

XIGPA 10/25

Empagliflozin Tablets 10/25 mg
Comprimés d'Empagliflozine 10/25 mg
Empagliflozina Comprimidos 10/25 mg

Table of Contents

Table of Contents	1
Prescription Information in English	2
Prescription Information in French	12
Prescription information in Portuguese	24

XIGPA 10/25

Empagliflozin Tablets 10/25 mg

Composition: Each film-coated tablet contains:

Empagliflozin 10 / 25 mg

Excipients q.s.

Pharmacodynamics:

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins, ATC code:A10BK03

Mechanism of action

Empagliflozin is a reversible, highly potent (IC₅₀ of 1.3 nmol) and selective competitive inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is 5000 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter responsible for glucose absorption in the gut. SGLT2 is highly expressed in the kidney, whereas expression in other tissues is absent or very low. It is responsible, as the predominant transporter, for the reabsorption of glucose from the glomerular filtrate back into the circulation. In patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia a higher amount of glucose is filtered and reabsorbed.

Empagliflozin improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes by reducing renal glucose reabsorption. The amount of glucose removed by the kidney through this glucuretic mechanism is dependent on blood glucose concentration and GFR. Inhibition of SGLT2 in patients with type 2 diabetes and hyperglycaemia leads to excess glucose excretion in the urine. In addition, initiation of empagliflozin increases excretion of sodium resulting in osmotic diuresis and reduced intravascular volume.

In patients with type 2 diabetes, urinary glucose excretion increased immediately following the first dose of empagliflozin and is continuous over the 24 hour dosing interval. Increased urinary glucose excretion was maintained at the end of the 4-week treatment period, averaging approximately 78 g/day. Increased urinary glucose excretion resulted in an immediate reduction in plasma glucose levels in patients with type 2 diabetes.

Empagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels. The mechanism of action of empagliflozin is independent of beta cell function and insulin pathway and this contributes to a low risk of hypoglycaemia. Improvement of surrogate markers of beta cell function including Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) was noted. In addition, urinary glucose excretion triggers calorie loss, associated with body fat loss and body weight reduction. The glucosuria observed with empagliflozin is accompanied by diuresis which may contribute to sustained and moderate reduction of blood pressure.

Empagliflozin also reduces sodium reabsorption and increases the delivery of sodium to the distal tubule. This may influence several physiological functions including, but not restricted to, increasing tubuloglomerular feedback and reducing intraglomerular pressure, lowering both pre- and afterload of the heart, and downregulating of sympathetic activity.

Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of empagliflozin have been extensively characterised in healthy volunteers and patients with type 2 diabetes. After oral administration, empagliflozin was rapidly absorbed with peak plasma concentrations occurring at a median t_{max} of 1.5 hours post-dose. Thereafter, plasma concentrations declined in a biphasic manner with a rapid distribution phase and a relatively slow terminal phase. The steady state mean plasma AUC and C_{max} were 1870 nmol.h/l and 259 nmol/l with empagliflozin 10 mg and 4740 nmol.h/l and 687 nmol/l with empagliflozin 25 mg once daily. Systemic exposure of empagliflozin increased in a dose-proportional manner. The single-dose and steady-state pharmacokinetic parameters of empagliflozin were similar suggesting linear pharmacokinetics with respect to time. There were no clinically relevant differences in empagliflozin pharmacokinetics between healthy volunteers and patients with type 2 diabetes.

Administration of empagliflozin 25 mg after intake of a high-fat and high calorie meal resulted in slightly lower exposure; AUC decreased by approximately 16% and C_{max} 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 the population pharmacokinetic analysis. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, the red blood cell partitioning was approximately 37% and plasma protein binding was 86%.

Elimination

Based on the population pharmacokinetic analysis, the apparent terminal elimination half-life of empagliflozin was estimated to be 12.4 hours and apparent oral clearance was 10.6 l/hour. The inter-subject and residual variabilities for empagliflozin oral clearance were 39.1% and 35.8%, respectively. With once-daily dosing, steady-state plasma concentrations of empagliflozin were reached by the fifth dose. Consistent with the half-life, up to 22% accumulation, with respect to plasma AUC, was observed at steady-state. Following administration of an oral [14C]-empagliflozin solution to healthy volunteers, approximately 96% of the drug-related radioactivity was eliminated in faeces (41%) or urine (54%). The majority of drug-related radioactivity recovered in faeces was unchanged parent drug and approximately half of drug related radioactivity excreted in urine was unchanged parent drug.

Special populations

Renal impairment

In patients with mild, moderate or severe renal impairment ($eGFR <30 - <90$ ml/min/1.73 m²) and patients with kidney failure/end stage renal disease (ESRD), AUC of empagliflozin increased by approximately 18%, 20%, 66%, and 48%, respectively compared to subjects with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were similar in subjects with moderate renal impairment and kidney failure/ESRD compared to patients with normal renal function. Peak plasma levels of empagliflozin were roughly 20% higher in subjects with mild and severe renal impairment as compared to subjects with normal renal function. The

population pharmacokinetic analysis showed that the apparent oral clearance of empagliflozin decreased with a decrease in eGFR leading to an increase in drug exposure.

Hepatic impairment

In subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment according to the Child-Pugh classification, AUC of empagliflozin increased approximately by 23%, 47%, and 75% and C_{max} by approximately 4%, 23%, and 48%, respectively, compared to subjects with normal hepatic function.

Body Mass Index

Body mass index had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis. In this analysis, AUC was estimated to be 5.82%, 10.4%, and 17.3% lower in subjects with BMI of 30, 35, and 45 kg/m², respectively, compared to subjects with a body mass index of 25 kg/m².

Gender

Gender had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis.

Race

In the population pharmacokinetic analysis, AUC was estimated to be 13.5% higher in Asians with a body mass index of 25 kg/m² compared to non-Asians with a body mass index of 25 kg/m².

Elderly

Age did not have a clinically meaningful impact on the pharmacokinetics of empagliflozin based on the population pharmacokinetic analysis.

Paediatric population

A paediatric Phase 1 study examined the pharmacokinetics and pharmacodynamics of empagliflozin (5 mg, 10 mg and 25 mg) in children and adolescents ≥ 10 to < 18 years of age with type 2 diabetes mellitus. The observed pharmacokinetic and pharmacodynamic responses were consistent with those found in adult subjects.

Therapeutic Indication

Xigpa is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise

- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance
- in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes

Posology

Posology

The recommended starting dose is 10 mg empagliflozin once daily for monotherapy and add-on combination therapy with other medicinal products for the treatment of diabetes. In patients tolerating empagliflozin 10 mg once daily who have an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² and need tighter glycaemic control, the dose can be increased to 25 mg once daily. The maximum daily dose is 25 mg.

When empagliflozin is used in combination with a sulphonyl urea or with insulin, a lower dose of the sulphonyl urea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

Special populations

Renal impairment

Due to the mechanism of action, the glycaemic efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. No dose adjustment is required for patients with an eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² or CrCl ≥ 60 mL/min.

Empagliflozin should not be initiated in patients with an eGFR < 60 mL/min/1.73 m² or CrCl < 60 mL/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR falls persistently below 60 mL/min/1.73 m² or CrCl below 60 mL/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin should be discontinued when eGFR is persistently below 45 mL/min/1.73 m² or CrCl persistently below 45 mL/min.

Empagliflozin should not be used in patients with end stage renal disease (ESRD) or in patients on dialysis as it is not expected to be effective in these patients.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment. Empagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment. Therapeutic experience in patients with severe hepatic impairment is limited and therefore not recommended for use in this population.

Elderly

No dose adjustment is recommended based on age. In patients 75 years and older, an increased risk for volume depletion should be taken into account. In patients aged 85 years and older, initiation of empagliflozin therapy is not recommended due to the limited therapeutic experience.

Paediatric population

The safety and efficacy of empagliflozin in children and adolescents has not yet been established. No data are available.

Method of administration

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

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients used in the formulation.

Special warnings and precautions

Diabetic ketoacidosis

Rare cases of diabetic ketoacidosis (DKA), including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with SGLT2 inhibitors, including empagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/L (250 mg/dL). It is not known if DKA is more likely to occur with higher doses of empagliflozin.

