rénale aiguë et altération de la fonction rénale

L'empagliflozine provoque une contraction du volume intravasculaire et peut provoquer une insuffisance rénale. Lésions rénales aiguës, dont certaines ont nécessité une hospitalisation et une dialyse, chez des patients recevant des inhibiteurs du SGLT2, notamment l'empagliflozine ; patients âgés de moins de 65 ans.

Avant d'initier le traitement par XIGPA-M, il faut tenir compte des facteurs qui peuvent prédisposer les patients à des lésions rénales aiguës, y compris l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et les médicaments concomitants. Il faut envisager une interruption temporaire de XIGPA-M en cas de réduction de l'apport oral ou de pertes liquidiennes et surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes d'une lésion rénale aiguë. En cas de lésion rénale aiguë, interrompre immédiatement la prise de XIGPA-M et instaurer un traitement.

L'empagliflozine augmente la créatinine sérique et diminue le TFG_e. Les patients présentant une hypovolémie peuvent être plus sensibles à ces changements. Des anomalies de la fonction rénale peuvent se produire après l'initiation du traitement par XIGPA-M. La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par XIGPA-M, puis surveillée régulièrement par la suite. Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant un TFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m². L'utilisation XIGPA-M est contre-indiquée chez les patients présentant un TFG_e inférieur à 45 mL/min/1,73 m².

Urosepticémie et pyélonéphrite

Infections des voies urinaires graves, incluant urosepticémie et pyélonéphrite nécessitant une hospitalisation chez des patients recevant des inhibiteurs du SGLT2, notamment l'empagliflozine. Le traitement par des inhibiteurs du SGLT2 augmente le risque d'infections des voies urinaires.

Hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante d'insuline et de sécrétagogues d'insuline

Empagliflozine

Il est connu que l'insuline et les sécrétagogues d'insuline provoquent l'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie est accru lorsque l'empagliflozine est utilisée en combinaison avec un sécrétagogue de l'insuline ou de l'insuline. Par conséquent, une dose plus faible du sécrétagogue d'insuline ou de l'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie lors d'une administration en combinaison avec XIGPA-M.

Metformine

L'hypoglycémie ne se produit pas chez les patients recevant de la metformine seule dans les circonstances habituelles d'utilisation, mais peut se produire lorsque l'apport calorique est insuffisant, lorsque l'exercice intense n'est pas compensé par un supplément calorique, ou lors de l'utilisation concomitante d'autres agents hypoglycémisants ou de l'éthanol. Les patients âgés, affaiblis ou mal nourris et ceux souffrant d'insuffisance surrénale ou hypophysaire ou d'intoxication à l'alcool sont particulièrement sensibles aux effets hypoglycémiques. Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et chez les personnes prenant des β -bloquants adrénergiques. Il faut surveiller la

nécessité de réduire la dose de XIGPA-M afin de minimiser le risque d'hypoglycémie chez ces patients.

Infections mycosiques génitales

L'empagliflozine augmente le risque d'infections mycosiques génitales. Les patients ayant des antécédents d'infections mycosiques génitales chroniques ou récurrentes étaient plus susceptibles de développer des infections mycosiques génitales. Surveiller et traiter au besoin.

Taux de vitamine B₁₂

Une diminution à des niveaux sous-normaux des concentrations sériques de vitamine B₁₂ précédemment normales, sans manifestations cliniques, a été observée chez des patients traités par metformine. Cette diminution, possiblement liée à une interférence avec l'absorption de la vitamine B₁₂ à partir du facteur intrinsèque du complexe de vitamine B₁₂, est cependant très rarement associée à une anémie ou à des manifestations neurologiques, en raison de la courte durée des essais cliniques. Ce risque pourrait être plus pertinent chez les patients recevant un traitement à long terme par metformine, et des effets indésirables hématologiques et neurologiques ont été rapportés après la commercialisation. La diminution des taux de vitamine B₁₂ semble être rapidement réversible à l'arrêt de la metformine ou avec une supplémentation en vitamine B₁₂.