The risk of diabetic ketoacidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.

In patients where DKA is suspected or diagnosed, treatment with empagliflozin should be discontinued immediately.

Treatment should be interrupted in patients who are hospitalised for major surgical procedures or acute serious medical illnesses. Monitoring of ketones is recommended in these patients. Measurement of blood ketone levels is preferred to urine. Treatment with empagliflozin may be restarted when the ketone values are normal and the patient's condition has stabilised.

Before initiating empagliflozin, factors in the patient history that may predispose to ketoacidosis should be considered.

Patients who may be at higher risk of DKA include patients with a low beta-cell function reserve (e.g. type 2 diabetes patients with low C-peptide or latent autoimmune diabetes in adults (LADA) or patients with a history of pancreatitis), patients with conditions that lead to restricted food intake or severe dehydration, patients for whom insulin doses are reduced and patients with increased insulin requirements due to acute medical illness, surgery or alcohol abuse. SGLT2 inhibitors should be used with caution in these patients.

Restarting SGLT2 inhibitor treatment in patients with previous DKA while on SGLT-2 inhibitor treatment is not recommended, unless another clear precipitating factor is identified and resolved.

Xigpa should not be used for treatment of patients with type 1 diabetes.

Renal impairment

Xigpa should not be initiated in patients with an eGFR below 60 mL/min/1.73 m² or CrCl <60 mL/min. In patients tolerating empagliflozin whose eGFR is persistently below 60 mL/min/1.73 m² or CrCl <60 mL/min, the dose of empagliflozin should be adjusted to or maintained at 10 mg once daily. Empagliflozin should be discontinued when eGFR is persistently below 45 mL/min/1.73 m² or CrCl persistently below 45 mL/min. Empagliflozin should not be used in patients with ESRD or in patients on dialysis as it is not expected to be effective in these patients.

Monitoring of renal function

Due to the mechanism of action, the glycaemic efficacy of empagliflozin is dependent on renal function. Therefore assessment of renal function is recommended as follows:

- Prior to empagliflozin initiation and periodically during treatment, i.e. at least yearly
- Prior to initiation of any concomitant medicinal product that may have a negative impact on renal function.

Hepatic injury

Cases of hepatic injury have been reported with empagliflozin in clinical trials. A causal relationship between empagliflozin and hepatic injury has not been established.

Elevated haematocrit

Haematocrit increase was observed with empagliflozin treatment.

Risk for volume depletion

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

In case of conditions that may lead to fluid loss (e.g. gastrointestinal illness), careful monitoring of volume status (e.g. physical examination, blood pressure measurements,

laboratory tests including haematocrit) and electrolytes is recommended for patients receiving empagliflozin. Temporary interruption of treatment with empagliflozin should be considered until the fluid loss is corrected.

Elderly

The effect of empagliflozin on urinary glucose excretion is associated with osmotic diuresis, which could affect the hydration status. Patients aged 75 years and older may be at an increased risk of volume depletion. A higher number of these patients treated with empagliflozin had adverse reactions related to volume depletion as compared to placebo. Therefore, special attention should be given to their volume intake in case of co-administered medicinal products which may lead to volume depletion (e.g. diuretics, ACE-inhibitors). Therapeutic experience in patients aged 85 years and older is limited. Initiation of empagliflozin therapy in this population is not recommended.

Urinary tract infections

Post-marketing cases of complicated urinary tract infections including pyelonephritis and urosepsis have been reported in patients treated with empagliflozin. Temporary interruption of empagliflozin should be considered in patients with complicated urinary tract infections.

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Post-marketing cases of necrotising fasciitis of the perineum, (also known as Fournier's gangrene), have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors. This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.

Patients should be advised to seek medical attention if they experience a combination of symptoms of pain, tenderness, erythema, or swelling in the genital or perineal area, with fever or malaise. Be aware that either uro-genital infection or perineal abscess may precede necrotising fasciitis. If Fournier's gangrene is suspected, Xigpa should be discontinued and prompt treatment (including antibiotics and surgical debridement) should be instituted.

Lower limb amputations

An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in long-term clinical studies with another SGLT2 inhibitor. It is unknown whether this constitutes a class effect. Like for all diabetic patients it is important to counsel patients on routine preventative foot-care.

Urine laboratory assessments

Due to its mechanism of action, patients taking Xigpa will test positive for glucose in their urine.

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

Monitoring glycaemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycaemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use of alternative methods to monitor glycaemic control is advised.

Lactose

The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of empagliflozin in pregnant women. Animal studies show that empagliflozin crosses the placenta during late gestation to a very limited extent but do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to early embryonic development. However, animal studies have shown adverse effects on postnatal development. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Xigpa during pregnancy.

Breast-feeding

No data in humans are available on excretion of empagliflozin into milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of empagliflozin in milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Xigpa should not be used during breast-feeding.

Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted for Xigpa. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to fertility

Interaction

Pharmacodynamic interactions

Diuretics

Empagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension.

Insulin and insulin secretagogues

Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, may increase the risk of hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin or an insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with empagliflozin.

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on empagliflozin

In vitro data suggest that the primary route of metabolism of empagliflozin in humans is glucuronidation by uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7. Empagliflozin is a substrate of the human uptake transporters OAT3, OATP1B1, and OATP1B3, but not OAT1 and OCT2. Empagliflozin is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP).

Co-administration of empagliflozin with probenecid, an inhibitor of UGT enzymes and OAT3, resulted in a 26% increase in peak empagliflozin plasma concentrations (C_{max}) and a 53% increase in area under the concentration-time curve (AUC). These changes were not considered to be clinically meaningful.

The effect of UGT induction (e.g. induction by rifampicin or phenytoin) on empagliflozin has not been studied. Co-treatment with known inducers of UGT enzymes is not recommended due to a potential risk of decreased efficacy. If an inducer of these UGT enzymes must be co-administered, monitoring of glycaemic control to assess response to Xigpa is appropriate.

Inhibition of OATP1B1/1B3 transporters by co-administration with rifampicin resulted in a 75% increase in C_{max} and a 35% increase in AUC of empagliflozin. These changes were not considered to be clinically meaningful.

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

Interaction studies suggest that the pharmacokinetics of empagliflozin were not influenced by co-administration with metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemide and hydrochlorothiazide.

Effects of empagliflozin on other medicinal products

Based on in vitro studies, empagliflozin does not inhibit, inactivate, or induce CYP450 isoforms. Empagliflozin does not inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, or UGT2B7. Drug-drug interactions involving the major CYP450 and UGT isoforms with empagliflozin and concomitantly administered substrates of these enzymes are therefore considered unlikely. Empagliflozin does not inhibit P-gp at therapeutic doses. Based on in vitro studies, empagliflozin is considered unlikely to cause interactions with active substances that are P-gp substrates. Co-administration of digoxin, a P-gp substrate, with empagliflozin resulted in a 6% increase in AUC and 14% increase in C_{max} of digoxin. These changes were not considered to be clinically meaningful.

Empagliflozin does not inhibit human uptake transporters such as OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 in vitro at clinically relevant plasma concentrations and, as such, drug-drug interactions with substrates of these uptake transporters are considered unlikely.

Interaction studies conducted in healthy volunteers suggest that empagliflozin had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of metformin, glimepiride, pioglitazone, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoxin, diuretics and oral contraceptives.

Adverse effect

Adverse reactions classified by system organ class and MedDRA preferred terms reported in patients who received empagliflozin in placebo-controlled studies are presented below.

The adverse reactions are listed by absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), or very rare ($< 1/10,000$), and not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class

Infections and infestations

Common:

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection

Urinary tract infection (including pyelonephritis and urosepsis)

Not known:

Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)

Metabolism and nutrition disorders

Very common: Hypoglycaemia (when used with sulphonylurea or insulin)

Common: Thirst

Rare: Diabetic ketoacidosis*

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: Pruritus (generalised), Rash

Uncommon: Urticaria

Not known: Angioedema

Vascular disorder

Uncommon: Volume depletion

Renal and urinary disorders

Common: Increased urination

Uncommon: Dysuria

Investigations

Common: Serum lipids increased

Uncommon: Blood creatinine increased/Glomerular filtration rate decreased

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

The frequency of hypoglycaemia depended on the background therapy in the respective studies and was similar for empagliflozin and placebo as monotherapy, add-on to metformin, add-on to pioglitazone with or without metformin, as add-on to linagliptin and metformin, and as adjunct to standard care therapy and for the combination of empagliflozin with metformin in drug-naïve patients compared to those treated with empagliflozin and metformin as individual components. An increased frequency was noted when given as add-on to metformin and a sulfonylurea, add-on to basal insulin with or without metformin and with or without a sulphonylurea, and add-on to MDI insulin with or without metformin.

Major hypoglycaemia (events requiring assistance)

No increase in major hypoglycaemia was observed with empagliflozin compared to placebo as monotherapy, add-on to metformin, add-on to metformin and a sulfonylurea, add-on to pioglitazone with or without metformin, add-on to linagliptin and metformin, as adjunct to standard care therapy and for the combination of empagliflozin with metformin in drug-naïve patients compared to those treated with empagliflozin and metformin as individual components. An increased frequency was noted when given as add-on to basal insulin with or without metformin and with or without a sulfonylurea, and add-on to MDI insulin with or without metformin.

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infection

Vaginal moniliasis, vulvovaginitis, balanitis and other genital infections were reported more frequently in patients treated with empagliflozin. These infections were reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo, and the difference in frequency was less pronounced in males. The genital tract infections were mild or moderate in intensity.

Increased urination

Increased urination (including the predefined terms pollakiuria, polyuria, and nocturia) was observed at higher frequencies in patients treated with empagliflozin compared to placebo. Increased urination was mostly mild or moderate in intensity. The frequency of reported nocturia was similar for placebo and empagliflozin.

Urinary tract infection

The overall frequency of urinary tract infection reported as adverse event was similar in patients treated with empagliflozin 25 mg and placebo and higher in empagliflozin 10 mg. Similar to placebo, urinary tract infection was reported more frequently for empagliflozin in patients with a history of chronic or recurrent urinary tract infections. The intensity (mild, moderate, severe) of urinary tract infection was similar in patients treated with empagliflozin and placebo. Urinary tract infection was reported more frequently in females treated with empagliflozin compared to placebo; there was no difference in males.

Volume depletion

The overall frequency of volume depletion (including the predefined terms blood pressure (ambulatory) decreased, blood pressure systolic decreased, dehydration, hypotension, hypovolaemia, orthostatic hypotension, and syncope) was similar in patients treated with empagliflozin and placebo. The frequency of volume depletion events was increased in patients 75 years and older treated with empagliflozin 10 mg or empagliflozin 25 mg compared to placebo.

Blood creatinine increased/Glomerular filtration rate decreased

The overall frequency of patients with increased blood creatinine and decreased glomerular filtration rate were similar between empagliflozin and placebo.

Initial increases in creatinine and initial decreases in estimated glomerular filtration rates in patients treated with empagliflozin were generally transient during continuous treatment or reversible after drug discontinuation of treatment.

Overdose

Symptoms

In controlled clinical studies single doses of up to 800 mg empagliflozin (equivalent to 32 times the highest recommended daily dose) in healthy volunteers and multiple daily doses of up to 100 mg empagliflozin (equivalent to 4 times the highest recommended daily dose) in patients with type 2 diabetes did not show any toxicity. Empagliflozin increased urine glucose excretion leading to an increase in urine volume. The observed increase in urine volume was not dose-dependent and is not clinically meaningful. There is no experience with doses above 800 mg in humans.

Therapy

In the event of an overdose, treatment should be initiated as appropriate to the patient's clinical status. The removal of empagliflozin by haemodialysis has not been studied.

Storage

Store below 25°C.

Keep out of reach and sight of children.

Prescription only medicine.

Date of publication/ review.: 17/03/2022

If you have any questions about this product or would like to report an adverse reaction contact us by phone / email : 0018888306075 / drug.safety@blissgvs.com

XIGPA 10/25

Comprimés d'Empagliflozine 10/25 mg

Composition: Chaque comprimé pelliculé contient:

Empagliflozine 10 / 25 mg

Excipients q.s.p.

Pharmacodynamique:

Groupe pharmacothérapeutique: Médicaments utilisés dans le diabète, Médicaments hypoglycémiants, à l'exception des insulines, code ATC : A10BK03

Mécanisme d'action

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif réversible, très puissant (CI₅₀ de 1,3 nmol) et sélectif du co-transporteur 2 de sodium-glucose (SGLT2). L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs de glucose important pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est 5000 fois plus sélectif pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption du glucose dans l'intestin. Le SGLT2 est fortement exprimé dans le rein, alors que l'expression dans les autres tissus est absente ou très faible. En tant que principal transporteur, il est responsable de la réabsorption du glucose à partir du filtrat glomérulaire dans la circulation. Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'hyperglycémie, une quantité plus élevée de glucose est filtrée et réabsorbée.

L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients souffrant de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein par ce mécanisme glucurétique dépend de la concentration de glucose dans le sang et du TFG. L'inhibition du SGLT2 chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'hyperglycémie entraîne une excrétion excessive de glucose dans l'urine. De plus, l'initiation de l'empagliflozine augmente l'excrétion du sodium, ce qui entraîne une diurèse osmotique et une réduction du volume intravasculaire.

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

L'empagliflozine améliore à la fois le taux de glucose plasmatique à jeun et postprandiale. 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, y compris du modèle d'évaluation de l'homéostasie-β (HOMA-β), a été observée. De plus, l'excrétion urinaire de glucose déclenche la perte de calories, associée à la perte de graisse corporelle et à la réduction du poids corporel. La glucosurie observée avec l'empagliflozine s'accompagne d'une diurèse qui peut contribuer à une réduction soutenue et modérée de la pression artérielle.

L'empagliflozine réduit également la réabsorption du sodium et augmente la livraison du sodium au tubule distal. Cela peut influencer plusieurs fonctions physiologiques, y compris, mais sans s'y limiter, l'augmentation de la rétroaction tubuloglomérulaire et la réduction de la pression intraglomérulaire, la diminution de la pré-charge et de la post-charge du cœur et la régulation négative de l'activité sympathique.

Pharmacocinétique

Absorption

La pharmacocinétique de l'empagliflozine a été largement caractérisée chez des volontaires en bonne santé et des patients souffrant de diabète de type 2. Après son administration par voie orale, l'empagliflozine était rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales se produisant à une Tmax médiane de 1,5 heures après la dose. Par la suite, les concentrations plasmatiques ont diminué de manière biphasique avec une phase de distribution rapide et une phase terminale relativement lente. L'ASC et la Cmax plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre étaient de 1870 nmol.h/l et 259 nmol/l avec l'empagliflozine à raison de 10 mg et de 4740 nmol.h/l et 687 nmol/l avec l'empagliflozine à raison de 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 à l'état d'équilibre et à dose unique étaient similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps. Il n'y avait aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique de l'empagliflozine entre les volontaires en bonne santé et les patients souffrant de diabète de type 2.

L'administration d'empagliflozine à raison de 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 Cmax 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 de l'analyse pharmacocinétique de population. Après l'administration d'une solution orale de [14C]-empagliflozine à des volontaires en bonne santé, la répartition dans les globules rouges était d'environ 37% et la liaison aux protéines plasmatiques était de 86%.

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 à 10,6 l/heure. Les variabilités inter-sujet et résiduelle pour la clairance orale de l'empagliflozine étaient de 39,1% et 35,8%, respectivement. Avec une administration unique quotidienne, les concentrations plasmatiques d'empagliflozine à l'état d'équilibre ont été atteintes à partir de 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 d'empagliflozine marquée au 14C à des volontaires en bonne santé, environ 96% de la radioactivité liée au médicament a été éliminée dans les selles (41%) ou l'urine (54%). 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.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (TFGe <30 à <90 ml/min/1,73 m²) et chez les patients présentant une insuffisance rénale / une insuffisance rénale terminale (IRT), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18%, 20%, 66% et 48%, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales de l'empagliflozine étaient similaires chez les sujets présentant une altération modérée de la fonction rénale et une insuffisance rénale / IRT par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales de l'empagliflozine étaient environ 20% plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou sévère que chez les sujets présentant une fonction rénale normale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec la diminution du TFGe, 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 présentant une fonction hépatique normale.