La mesure des paramètres hématologiques sur une base annuelle est conseillée chez les patients sous XIGPA-M et toute anomalie apparente doit faire l'objet d'une investigation et d'une prise en charge appropriées. Certaines personnes semblent prédisposées à développer des taux sous-normaux de vitamine B₁₂. Chez ces patients, une mesure sérique de la vitamine B₁₂ à des intervalles de 2 à 3 ans peut être utile.

Augmentation du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL)

Des augmentations du C-LDL peuvent se produire avec l'empagliflozine. Surveiller et traiter au besoin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses avec l'empagliflozine

Diurétiques
La co-administration d'empagliflozine et de diurétiques a entraîné une augmentation du volume urinaire et de la fréquence des mictions, ce qui pourrait renforcer le risque de déplétion volumique.

Insuline ou sécrétagogues de l'insuline

La co-administration d'empagliflozine avec de l'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline augmente le risque d'hypoglycémie.

Test de glucose urinaire positif

La surveillance du contrôle glycémique en effectuant des tests de glucose dans l'urine n'est pas recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2 car les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'excrétion du glucose dans l'urine et conduisent à des tests de glucose urinaire positifs.

Interférence avec le dosage du 1, 5-anhydroglucitol (1, 5-AG)

La surveillance du contrôle glycémique avec le dosage du 1, 5-AG n'est pas recommandée car les mesures de 1, 5-AG ne sont pas fiables pour évaluer le contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs SGLT2.

Interactions médicamenteuses avec le chlorhydrate de metformine

Médicaments qui réduisent la clairance de la metformine

L'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec les systèmes de transport tubulaire rénal communs impliqués dans l'élimination rénale de la metformine pourrait augmenter l'exposition systémique à la metformine et pourrait augmenter le risque d'acidose lactique.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le topiramate ou d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique provoquent fréquemment une diminution du bicarbonate sérique et induisent une acidose métabolique hyperchlorémique sans trou anionique. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec XIGPA-M peut augmenter le risque d'acidose lactique. Il faut envisager une surveillance plus fréquente de ces patients.

Médicaments affectant le contrôle glycémique

Certains médicaments ont tendance à provoquer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte du contrôle glycémique. Ces médicaments comprennent les thiazidiques et autres diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits thyroïdiens, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques et l'isoniazide. Lorsque de tels médicaments sont administrés à un patient recevant XIGPA-M, le patient doit être étroitement surveillé afin de maintenir un contrôle glycémique adéquat. Lorsque ces médicaments sont arrêtés chez un patient recevant XIGPA-M, le patient doit être étroitement surveillé pour une hypoglycémie.

Alcool

Il est connu que l'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Il faut avertir les patients contre une consommation excessive d'alcool pendant le traitement par XIGPA-M.

Effet indésirable

Acidose lactique, hypotension, acidocétose, urosepticémie et pyélonéphrite, lésion rénale aiguë et altération de la fonction rénale, hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante d'insuline et de sécrétagogues d'insuline, infections mycosiques génitales, carence en vitamine B₁₂, augmentation du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (C-LDL).

Population particulière

Grossesse

Les données disponibles sur XIGPA-M ou l'empagliflozine chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour déterminer un risque de malformations congénitales majeures et de fausse couche associé au médicament. Les études publiées sur l'utilisation de la metformine pendant la grossesse n'ont pas rapporté d'association claire entre la metformine et les risques de malformations congénitales majeures ou de fausses couches. Il existe des risques pour la mère et le fœtus associés au diabète mal contrôlé pendant la grossesse.

Allaitement

Il faut aviser les femmes que l'utilisation de XIGPA-M n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Femmes et hommes présentant un potentiel de reproduction

Il faut discuter du risque de grossesse involontaire chez les femmes préménopausées, car le traitement par metformine peut entraîner une ovulation chez certaines femmes anovulatoires.

SURDOSAGE

En cas de surdosage de XIGPA-M, contactez le centre antipoison ou un toxicologue médical pour des recommandations supplémentaires sur la prise en charge du surdosage. Faire recours aux mesures de soutien habituelles en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée. Cependant, la metformine est dialysable avec une clairance allant jusqu'à 170 ml/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être partiellement utile pour éliminer la metformine accumulée chez les patients chez qui l'on soupçonne un surdosage de XIGPA-M.