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 inférieure de 5,82%, 10,4% et 17,3% chez les sujets présentant un IMC de 30, 35 et 45 kg/m², respectivement, par rapport aux sujets présentant un indice de masse corporelle de 25 kg/m².

Sexe

Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population.

Race

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

Personnes âgées

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

Population pédiatrique

Une étude pédiatrique de phase 1 a examiné la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'empagliflozine (5 mg, 10 mg et 25 mg) chez des enfants et des adolescents âgés de ≥ 10 à < 18 ans souffrant de diabète de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées étaient cohérentes avec celles trouvées chez les sujets adultes.

Indications thérapeutiques

Xigpa est indiqué pour le traitement des adultes présentant un diabète sucré de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice

- en monothérapie lorsqu'il est considéré que la metformine est inappropriée en raison d'une intolérance

- en plus d'autres médicaments pour le traitement du diabète

Posologie

Posologie

La dose de départ recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et le traitement d'appoint combiné avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Chez les patients tolérant l'empagliflozine à raison de 10 mg une fois par jour qui présentant un TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg.

Lorsque l'empagliflozine est utilisée en combinaison avec une sulfonylurée ou avec de l'insuline, une dose plus faible de la sulfonylurée ou de l'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Populations particulières

Insuffisance rénale

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant un TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr ≥ 60 ml/min.

Le traitement par empagliflozine ne doit pas être initié chez les patients présentant un TFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients tolérant l'empagliflozine dont le TFG_e chute constamment en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. Le traitement par empagliflozine doit être arrêté lorsque le TFG_e est constamment inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr constamment inférieure à 45 ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car il n'est pas attendu qu'elle soit efficace chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Par conséquent, l'utilisation de l'empagliflozine n'est pas recommandée dans cette population.

Personnes âgées

En aucun ajustement de la dose n'est recommandé en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, un risque accru de déplétion volumique doit être pris en compte. Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'initiation du traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients utilisés dans la formulation.

Mises en garde spéciales et précautions

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), notamment des cas potentiellement mortels et mortels, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la présentation de la condition était atypique avec des valeurs de glycémie modérément élevée, inférieure à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ne sait pas si l'ACD est plus susceptible de se produire avec des doses élevées d'empagliflozine. Le risque d'acidocétose diabétique doit être pris en compte en cas de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés respiratoires, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Il faut immédiatement évaluer les patients pour une acidocétose si ces symptômes se produisent, indépendamment du taux de glycémie.

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

Le traitement doit être interrompu chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou des maladies graves et aiguës. La surveillance des cétones est recommandée chez ces patients. La mesure du taux de cétone dans le sang est préférable à celle dans l'urine. Le traitement par empagliflozine peut être repris lorsque les valeurs de cétone sont normales et que l'état du patient s'est stabilisé.

Avant d'initier le traitement par empagliflozine, il faut prendre en compte les facteurs dans les antécédents du patient pouvant le prédisposer à l'acidocétose.

Les patients pouvant présenter un risque plus élevé d'ACD comprennent les patients présentant une faible réserve de cellules bêta (p.ex. patients souffrant de diabète de type 2 ayant un faible peptide C, patients souffrant de diabète auto-immun latent (LADA) ou patients ayant des antécédents de pancréatite), les patients ayant des conditions menant à un apport alimentaire restreint 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 aiguë, d'une chirurgie ou d'un abus d'alcool. Les inhibiteurs SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

Redémarrer le traitement par un inhibiteur du SGLT2 chez les patients ayant déjà eu une ACD pendant un traitement par un inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandé, à moins qu'un autre facteur de précipitation évident ne soit identifié et résolu.

Xigpa ne doit pas être utilisée pour le traitement des patients souffrant de diabète de type 1.

Insuffisance rénale

Xigpa ne doit pas être initié chez les patients présentant un TFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou une CrCl <60 mL/min. Chez les patients tolérant l'empagliflozine dont le TFG_e est constamment inférieur à 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr <60 mL/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. Le traitement par empagliflozine doit être arrêté lorsque le TFG_e est constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou la ClCr constamment inférieure à 45 mL/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse, car il n'est pas attendu qu'elle soit efficace chez ces patients.

Surveillance de la fonction rénale

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. Par conséquent, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

- Avant l'initiation du traitement par empagliflozine et périodiquement pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an.
- Avant l'initiation de tout médicament concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Atteinte hépatique

Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés avec l'empagliflozine dans les essais cliniques. Aucun lien de causalité entre l'empagliflozine et l'atteinte hépatique n'a été établi.

Hématocrite élevé

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec le traitement par empagliflozine.

Risque de déplétion volumique

Sur la base du mode d'action des inhibiteurs du SGLT-2, la diurèse osmotique accompagnant la glucosurie thérapeutique peut entraîner une diminution modeste de la pression artérielle. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence chez les patients pour lesquels une chute de la pression artérielle induite par l'empagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, les patients sous traitement antihypertenseur ayant des antécédents d'hypotension ou les patients âgés de 75 ans et plus. En cas de conditions pouvant mener à une perte de liquide (p.ex. maladie gastro-intestinale), une surveillance soigneuse du volume (p.ex. examen physique, mesures de la pression artérielle et tests de laboratoire incluant l'hématocrite et les électrolytes) est recommandée pour les patients recevant de l'empagliflozine. Une interruption temporaire du traitement par empagliflozine doit être envisagée jusqu'à ce que la perte de liquide soit corrigée.

Personnes âgées

L'effet de l'empagliflozine sur l'excrétion urinaire de glucose est associé à une diurèse osmotique, ce qui pourrait affecter l'état d'hydratation. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent présenter un risque plus élevé de déplétion volumique. Un nombre plus élevé de patients traités par empagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à la déplétion volumique par rapport au placebo. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée à leur apport volumique en cas de co-administration de médicaments pouvant entraîner une déplétion volumique (p.ex. diurétiques, inhibiteurs de l'ECA). L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'initiation du traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée.

Infections des voies urinaires

Des cas post-commercialisation d'infections urinaires compliquées, y compris des pyélonéphrites et des urosepticémies, ont été rapportés chez des patients traités par empagliflozine. Une interruption temporaire du traitement par empagliflozine doit être envisagée chez les patients présentant des infections urinaires compliquées.

Fasciite nécrosante du périnée

Des cas post-commercialisation de fasciite nécrosante du périnée, (également connue sous le nom de gangrène de Fournier) ont été rapportés chez des patients et des patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. Il s'agit d'un événement rare mais grave et potentiellement mortel qui nécessite une intervention chirurgicale urgente et une antibiothérapie.

Il faut conseiller aux patients de consulter un médecin s'ils présentent une combinaison de symptômes de douleur, sensibilité, érythème ou gonflement dans la zone génitale ou périnéale, avec de la fièvre ou un malaise. Il faut savoir qu'une infection uro-génitale ou un abcès périnéal peuvent précéder la fasciite nécrosante. En cas de soupçon de gangrène de Fournier, Xigpa doit être arrêté et un traitement rapide (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être institué.

Amputations des membres inférieurs

Une augmentation des cas d'amputation des membres inférieurs (principalement de l'orteil) a été observée au cours des études cliniques à long terme avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ne sait pas s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important d'offrir aux patients des conseils sur les soins préventifs de routine pour les pieds.

Évaluations de l'urine en laboratoire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant Xigpa seront positifs au test de glucose dans l'urine.

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 du SGLT2. Il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes pour surveiller le contrôle glycémique.

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un problème de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'empagliflozine chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux montrent que l'empagliflozine traverse le placenta à la fin de la gestation dans une mesure très limitée mais n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne le développement embryonnaire précoce. Cependant, des études sur les animaux ont montré des effets négatifs sur le développement postnatal. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser Xigpa pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée chez les humains n'est disponible sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait. Les données toxicologiques disponibles chez les animaux ont montré que

l'empagliflozine est excrétée dans le lait. Un risque pour le nouveau-né / nourrisson allaité ne peut pas être exclu. Xigpa ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude sur les effets sur la fertilité chez les humains n'a été réalisée avec Xigpa. Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la fertilité.

Interactions

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

L'empagliflozine peut s'ajouter à l'effet diurétique des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension.

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, tels que les sulfonylurées, peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie lors d'une administration en combinaison avec l'empagliflozine.

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur l'empagliflozine

Les données in vitro suggèrent que la principale voie de métabolisation de l'empagliflozine chez les humains 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 des OAT1 et OCT2. L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et des de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS).

La co-administration d'empagliflozine et de probénécide, un inhibiteur des enzymes UGT et de l'OAT3, a entraîné une augmentation de 26% des concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine (C_{max}) et une augmentation de 53% de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC). Ces changements ne sont pas considérés comme significatives sur le plan clinique.

L'effet de l'induction de l'UGT (p.ex. induction par la rifampicine ou la phénytoïne) sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. Le co-traitement avec des inducteurs connus des enzymes UGT n'est pas recommandé en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité. Si un inducteur de ces enzymes UGT doit être co-administré, une surveillance du contrôle glycémique pour évaluer la réponse à Xigpa est appropriée.

L'inhibition des transporteurs OATP1B1/1B3 par la co-administration avec la rifampicine a entraîné une augmentation de 75% de la C_{max} et de 35% de l'ASC de l'empagliflozine. Ces changements ne sont pas considérés comme significatives sur le plan clinique.

L'exposition à l'empagliflozine était similaire avec et sans co-administration avec le vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, indiquant que l'inhibition de la P-gp n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'empagliflozine.

Les études d'interactions 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

Sur la base des études in vitro, l'empagliflozine n'inhibe, n'inactive ou n'induit pas 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 en concomitance sont donc considérées comme peu probables.

L'empagliflozine n'inhibe pas la P-gp aux doses thérapeutiques. Sur la base des études in vitro, l'empagliflozine est considérée comme peu susceptible de provoquer des interactions avec des substances actives qui sont des substrats de la P-gp. La co-administration de digoxine, un substrat de la P-gp, et d'empagliflozine a entraîné une augmentation de 6% de l'ASC et de 14% de la Cmax de la digoxine. Ces changements ne sont pas considérés comme significatives sur le plan clinique.

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

Les études d'interaction menées chez des volontaires en bonne santé suggèrent que l'empagliflozine n'a eu aucun effet cliniquement pertinent 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.

Effets indésirables

Les effets indésirables classés par classe de système organique et par termes préférés de MedDRA rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine dans les études contrôlées par placebo sont présentés ci-dessous.

Les effets indésirables sont indiqués par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme : très fréquentes ($\geq 1/10$), fréquentes ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquentes ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rares ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Classe de système organique

Infections et infestations

Fréquent :

Moniliase vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Infection des voies urinaires (y compris pyélonéphrite et urosepticémie)

Fréquence indéterminée :

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Hypoglycémie (lors d'une utilisation avec une sulfonylurée ou de l'insuline)

Fréquent : Soif

Rare : Acidocétose diabétique

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquent : Prurit (généralisé), éruption cutanée

Peu fréquent : Urticaire

Fréquence indéterminée : Œdème de Quincke

Troubles vasculaires

Peu fréquent : Déplétion volumique

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : Augmentation de l'urination

Peu fréquent : Dysurie

Investigations

Fréquent : Augmentation des lipides sériques

Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine / diminution du taux de filtration glomérulaire

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond dans les études respectives et était similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en complément de la metformine, en complément de la pioglitazone avec ou sans metformine, en complément de la linagliptine et la metformine, en adjoit à un traitement standard et pour la combinaison d'empagliflozine et de metformine chez les patients n'ayant jamais reçu les médicaments par rapport à ceux traités par l'empagliflozine et la metformine en tant que composants individuels. Une fréquence accrue a été observée lorsqu'elle était administrée en complément de la metformine et d'une sulfonylurée, en complément de l'insuline basale avec ou sans metformine et avec ou sans sulfonylurée, et en complément de l'injection multiple quotidienne d'insuline avec ou sans metformine.

Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)

Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en complément de la metformine, en complément de la metformine et d'une sulfonylurée, en complément de la pioglitazone avec ou sans metformine, en complément de la linagliptine et la metformine, en adjoit à un traitement standard et pour la combinaison d'empagliflozine et de metformine chez les patients n'ayant jamais reçu les médicaments par rapport à ceux traités par l'empagliflozine et la metformine en tant que composants individuels. Une fréquence accrue a été observée lorsqu'elle était administrée en complément de l'insuline basale avec ou sans metformine et avec ou sans une sulfonylurée, et en complément de l'injection multiple quotidienne d'insuline avec ou sans metformine.

Moniliase vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Les cas de moniliase vaginale, de vulvovaginite, de balanite et d'autres infections génitales étaient rapportés plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine. Ces infections étaient rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine par rapport au placebo, et la différence en termes de fréquence était moins prononcée chez les mâles. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère ou modérée.

Miction accrue

Une miction accrue (notamment les termes prédéfinis pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée à des fréquences plus élevées chez les patients traités par empagliflozine par rapport au placebo. La miction accrue était d'intensité légère ou modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine.

Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme effet indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine à raison de 25 mg et par placebo et plus élevée chez ceux traités par empagliflozine à raison de 10 mg. Comme pour le placebo, les cas d'infection des voies urinaires ont été rapporté plus fréquemment avec l'empagliflozine chez les patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes des voies urinaires. L'intensité (légère, modérée, sévère) de l'infection des voies urinaires était similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo. Les cas d'infection des voies urinaires ont été rapportés plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine par rapport au placebo ; il n'y avait aucune différence chez les mâles.

Déplétion volumique

La fréquence globale de la déplétion volumique (notamment les termes prédéfinis diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) était similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo. La fréquence des cas de déplétion volumique a augmenté chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine à raison de 10 mg ou empagliflozine à raison de 25 mg par rapport au placebo.

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 taux de filtration glomérulaire était similaire entre l'empagliflozine et le placebo.

Les augmentations initiales de la créatinine et les diminutions initiales des taux de filtration glomérulaire estimés chez les patients traités par empagliflozine étaient généralement transitoires pendant le traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Surdosage

Symptômes

Dans des études cliniques contrôlées, les doses uniques allant jusqu'à 800 mg d'empagliflozine (équivalentes à 32 fois la dose quotidienne la plus élevée recommandée) chez des volontaires en bonne santé et les doses quotidiennes multiples allant jusqu'à 100 mg d'empagliflozine (équivalentes à 4 fois la dose quotidienne la plus élevée recommandée) chez des patients souffrant de diabète de type 2 n'ont pas montré de toxicité. L'empagliflozine a augmenté l'excrétion urinaire de glucose, entraînant une augmentation du volume urinaire. L'augmentation observée du volume urinaire n'était pas dépendante de la dose et n'est pas cliniquement significative. Il n'existe aucune expérience avec les doses supérieures à 800 mg chez les humains.

Traitement

En cas de surdosage, un traitement doit être initié en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

Conservation

Conserver en dessous de 25°C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Médicament délivré sur ordonnance seulement.

Date de publication / révision. 17/03/2022

Si vous avez des questions sur ce produit ou si vous souhaitez signaler un effet indésirable contactez-nous par téléphone / email : 0018888306075 / drug.safety@blissgvs.com

XIGPA 10/25

Empagliflozina Comprimidos 10/25 mg

Composição: Cada comprimido revestido por película contém:

Empagliflozina 10/25 mg

Excipientes q.b.

Farmacodinâmica:

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados na diabetes, Outros medicamentos para baixar a glicemia, excl. insulinas, código ATC: A10BK03

Mecanismo de ação:

A empagliflozina é um inibidor competitivo, reversível, altamente potente (IC₅₀ de 1,3 nmol) e seletivo do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT2). A empagliflozina não inibe outros transportadores de glicose importantes para o transporte de glicose para os tecidos periféricos e é 5000 vezes mais seletiva para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador responsável pela absorção de glicose no intestino. O SGLT2 é altamente expresso no rim, enquanto a expressão em outros tecidos está ausente ou é muito baixa. É responsável, como transportador predominante, pela reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta à circulação. Em pacientes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia, é filtrada e reabsorvida uma quantidade maior de glicose.