Chlorhydrate de Metformine

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été rapportés, y compris l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été rapportée dans la plupart des cas, mais aucun lien causal avec la metformine. L'acidose lactique a été rapportée dans des cas de surdosage de metformine.

Conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

Garder hors de la portée des enfants.

Médicament délivré sur ordonnance seulement.

Date de publication / révision: 07/2025.

Si vous avez des questions sur ce produit ou si vous souhaitez signaler un effet indésirable contactez-nous par téléphone / email : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com .

Xigpa M

**Comprimidos de empagliflozina e cloridrato de metformina
5mg/500mg ; 12,5mg/500mg ; 5mg/1000mg ; 12,5mg/1000mg**

Xigpa M 5/500

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Empagliflozina	5 mg
Cloridrato de metformina USP	500 mg
Excipientes	q.s.

Xigpa M 12,5/500

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Empagliflozina	12,5 mg
Cloridrato de metformina USP	500 mg
Excipientes	q.s.

Xigpa M 5/1000

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Empagliflozina	5 mg
Cloridrato de metformina USP	1000 mg
Excipientes	q.s.

Xigpa M 12,5/1000

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Empagliflozina	12,5 mg
Cloridrato de metformina USP	1000 mg
Excipientes	q.s.

Os comprimidos de XIGPA-M contêm dois medicamentos antidiabéticos orais utilizados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2: empagliflozina e cloridrato de metformina.

Farmacodinâmica

O XIGPA-M combina dois agentes antidiabéticos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2: empagliflozina, um inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), e metformina, pertencente à classe das biguanidas.

Empagliflozina

O cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) é o principal responsável pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta à circulação. A empagliflozina é um inibidor do SGLT2. Ao inibir o SGLT2, a empagliflozina reduz a reabsorção renal de glicose filtrada, diminui o limiar renal para glicose e, conseqüentemente, aumenta a excreção urinária de glicose.

Metformina

A metformina é um agente antidiabético que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, reduzindo tanto a glicemia basal quanto a pós-prandial. Não possui relação química ou farmacológica com outras classes de antidiabéticos orais. A metformina diminui a produção hepática de glicose, reduz a absorção intestinal de glicose e melhora a sensibilidade à insulina, aumentando a captação e utilização periférica de glicose. Diferente das sulfonilureias, a metformina não causa hipoglicemia em pacientes com diabetes tipo 2 ou em indivíduos normais, nem induz hiperinsulinemia. Com o tratamento com metformina, a secreção de insulina permanece inalterada, enquanto os níveis de insulina em jejum e a resposta insulinêmica ao longo do dia podem diminuir.

Farmacocinética

Empagliflozina

Absorção

Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas de empagliflozina são atingidas em 1,5 horas. Em seguida, as concentrações diminuem de forma bifásica, com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal mais lenta. Em estado de equilíbrio, a AUC média plasmática e a $C_{\text{máx}}$ foram de 1870 nmol·h/L e 259 nmol/L, respectivamente, com a dose de 10 mg uma vez ao dia, e 4740 nmol·h/L e 687 nmol/L, respectivamente, com 25 mg uma vez ao dia. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose na faixa terapêutica. Os parâmetros farmacocinéticos em dose única e em estado de equilíbrio foram semelhantes, indicando farmacocinética linear em relação ao tempo.

A administração de 25 mg de empagliflozina após uma refeição rica em gordura e calorias resultou em exposição ligeiramente menor: a AUC diminuiu aproximadamente 16% e a $C_{\text{máx}}$, 37%, em comparação com o estado de jejum. Esse efeito não foi considerado clinicamente relevante, e a empagliflozina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume aparente de distribuição em estado de equilíbrio foi estimado em 73,8 L com base em análise farmacocinética populacional. Após administração de uma solução oral de [14C]-empagliflozina em voluntários saudáveis, a partição para hemácias foi de 36,8% e a ligação às proteínas plasmáticas, 86,2%.

Metabolismo

Nenhum metabólito majoritário da empagliflozina foi detectado no plasma humano. Os metabólitos mais abundantes foram três conjugados glucuronídeos (2-O-, 3-O- e 6-O-glucuronídeo), cada um com exposição sistêmica inferior a 10% do total do material relacionado ao fármaco.

Eliminação

A meia-vida terminal aparente de eliminação da empagliflozina foi estimada em 12,4 h, e o clearance oral aparente, 10,6 L/h. Em regime de dose única diária, observou-se acúmulo de até 22% (em relação à AUC plasmática) em estado de equilíbrio, consistente com a meia-vida da empagliflozina. Após administração de uma solução oral de [14C]-empagliflozina, cerca de 95,6% da radioatividade relacionada ao fármaco foi eliminada nas fezes ou urina. A maior parte da radioatividade recuperada nas fezes correspondia ao fármaco inalterado, e

aproximadamente metade da radioatividade excretada na urina também era do fármaco inalterado.

Metformina

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de cloridrato de metformina em jejum é de aproximadamente 50% a 60%. Estudos com doses únicas de 500 mg a 1500 mg e 850 mg a 2550 mg indicam ausência de proporcionalidade dose-resposta, devido à redução da absorção (e não a alterações na eliminação).

A presença de alimentos reduz a absorção e retarda levemente a absorção da metformina: após administração de um comprimido de 850 mg com alimento, observou-se redução de 40% na $C_{\text{máx}}$, 25% na AUC e aumento de 35 minutos no $T_{\text{máx}}$, em comparação ao jejum. A relevância clínica dessas reduções é desconhecida.

Distribuição

O volume aparente de distribuição da metformina após dose única de 850 mg foi, em média, 654 ± 358 L. A metformina liga-se minimamente a proteínas plasmáticas (diferente das sulfonilureias, que têm ligação >90%). Distribui-se para eritrócitos, provavelmente em função do tempo. Em doses terapêuticas habituais, as concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio são atingidas em 24 a 48 horas e geralmente permanecem <1 mcg/ml. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos não ultrapassaram 5 mcg/ml, mesmo em doses máximas.

Metabolismo

A metformina é excretada inalterada na urina e não sofre metabolismo hepático ou excreção biliar.

Eliminação

O clearance renal da metformina é aproximadamente 3,5 vezes maior que o clearance de creatinina, indicando que a secreção tubular é a principal via de eliminação. Após administração oral, cerca de 90% do fármaco absorvido é eliminado por via renal nas primeiras 24 horas, com meia-vida plasmática de eliminação de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é de cerca de 17,6 horas, sugerindo que a massa eritrocitária pode ser um compartimento de distribuição.

INDICAÇÕES E USO

XIGPA-M é uma combinação de empagliflozina e cloridrato de metformina (liberação imediata), indicada como adjuvante à dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em adultos e pacientes pediátricos a partir de 10 anos com diabetes mellitus tipo 2.

Empagliflozina, quando usada como componente do XIGPA-M, também está indicada em adultos com diabetes tipo 2 para reduzir o risco de:

- morte cardiovascular (CV) em adultos com doença CV estabelecida;
- morte CV e hospitalização por insuficiência cardíaca em adultos com insuficiência cardíaca;
- declínio sustentado da TFGe, doença renal terminal, morte CV e hospitalização em adultos com doença renal crônica em risco de progressão.

Limitações de Uso

XIGPA-M não é recomendado para pacientes com diabetes tipo 1 ou para tratamento de cetoacidose diabética.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

Dose Recomendada

- Em pacientes com depleção de volume não tratados previamente com empagliflozina, corrigir essa condição antes de iniciar o XIGPA-M.
- Individualizar a dose inicial com base no esquema terapêutico atual do paciente:
 - em pacientes em cloridrato de metformina, trocar para XIGPA-M contendo 5 mg de empagliflozina com dose diária total semelhante de metformina;
 - em pacientes em empagliflozina, trocar para XIGPA-M contendo 500 mg de cloridrato de metformina com dose diária total semelhante de empagliflozina;
 - em pacientes já em uso de empagliflozina e metformina, manter as doses diárias totais de cada componente no XIGPA-M.
- Administrar duas vezes ao dia com as refeições, com escalonamento gradual da dose para reduzir efeitos gastrointestinais.
- Ajustar a dose conforme eficácia e tolerabilidade, sem exceder a dose máxima diária recomendada de 2000 mg de metformina e 25 mg de empagliflozina.