A empagliflozina melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo a reabsorção renal de glicose. A quantidade de glicose removida pelo rim por meio desse mecanismo glicurético depende da concentração de glicose no sangue e da TFG. A inibição de SGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2 e hiperglicemia leva à excreção excessiva de glicose na urina. Além disso, o início da empagliflozina aumenta a excreção de sódio, resultando em diurese osmótica e redução do volume intravascular.

Em pacientes com diabetes tipo 2, a excreção urinária de glicose aumentou imediatamente após a primeira dose de empagliflozina e é contínua ao longo do intervalo de 24 horas. O aumento da excreção urinária de glicose foi mantido no final do período de tratamento de 4 semanas, com média de aproximadamente 78 g/dia. O aumento da excreção urinária de glicose resultou em uma redução imediata nos níveis de glicose plasmática em pacientes com diabetes tipo 2.

A empagliflozina melhora os níveis de glicose plasmática em jejum e pós-prandial. O mecanismo de ação da empagliflozina é independente da função das células beta e da via da insulina e isso contribui para um baixo risco de hipoglicemia. Foi observada melhoria dos marcadores substitutos da função das células beta, incluindo Avaliação do Modelo de Homeostase-β (HOMA-β. Além disso, a excreção urinária de glicose desencadeia a perda de calorias, associada à perda de gordura corporal e redução do peso corporal. A glicosúria observada com a empagliflozina é acompanhada de diurese que pode contribuir para uma redução sustentada e moderada da pressão arterial.

A empagliflozina também reduz a reabsorção de sódio e aumenta a liberação de sódio para o túbulo distal. Isso pode influenciar várias funções fisiológicas, incluindo, mas não se

limitando a, aumentar o feedback tubuloglomerular e reduzir a pressão intraglomerular, diminuir a pré e pós-carga do coração e a regulação negativa da atividade simpática.

Farmacocinética

Absorção

A farmacocinética da empagliflozina foi extensivamente caracterizada em voluntários saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2. Após administração oral, a empagliflozina foi rapidamente absorvida com picos de concentração plasmática ocorrendo em um t_{max} mediana de 1,5 horas pós-dose. A partir daí, as concentrações plasmáticas diminuíram de maneira bifásica com uma fase de distribuição rápida e uma fase terminal relativamente lenta. A AUC e C_{max} médias do plasma em estado de equilíbrio foram 1.870 nmol.h/l e 259 nmol/l com empagliflozina 10 mg e 4.740 nmol.h/l e 687 nmol/l com empagliflozina 25 mg uma vez ao dia. A exposição sistêmica da empagliflozina aumentou de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e de estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo farmacocinética linear em relação ao tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e pacientes com diabetes tipo 2.

A administração de 25 mg de empagliflozina após a ingestão de uma refeição rica em gorduras e hipercalórica resultou numa exposição ligeiramente inferior; A AUC diminuiu em aproximadamente 16% e a C_{max} em aproximadamente 37% em comparação com a condição de jejum. O efeito observado dos alimentos na farmacocinética da empagliflozina não foi considerado clinicamente relevante e a empagliflozina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

O volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio foi estimado em 73,8 l com base na análise farmacocinética da população. Após a administração de uma solução oral de [14C]-empagliflozina a voluntários saudáveis, a partição de glóbulos vermelhos foi de aproximadamente 37% e a ligação às proteínas plasmáticas foi de 86%.

Eliminação

Com base na análise farmacocinética da população, a meia-vida de eliminação terminal aparente da empagliflozina foi estimada em 12,4 horas e a depuração oral aparente foi de 10,6 l/hora. As variabilidades inter-indivíduos e residuais para a depuração oral da empagliflozina foram 39,1% e 35,8%, respectivamente. Com a administração de uma vez ao dia, as concentrações plasmáticas de empagliflozina no estado de equilíbrio foram atingidas na quinta dose. Consistente com a meia-vida, até 22% de acúmulo, em relação à AUC plasmática, foi observado no estado de equilíbrio. Após a administração de uma solução oral de [14C]-empagliflozina a voluntários saudáveis, aproximadamente 96% da radioatividade relacionada ao medicamento foi eliminada nas fezes (41%) ou na urina (54%). A maioria da radioatividade relacionada com o fármaco recuperada nas fezes foi o fármaco original inalterado e aproximadamente metade da radioatividade relacionada com o fármaco excretada na urina foi o fármaco original inalterado.

Populações Especiais

Compromisso renal

Em pacientes com compromisso renal leve, moderado ou grave (TFGe <30 - <90 mL/min/1,73 m²) e pacientes com insuficiência renal/doença renal terminal (ESRD), a AUC da

empagliflozina aumentou aproximadamente 18%, 20%, 66% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram semelhantes em indivíduos com comprometimento renal moderado e insuficiência renal/ESRD em comparação com pacientes com função renal normal. Os níveis plasmáticos máximos de empagliflozina foram aproximadamente 20% maiores em indivíduos com comprometimento renal leve e grave em comparação com indivíduos com função renal normal. A análise farmacocinética populacional mostrou que a depuração oral aparente da empagliflozina diminuiu com a diminuição da TFGe levando a um aumento na exposição ao medicamento.

Comprometimento hepático

Em indivíduos com comprometimento hepático leve, moderado e grave de acordo com a classificação de Child-Pugh, a AUC da empagliflozina aumentou aproximadamente 23%, 47% e 75% e a Cmax em aproximadamente 4%, 23% e 48%, respectivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Índice de Massa Corporal

O índice de massa corporal não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da empagliflozina com base na análise farmacocinética da população. Nesta análise, a AUC foi estimada em 5,82%, 10,4% e 17,3% menor em indivíduos com IMC de 30, 35 e 45 kg/m², respectivamente, em comparação com indivíduos com índice de massa corporal de 25 kg/m².

Gênero

O sexo não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de empagliflozina com base na população de análise farmacocinética.

Raça

Na análise farmacocinética populacional, a AUC foi estimada ser 13,5% maior em asiáticos com índice de massa corporal de 25 kg/m² em comparação com não asiáticos com um índice de massa corporal de 25 kg/m².

Idosos

A idade não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética de empagliflozina com base na população de análise farmacocinética.

População pediátrica

Um estudo pediátrico de Fase 1 examinou a farmacocinética e farmacodinâmica da empagliflozina (5 mg, 10 mg e 25 mg) em crianças e adolescentes ≥ 10 a < 18 anos de idade com diabetes mellitus tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com aquelas encontradas em indivíduos adultos.

Indicação Terapêutica

Xigpa é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adjuvante da dieta e do exercício.

- como monoterapia quando a metformina é considerada inadequada devido à intolerância
- além de outros medicamentos para o tratamento da diabetes

Posologia

Posologia

A dose inicial recomendada é de 10 mg de empagliflozina uma vez por dia para monoterapia e terapêutica combinada com outros medicamentos para o tratamento da diabetes. Em

pacientes que toleram empagliflozina 10 mg uma vez ao dia com TFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m² e necessitam de um controle glicêmico mais rígido, a dose pode ser aumentada para 25 mg uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 25 mg.

Quando a empagliflozina é utilizada em combinação com uma sulfonilureia ou com insulina, pode considerar-se uma dose mais baixa de sulfonilureia ou insulina para reduzir o risco de hipoglicemia.

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao mecanismo de ação, a eficácia glicêmica da empagliflozina depende da função renal. Não é necessário ajuste de dose para pacientes com TFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl ≥ 60 mL/min.

A empagliflozina não deve ser iniciada em pacientes com TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl < 60 mL/min. Em pacientes que toleram empagliflozina cuja TFG_e cai persistentemente abaixo de 60 mL/min/1,73 m² ou CrCl abaixo de 60 mL/min, a dose de empagliflozina deve ser ajustada ou mantida em 10 mg uma vez ao dia. A empagliflozina deve ser descontinuada quando a TFG_e está persistentemente abaixo de 45 mL/min/1,73 m² ou a CrCl persistentemente abaixo de 45 mL/min.

A empagliflozina não deve ser utilizada em pacientes com doença renal terminal (ESRD) ou em pacientes em diálise, uma vez que não se espera que seja eficaz nestes pacientes.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com compromisso hepático. A exposição à empagliflozina é aumentada em pacientes com compromisso hepático grave. A experiência terapêutica em pacientes com compromisso hepático grave é limitada e, portanto, não é recomendado para uso nessa população.