Dose Recomendada em Pacientes com Insuficiência Renal

- Avaliar a função renal antes de iniciar o XIGPA-M e periodicamente.
- Contraindicado em pacientes com TFG_e <45 mL/min/1,73 m².

Interrupção para Procedimentos com Meios de Contraste Iodados

Suspender o XIGPA-M no momento ou antes de um procedimento com contraste iodado em pacientes com TFG_e entre 45-60 mL/min/1,73 m²; histórico de doença hepática, alcoolismo ou insuficiência cardíaca; ou que receberão contraste intra-arterial. Reavaliar a TFG_e após 48 horas do procedimento. Reiniciar o XIGPA-M se a função renal estiver estável.

Dose Perdida

Orientar os pacientes a tomar o XIGPA-M exatamente como prescrito. Se uma dose for esquecida, tomar assim que lembrar. Não dobrar a próxima dose.

CONTRAINDICAÇÕES

XIGPA-M é contraindicado em pacientes com:

- Disfunção renal moderada a grave, doença renal terminal ou em diálise;
- Acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo cetoacidose diabética (tratar com insulina);
- Hipersensibilidade grave à empagliflozina ou metformina.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose Láctica

Ocorreram relatos pós-comercialização de acidose láctica associada à metformina (incluindo casos fatais). Os sintomas podem ser sutis: mal-estar, mialgias, dor abdominal, desconforto respiratório ou sonolência excessiva. Casos graves podem apresentar hipotermia, hipotensão e bradiarritmias refratárias. Caracterizada por elevação do lactato sanguíneo, acidose com ânion gap aumentado, relação lactato:piruvato elevada, e níveis plasmáticos de metformina geralmente >5 mcg/mL. A metformina reduz a captação hepática de lactato, aumentando seus níveis sanguíneos e o risco de acidose láctica.

Se houver suspeita de acidose láctica, suspender imediatamente o XIGPA-M, internar o paciente para medidas de suporte e iniciar hemodiálise imediata para corrigir a acidose e remover a metformina acumulada. A hemodiálise pode reverter os sintomas e promover recuperação.

Orientar pacientes e familiares sobre os sintomas de acidose láctica e, caso ocorram, instruí-los a interromper o XIGPA-M e relatar esses sintomas ao prestador de cuidados de saúde.

Para cada fator de risco conhecido ou possível para acidose láctica associada à metformina, as recomendações para reduzir o risco e manejar essa condição são fornecidas abaixo:

Disfunção Renal: Casos de acidose láctica associada à metformina ocorreram principalmente em pacientes com insuficiência renal significativa. O risco de acúmulo de metformina e acidose láctica aumenta com a gravidade da disfunção renal, pois a metformina é excretada predominantemente pelos rins.

- Antes de iniciar o XIGPA-M, obter uma estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe).
- XIGPA-M é contraindicado em pacientes com TFGe inferior a $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
- Monitorar a TFGe pelo menos anualmente em todos os pacientes em uso do XIGPA-M. Em pacientes com maior risco de comprometimento renal (ex.: idosos), avaliar a função renal com maior frequência.

Interações Medicamentosas: O uso concomitante de XIGPA-M com medicamentos que prejudicam a função renal, causa alterações hemodinâmicas significativas, interferem no equilíbrio ácido-base ou aumentam o acúmulo de metformina pode elevar o risco de acidose láctica.

Idade igual ou superior a 65 anos: O risco de acidose láctica aumenta com a idade, pois idosos têm maior probabilidade de apresentar disfunção hepática, renal ou cardíaca. Monitorar a função renal com maior frequência nesses pacientes.

Exames Radiológicos com Contraste: A administração de contraste iodado intravascular em pacientes em uso de metformina pode causar redução aguda da função renal e acidose láctica. Suspender o XIGPA-M no momento ou antes do procedimento em pacientes com TFGe entre $45\text{-}60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$; histórico de doença hepática, alcoolismo ou insuficiência cardíaca; ou que receberão contraste intra-arterial. Reavaliar a TFGe após 48 horas e reiniciar o XIGPA-M se a função renal estiver estável.

Cirurgias e Restantes Procedimentos: A restrição de alimentar e de líquidos durante os procedimentos pode aumentar o risco de desidratação, hipotensão e comprometimento renal. Suspender temporariamente o XIGPA-M nesses casos.

Estados de Hipoxia: A acidose láctica associada à metformina ocorreu em casos de insuficiência cardíaca aguda. Colapso cardiovascular (choque), infarto agudo do miocárdio, sepse e outras condições associadas à hipóxia podem causar acidose láctica e azotemia pré-renal. Suspender o XIGPA-M nessas situações.

Consumo Excessivo de Álcool: O álcool potencializa o efeito da metformina no metabolismo do lactato, aumentando o risco de acidose láctica. Alertar os pacientes sobre o consumo excessivo de álcool durante o uso do XIGPA-M.

Disfunção Hepática: Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes com disfunção hepática. Logo, deve-se evitar o uso de XIGPA-M em pacientes com evidência clínica e laboratorial de doença hepática.

Hipotensão

A empagliflozina causa contração do volume intravascular. Hipotensão sintomática pode ocorrer após o início do tratamento, principalmente em pacientes com insuficiência renal, idosos, com pressão arterial sistólica baixa ou em uso de diuréticos. Avaliar o estado de volume antes de iniciar o XIGPA-M e corrigir se necessário. Monitorar sinais de hipotensão após o início do tratamento, especialmente em situações de risco.

Cetoacidose

Cetoacidose, uma condição grave que requer hospitalização urgente, foi relatada em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 em uso de inibidores de SGLT2, incluindo empagliflozina. Casos fatais foram reportados. XIGPA-M não é indicado para diabetes tipo 1. Pacientes em uso de XIGPA-M que apresentarem sintomas de acidose metabólica grave devem ser avaliados para cetoacidose, independentemente dos níveis glicêmicos, pois essa condição pode ocorrer mesmo com glicemia <250 mg/dL. Se houver suspeita, suspender o XIGPA-M, avaliar o paciente e iniciar tratamento imediato, que pode incluir insulina, reposição de fluidos e carboidratos.

Antes de iniciar o XIGPA-M, considerar fatores de risco para cetoacidose, como deficiência de insulina pancreática, restrição calórica e abuso de álcool. Monitorar pacientes em situações de risco e suspender temporariamente o XIGPA-M se necessário.

Lesão Renal Aguda e Comprometimento da Função Renal

A empagliflozina causa contração do volume intravascular e pode levar a comprometimento renal. Lesão renal aguda, incluindo casos que requerem hospitalização e diálise, foi observada em pacientes que receberam inibidores de SGLT2, incluindo empagliflozina; alguns casos ocorreram em pacientes com menos de 65 anos.

Antes de iniciar o XIGPA-M, considere fatores que possam predispor o paciente a lesão renal aguda, incluindo hipovolemia, insuficiência renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva e medicamentos concomitantes. Considere a interrupção temporária do XIGPA-M em qualquer situação de redução da ingestão oral ou perda de fluidos; monitore os pacientes quanto a sinais e sintomas de lesão renal aguda. Se ocorrer lesão renal aguda, descontinue o XIGPA-M imediatamente e institua tratamento.

A empagliflozina aumenta a creatinina sérica e diminui a TFGe. Pacientes com hipovolemia podem ser mais suscetíveis a essas alterações. Anormalidades na função renal podem

ocorrer após o início do XIGPA-M. A função renal deve ser avaliada antes do início do XIGPA-M e monitorada periodicamente após o início do tratamento. Monitoramento mais frequente da função renal é recomendado em pacientes com TFG_e inferior a 60 mL/min/1,73 m². O uso de XIGPA-M é contraindicado em pacientes com TFG_e inferior a 45 mL/min/1,73 m².