Idosos

Com base na idade não é recomendado o ajuste da dose. Em pacientes com 75 anos ou mais, dever ser tido em consideração um risco aumentado de depleção de volume. Em doentes com idade igual ou superior a 85 anos, o início da terapêutica com empagliflozina não é recomendado devido à experiência terapêutica limitada.

População pediátrica

A segurança e eficácia da empagliflozina em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos, engolidos inteiros com água. Se uma dose for esquecida, essa deve ser tomada assim que o paciente se lembrar; no entanto, não deve ser tomada uma dose dupla no mesmo dia.

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes usados nesta formulação.

Advertências e precauções especiais

Cetoacidose diabética

Casos raros de cetoacidose diabética (CAD), incluindo casos fatais e com risco de vida, foram relatados em pacientes tratados com inibidores de SGLT2, incluindo empagliflozina. Em vários casos, a apresentação da condição foi atípica com valores de glicose no sangue apenas

moderadamente aumentados, abaixo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Não se sabe se a CAD é mais provável de ocorrer com doses mais altas de empagliflozina.

O risco de cetoacidose diabética deve ser considerado no caso de sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade respiratória, confusão, fadiga incomum ou sonolência. Os pacientes devem ser avaliados para cetoacidose imediatamente se esses sintomas ocorrerem, independentemente do nível de glicose no sangue.

Em pacientes com suspeita ou diagnóstico de CAD, o tratamento com empagliflozina deve ser descontinuado imediatamente.

O tratamento deve ser interrompido em pacientes hospitalizados para grandes procedimentos cirúrgicos ou doenças médicas graves agudas. Recomenda-se o monitoramento das cetonas nesses pacientes. A medição dos níveis de cetona no sangue é preferível à urina. O tratamento com empagliflozina pode ser reiniciado quando os valores de cetona estiverem normais e a condição do paciente estiver estabilizada.

Antes de iniciar a empagliflozina, devem ser considerados os fatores na história do paciente que podem predispor à cetoacidose.

Os pacientes que podem estar em maior risco de CAD incluem pacientes com baixa reserva de função das células beta (p.e., pacientes com diabetes tipo 2 com baixo peptídeo C ou diabetes autoimune latente em adultos (LADA) ou pacientes com histórico de pancreatite), pacientes com condições que levam à ingestão restrita de alimentos ou desidratação grave, pacientes para os quais as doses de insulina são reduzidas e pacientes com necessidades aumentadas de insulina devido a doença médica aguda, cirurgia ou abuso de álcool. Os inibidores de SGLT2 devem ser usados com cautela nesses pacientes.

Não é recomendado reiniciar o tratamento com inibidor de SGLT2 em pacientes com CAD anterior durante o tratamento com inibidor de SGLT2, a menos que outro fator precipitante claro seja identificado e resolvido.

Xigpa não deve ser usado para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1.

Compromisso renal

Xigpa não deve ser iniciado em pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min. Em pacientes que toleram empagliflozina cuja TFG cai persistentemente abaixo de 60 ml/min/1,73 m² ou CrCl < 60 ml/min, a dose de empagliflozina deve ser ajustada ou mantida em 10 mg uma vez ao dia. A empagliflozina deve ser descontinuada quando a TFG estiver persistentemente abaixo de 45 ml/min/1,73 m² ou a CrCl persistentemente abaixo de 45 ml/min. A empagliflozina não deve ser usada em pacientes com ESRD ou em pacientes em diálise, pois não se espera que seja eficaz nesses pacientes.

Monitoramento da função renal

Devido ao mecanismo de ação, a eficácia glicêmica da empagliflozina depende da função renal. Portanto, a avaliação da função renal é recomendada da seguinte forma:

- Antes do início da empagliflozina e periodicamente durante o tratamento, ou seja, pelo menos anualmente
- Antes do início de qualquer medicamento concomitante que possa ter um impacto negativo na função renal.

Lesão hepática

Foram relatados casos de lesão hepática com empagliflozina em ensaios clínicos. Não foi estabelecida uma relação causal entre empagliflozina e a lesão hepática.

Hematócrito elevado

Foi observado aumento do hematócrito com o tratamento de empagliflozina.

Risco de depleção de volume

Com base no modo de ação dos inibidores de SGLT2, a diurese osmótica que acompanha a glicosúria terapêutica pode levar a uma diminuição modesta da pressão arterial. Portanto, deve-se ter cautela em pacientes para os quais uma queda na pressão arterial induzida pela empagliflozina pode representar um risco, como pacientes com doença cardiovascular conhecida, pacientes em terapia anti-hipertensiva com histórico de hipotensão ou pacientes com 75 anos ou mais.

No caso de condições que possam levar à perda de líquidos (p.e., doença gastrointestinal), recomenda-se a monitorização cuidadosa do estado do volume (p.e., exame físico, medições da pressão arterial, testes laboratoriais incluindo hematócrito) e eletrólitos para doentes a receber empagliflozina. Deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento com empagliflozina até que a perda de líquidos seja corrigida.

Idosos

O efeito da empagliflozina na excreção urinária de glicose está associado à diurese osmótica, o que pode afetar o estado de hidratação. Pacientes com 75 anos ou mais podem ter um risco aumentado de depleção de volume. Um número maior desses pacientes tratados com empagliflozina apresentou reações adversas relacionadas à depleção de volume em comparação ao placebo. Assim, deve ser dada especial atenção à sua ingestão de volume no caso de medicamentos coadministrados que possam levar à depleção de volume (p.e., diuréticos, inibidores da ECA). A experiência terapêutica em doentes com idade igual ou superior a 85 anos é limitada. O início da terapia com empagliflozina nesta população não é recomendado.

Infecções do trato urinário

Casos pós-comercialização de infecções complicadas do trato urinário, incluindo pielonefrite e urosepsis, foram relatados em pacientes tratados com empagliflozina. A interrupção temporária da empagliflozina deve ser considerada em pacientes com infecções complicadas do trato urinário.

Fasceíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram relatados casos pós-comercialização de fasceíte necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier) em pacientes do sexo feminino e masculino em uso de inibidores de SGLT2. Esse é um evento raro, mas grave e potencialmente fatal que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os pacientes devem ser aconselhados a procurar atendimento médico se apresentarem uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Esteja ciente de que tanto a infecção urogenital quanto o abscesso perineal podem preceder a fasceíte necrosante. Se houver suspeita de gangrena de Fournier, Xigpa deve ser descontinuado e o tratamento imediato (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico) deve ser instituído.

Amputações de membros inferiores

Foi observado um aumento nos casos de amputação de membros inferiores (principalmente do dedo do pé) em estudos clínicos de longo prazo com outro inibidor de SGLT2. Não se sabe se isso constitui um efeito de classe. Como para todos os pacientes diabéticos, é importante aconselhar os pacientes sobre cuidados preventivos de rotina com os pés.

Avaliações laboratoriais de urina

Devido ao seu mecanismo de ação, os pacientes que tomam Xigpa terão testes positivos para glicose na urina.

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 que tomam inibidores de SGLT2. Aconselha-se o uso de métodos alternativos para monitorar o controle glicêmico.

Lactose

Os comprimidos contêm lactose. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total da lactase, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de empagliflozina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostram que a empagliflozina atravessa a placenta durante o final da gestação de forma muito limitada, mas não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos em relação ao desenvolvimento embrionário inicial. No entanto, estudos em animais mostraram efeitos adversos no desenvolvimento pós-natal. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Xigpa durante a gravidez.

Amamentação

Não existem dados disponíveis em humanos sobre a excreção de empagliflozina no leite. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de empagliflozina no leite. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Xigpa não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade humana com Xigpa. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à fertilidade.

Interações

Interações farmacodinâmicas

Diuréticos

A empagliflozina pode aumentar o efeito diurético dos diuréticos tiazídicos e de ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão.

Insulina e secretagogos de insulina

A insulina e os secretagogos de insulina, como as sulfonilureias, podem aumentar o risco de hipoglicemia. Portanto, pode ser necessária uma dose menor de insulina ou um secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia quando usado em combinação com empagliflozina.