Urosepsis e Pielonefrite

Infecções urinárias graves incluindo urosepsis e pielonefrite, requerendo hospitalização, foram observadas em pacientes recebendo inibidores de SGLT2, incluindo empagliflozina. O tratamento com inibidores de SGLT2 aumenta o risco de infecções do trato urinário.

Hipoglicemia com Uso Concomitante com Insulina e Secretagogos de Insulina

Empagliflozina

Insulina e os secretagogos de insulina são conhecidos por causar hipoglicemia. O risco de hipoglicemia aumenta quando empagliflozina é usada em combinação com secretagogos de insulina ou insulina. Portanto, pode ser necessária uma dose menor do secretagogo de insulina ou insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando usados em combinação com XIGPA-M.

Metformina

Hipoglicemia não ocorre em pacientes recebendo metformina isoladamente em condições normais de uso, mas pode ocorrer quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios intensos não são compensados por suplementação calórica, ou durante uso concomitante com outros agentes redutores de glicose ou etanol. Pacientes idosos, debilitados ou desnutridos, e aqueles com insuficiência adrenal ou hipofisária ou intoxicação alcoólica são particularmente suscetíveis aos efeitos hipoglicêmicos. A hipoglicemia pode ser difícil de reconhecer em idosos e em pessoas que estão tomando bloqueadores β -adrenérgicos. Monitorar a necessidade de reduzir a dose de XIGPA-M para minimizar o risco de hipoglicemia nestes pacientes.

Infecções Genitais Micóticas

A empagliflozina aumenta o risco de infecções micóticas genitais. Pacientes com histórico de infecções micóticas genitais crônicas ou recorrentes apresentaram maior probabilidade de desenvolver infecções micóticas genitais. Monitorar e tratar conforme apropriado.

Níveis de Vitamina B₁₂

Redução para níveis subnormais de níveis séricos previamente normais de vitamina B₁₂, sem manifestações clínicas, foi observada em pacientes tratados com metformina. Essa redução, possivelmente devido à interferência na absorção de B₁₂ do complexo fator intrínseco-B₁₂, é raramente associada a anemia ou manifestações neurológicas devido à curta duração dos ensaios clínicos. Este risco pode ser mais relevante para pacientes em tratamento prolongado com metformina, e reações hematológicas e neurológicas adversas foram relatadas no pós-comercialização. A redução nos níveis de vitamina B₁₂ parece ser rapidamente reversível com a descontinuação da metformina ou suplementação de vitamina B₁₂.

A medição de parâmetros hematológicos anualmente é recomendada em pacientes em uso de XIGPA-M e quaisquer anormalidades aparentes devem ser adequadamente investigadas e manejadas. Certos indivíduos parecem ser predispostos a desenvolver níveis subnormais de

vitamina B12. Nestes pacientes, a medição rotineira de vitamina B12 sérica em intervalos de 2 a 3 anos pode ser útil.

Aumento do Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade (C-LDL)

Podem ocorrer aumentos do C-LDL com a empagliflozina. Monitorar e tratar conforme apropriado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com a Empagliflozina

Diuréticos

A coadministração de empagliflozina com diuréticos resultou em aumento do volume urinário e frequência de micções, o que pode potencializar o risco de depleção de volume.

Insulina ou Secretagogos da Insulina

A coadministração de empagliflozina com insulina ou secretagogos de insulina aumenta o risco de hipoglicemia.

Teste de Glucose Urinária Positivo

O monitoramento do controle glicêmico com testes de glicose urinária não é recomendado em pacientes tomando inibidores de SGLT2, pois estes aumentam a excreção urinária de glicose e levarão a testes positivos de glicose urinária.

Interferência com o Ensaio de 1,5-Anidroglicitol (1,5-AG)

O monitoramento do controle glicêmico com o ensaio de 1,5-AG não é recomendado, pois as medições de 1,5-AG não são confiáveis na avaliação do controle glicêmico em pacientes tomando inibidores de SGLT2.

Interações Medicamentosas com o Cloridrato de Metformina

Medicamentos que Diminuem o Clearance de Metformina

O uso concomitante de fármacos que interferem com os sistemas comuns de transporte tubular renal envolvidos na eliminação renal da metformina pode aumentar a exposição sistêmica à metformina e pode aumentar o risco de acidose láctica.

Inibidores da Anidrase Carbônica

Topiramato ou outros inibidores da anidrase carbônica frequentemente causam diminuição do bicarbonato sérico e induzem acidose metabólica hiperclorêmica sem hiato aniônico. O uso concomitante destes fármacos com XIGPA-M pode aumentar o risco de acidose láctica. Considerar monitoramento mais frequente nestes pacientes.

Medicamentos que Afetam o Controle Glicêmico

Certos fármacos tendem a produzir hiperglicemia e podem levar à perda do controle glicêmico. Estes fármacos incluem tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, produtos tireoidianos, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Quando tais fármacos são administrados a um paciente recebendo XIGPA-M, o paciente deve ser observado de perto para manter controle glicêmico adequado. Quando tais fármacos são descontinuados em um paciente recebendo XIGPA-M, o paciente deve ser observado de perto quanto a hipoglicemia.

Álcool

O álcool é conhecido por potencializar o efeito da metformina no metabolismo do lactato. Alertar os pacientes contra o consumo excessivo de álcool enquanto estiverem recebendo XIGPA-M.

Efeitos Indesejáveis

Acidose láctica, Hipotensão, Cetoacidose, Urosepsis e Pielonefrite, Lesão Renal Aguda e Comprometimento da Função Renal, Hipoglicemia com Uso Concomitante com Insulina e Secretagogos de Insulina, Infecções Micóticas Genitais, Deficiência de Vitamina B12, Aumento do Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade (C-LDL)

Populações Especiais**Gravidez**

Os dados sobre XIGPA-M ou empagliflozina em mulheres grávidas não são suficientes para determinar um risco associado ao fármaco para defeitos congênitos maiores e aborto espontâneo. Com o uso de metformina durante a gravidez, não foi relatada uma associação clara entre metformina e risco de defeitos congênitos maiores ou aborto espontâneo. Existem riscos para a mãe e o feto associados ao diabetes mal controlado na gravidez.

Lactação

Aconselhar as mulheres que o uso de XIGPA-M não é recomendado durante a amamentação.

Mulheres e Homens em Idade Reprodutiva

Informar sobre o potencial de gravidez não intencional em mulheres na pré-menopausa, uma vez que o tratamento com metformina pode resultar em ovulação em algumas mulheres anovulatórias.

SUPERDOSAGEM

Em caso de superdosagem com XIGPA-M, entre em contato com o Centro de Controle de Intoxicações ou um toxicologista médico para recomendações adicionais de manejo da superdosagem. Empregar as medidas de suporte habituais conforme o estado clínico do paciente. A remoção de empagliflozina por hemodiálise não foi estudada. No entanto, a metformina é dialisável com um clearance de até 170 mL/min em boas condições hemodinâmicas. Portanto, a hemodiálise pode ser útil parcialmente para a remoção de metformina acumulada em pacientes nos quais se suspeita de superdosagem de XIGPA-M.

Cloridrato de Metformina

Ocorreu superdosagem de cloridrato de metformina, incluindo ingestão de quantidades maiores que 50 gramas. Na maioria dos casos foi relatada hipoglicemia, mas sem associação causal com a metformina. Acidose láctica foi relatada em casos de superdosagem de metformina.

Conservação

Não armazene acima de 25°C.

Manter fora do alcance das crianças.

Medicamento de prescrição médica apenas.

Data de publicação/revisão: 07/2025.

Se tem alguma dúvida sobre este medicamento ou se gostaria de notificar uma reação adversa contacte-nos através da linha de Informação ao Paciente / O email : +18888306075 / drug.safety@blissgvs.com