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na empagliflozina

Os dados in vitro sugerem que a principal via de metabolismo da empagliflozina em humanos é a glucuronidação pela uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 e UGT2B7. A empagliflozina é um substrato dos transportadores de captação humana OAT3, OATP1B1 e OATP1B3, mas não OAT1 e OCT2. A empagliflozina é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP).

A coadministração de empagliflozina com probenecida, um inibidor das enzimas UGT e OAT3, resultou em um aumento de 26% nas concentrações plasmáticas máximas de empagliflozina (C_{max}) e um aumento de 53% na área sob a curva concentração-tempo (AUC). Essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

O efeito da indução de UGT (p.e., indução por rifampicina ou fenitoína) na empagliflozina não foi estudado. O tratamento concomitante com indutores conhecidos das enzimas UGT não é recomendado devido ao risco potencial de diminuição da eficácia. Se um indutor dessas enzimas UGT precisar ser coadministrado, é apropriado o monitoramento do controle glicêmico para avaliar a resposta ao Xigpa.

A inibição dos transportadores OATP1B1/1B3 por coadministração com rifampicina resultou em um aumento de 75% na C_{max} e um aumento de 35% na AUC da empagliflozina. Essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A exposição à empagliflozina foi semelhante com e sem coadministração com verapamil, um inibidor da P-gp, indicando que a inibição da P-gp não tem qualquer efeito clinicamente relevante na empagliflozina.

Os estudos de interação sugerem que a farmacocinética da empagliflozina não foi influenciada pela coadministração com metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, varfarina, verapamil, ramipril, sinvastatina, torasemida e hidroclorotiazida.

Efeitos da empagliflozina em outros medicamentos

Com base em estudos in vitro, a empagliflozina não inibe, inativa ou induz as isoformas do CYP450. A empagliflozina não inibe UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. As interações medicamentosas envolvendo as principais isoformas CYP450 e UGT com empagliflozina e substratos administrados concomitantemente dessas enzimas são, portanto, consideradas improváveis.

A empagliflozina não inibe a P-gp em doses terapêuticas. Com base em estudos in vitro, considera-se improvável que a empagliflozina cause interações com substâncias ativas que são substratos da P-gp. A coadministração de digoxina, um substrato da P-gp, com empagliflozina resultou em um aumento de 6% na AUC e de 14% na C_{max} de digoxina. Essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

A empagliflozina não inibe os transportadores de captação humana como OAT3, OATP1B1 e OATP1B3 in vitro em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes e, como tal, as interações medicamentosas com substratos desses transportadores de captação são consideradas improváveis.

Estudos de interação realizados em voluntários saudáveis sugerem que a empagliflozina não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, sinvastatina, varfarina, ramipril, digoxina, diuréticos e contraceptivos orais.

Efeitos adversos

As reações adversas classificadas por classe de sistema de órgãos e termos preferidos do MedDRA relatadas em pacientes que receberam empagliflozina em estudos controlados com placebo são apresentadas abaixo.

As reações adversas são listadas por frequência absoluta. As frequências são definidas: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos

Infecções e infestações

Frequentes:

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais

Infecção do trato urinário (incluindo pielonefrite e urosepsis)

Desconhecido:

Fasceíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Doenças do metabolismo e nutrição

Muito frequentes: Hipoglicemia (quando usado com sulfonilureia ou insulina)

Frequentes: Sede

Raros Cetoacidose diabética*

Doenças da pele e do tecido subcutâneo

Frequentes: Prurido (generalizado), Erupção cutânea

Pouco frequentes: Urticária

Desconhecido: Angioedema

Vasculopatias

Pouco frequentes: Depleção do volume

Doenças renais e urinárias

Frequentes: Aumento da micção

Pouco frequentes: Disúria

Investigações

Frequentes: Os lipídios séricos aumentados

Pouco frequentes: Creatinina sanguínea aumentada/taxa de filtração glomerular diminuída

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

A frequência de hipoglicemia dependeu da terapia de base nos respectivos estudos e foi semelhante para empagliflozina e placebo como monoterapia, adição à metformina, adição à pioglitazona com ou sem metformina, como adição à linagliptina e metformina e como adjuvante à terapia padrão e para a combinação de empagliflozina com metformina em pacientes sem experiência prévia no tratamento em comparação com aqueles tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais. Um aumento da frequência foi observado quando administrado como adição à metformina e sulfonilureia, adição à insulina basal com ou sem metformina e com ou sem sulfonilureia e adição à insulina MDI com ou sem metformina.

Hipoglicemia maior (eventos que requerem assistência)

Não foi observado aumento na hipoglicemia com a empagliflozina comparado ao placebo como monoterapia, adicionado à metformina, adicionado à metformina e uma sulfonilureia, adicionado à pioglitazona com ou sem metformina, adicionado à linagliptina e metformina, como adjuvante à terapia de cuidado padrão e para a combinação com empagliflozina com metformina em pacientes sem experiência prévia no tratamento comparado aqueles tratados com empagliflozina e metformina como componentes individuais. Um aumento da frequência foi observado quando administrado como adição à insulina basal com ou sem metformina e com ou sem uma sulfonilureia, e adição à insulina MDI com ou sem metformina.

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais

Monilíase vaginal, vulvovaginite, balanite e outras infecções genitais foram relatadas com mais frequência em pacientes tratadas com empagliflozina. Essas infecções foram relatadas com mais frequência em mulheres tratadas com empagliflozina em comparação com placebo, e a diferença na frequência foi menos pronunciada em homens. As infecções do trato genital foram de intensidade leve ou moderada.

Aumento da micção

O aumento da micção (incluindo os termos predefinidos polaciúria, poliúria e noctúria) foi observado em frequências mais altas em pacientes tratados com empagliflozina em comparação com placebo. O aumento da micção foi principalmente de intensidade leve ou moderada. A frequência de noctúria relatada foi semelhante para placebo e empagliflozina.

Infecção do trato urinário

A frequência geral de infecção do trato urinário relatada como evento adverso foi semelhante em pacientes tratados com empagliflozina 25 mg e placebo e maior em empagliflozina 10 mg. Semelhante ao placebo, a infecção do trato urinário foi relatada com mais frequência para a empagliflozina em pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes do trato urinário. A intensidade (leve, moderada, grave) da infecção do trato urinário foi semelhante em pacientes tratados com empagliflozina e placebo. As infecções do trato urinário foram relatadas mais frequentemente em mulheres tratadas com empagliflozina em comparação ao placebo; não houve diferença em homens.

Depleção do volume

A frequência geral de depleção de volume (incluindo os termos predefinidos pressão arterial (ambulatorial) diminuída, pressão arterial sistólica diminuída, desidratação, hipotensão, hipovolemia, hipotensão ortostática e síncope) foi semelhante em pacientes tratados com empagliflozina e placebo. A frequência de eventos de depleção de volume foi aumentada em pacientes com 75 anos ou mais tratados com empagliflozina 10 mg ou empagliflozina 25 mg em comparação com placebo.

Creatinina sanguínea aumentada/Taxa de filtração glomerular diminuída

A frequência geral de pacientes com aumento da creatinina no sangue e diminuição da taxa de filtração glomerular foi semelhante entre empagliflozina e placebo.

Os aumentos iniciais na creatinina e as diminuições iniciais nas taxas de filtração glomerular estimadas em pacientes tratados com empagliflozina foram geralmente transitórios durante o tratamento contínuo ou reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Sobredosagem

Sintomas

Em estudos clínicos controlados, doses únicas de até 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 vezes a dose diária mais alta recomendada) em voluntários saudáveis e doses diárias múltiplas de até 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 vezes a dose diária mais alta recomendada) em pacientes com diabetes tipo 2 não mostrou qualquer toxicidade. A empagliflozina aumentou a excreção urinária de glicose levando a um aumento do volume urinário. O aumento observado no volume de urina não foi dependente da dose e não é clinicamente significativo. Não há experiência com doses acima de 800 mg em humanos.

Terapia

Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser iniciado conforme apropriado ao estado clínico do doente. A remoção da empagliflozina por hemodiálise não foi estudada.

Conservação

Conservar abaixo dos 25°C.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Medicamento de prescrição médica apenas.

Data de publicação/revisão.:

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: 0018888306075 / drug.safety@blissgvs.com