Zein Plus

Film Coated Tablets & Extended Release Film Coated Tablets

Reva Pharma

Composition: Each Zein Plus (5\500+5\1000+12.5\500+12.5\1000) Film Coated Tablet contains:
- Empagliflozin 5 mg and Metformin HCl 500 mg.
- Empagliflozin 5 mg and Metformin HCl 1000 mg.
- Empagliflozin 12.5 mg and Metformin HCl 500 mg.
- Empagliflozin 12.5 mg and Metformin HCl 1000 mg.

Each Zein Plus (25\1000) Extended Release Film Coated Tablet contains Empagliflozin 25 mg and Metformin HCl Extended Release 1000 mg.

Mechanism of Action:

Zein Plus combines two antihyperglycaemic medicinal products with complementary mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: Empagliflozin is an inhibitor of the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2). Empagliflozin reduces renal reabsorption of filtered glucose and lowers the renal threshold for glucose, and thereby increases urinary glucose excretion. Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering plasma glucose.

Pharmacokinetics:

After oral administration, peak plasma concentrations of Empagliflozin reach after 1.5 hours. The apparent steady-state volume of distribution is about 73.8 liters. The terminal elimination half-life is 12.4 hours. No major metabolites of Empagliflozin have been detected in plasma. The most abundant metabolites are the three glucuronide conjugates. In healthy subjects, 95.6% of the drug is eliminated, in feces (41.2%) or urine (54.4%). After oral administration, absorption of Metformin is incomplete. Peak concentration is reached within 2.5 hours. When Metformin is administered at recommended doses, steady-state plasma concentrations are reached within 24 to 48 hours. Its binding to plasma proteins is negligible. Metformin is excreted in the urine unchanged.

Indications:

Zein Plus is indicated for the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise:
- In patients insufficiently controlled on their maximally tolerated dose of Metformin alone.
- In combination with other medicinal products for the treatment of diabetes, in patients insufficiently controlled with Metformin and these medicinal products.
- Empagliflozin is indicated to reduce the risk of cardiovascular death in adults with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease.

Contraindications:
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2), end stage renal disease, or dialysis.
- Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis.

Warnings & Precautions:
- Rare cases of ketoacidosis have been reported in patients with diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors, including Empagliflozin.
- Caution should be exercised in patients for whom an Empagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk.
- Cases of necrotising fasciitis of the perineum, (also known as Fournier's gangrene), have been reported in female and male patients with diabetes mellitus taking SGLT2 inhibitors.
- Hematocrit increase was observed with Empagliflozin treatment.
- Patients who take Zein Plus show positive results for glucose in the urine.
- Zein Plus is not recommended in hepatic impairment or hypoxic states and is contraindicated in renal impairment.
- Metformin may lower vitamin B12 levels.

Pregnancy & Lactation:

Pregnancy: Pregnancy Category C. There are no data from the use of Zein Plus in pregnant women. Zein Plus should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lactation: It is not recommended to use Zein Plus during lactation.

Driving & Using Machines: Zein Plus has minor influence on the ability to drive and use machines.

Drug Interactions:
- Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, may increase the risk of hypoglycaemia.
- Empagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension.
- Alcohol intoxication is associated with an increased risk of lactic acidosis, particularly in cases of fasting, malnutrition or hepatic impairment.
- Careful patient monitoring and dose adjustment of Zein Plus and/or the interfering drug is recommended in patients who are taking cationic medications (e.g., amiloride, digoxin, morphine, trimethoprim, or vancomycin) that are excreted via the proximal renal tubule.
- Concomitant use with Topiramate or other carbonic anhydrase inhibitors may induce metabolic acidosis.

Side Effects:

Common adverse reactions associated with Zein Plus include: Hypoglycaemia (when used with sulphonylurea or insulin), taste disturbance, vitamin B12 deficiency, thirst, constipation, diarrhea, nausea/vomiting, flatulence, pruritus, rash, increased urination, urinary tract infections and female genital mycotic infections.

Dosage & Administration:
- The doctor may resort to prescribing Zein Plus in patients whose blood sugar levels are not controlled by monotherapy, and the starting dose must be adjusted on an individual basis and based on the current treatment regimen of the patient.
- Monitor effectiveness and tolerability, and adjust dosing as appropriate, not to exceed the maximum recommended daily dose of Empagliflozin 25 mg and Metformin 2000 mg.
- The dose of Metformin should be gradually escalated to reduce the gastrointestinal side effects due to Metformin.
- Take Zein Plus orally once daily with a meal in the morning.
- Zein Plus 25 /1000 Extended Release Tablets should be taken as a single tablet once daily.

Renal Impairment:
- Initiation of Zein Plus is not recommended in patients with an eGFR less than 45 mL/min/1.73 m^2, due to the Metformin component.
- Zein Plus is contraindicated in patients with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 or in patients on dialysis

Hepatic impairment:
This medicinal product must not be used in patients with hepatic impairment.

Overdose:

Symptoms: In controlled clinical studies single doses of up to 800 mg Empagliflozin in healthy volunteers and multiple daily doses of up to 100 mg Empagliflozin in patients with type 2 diabetes did not show any toxicity. Empagliflozin increased urine glucose excretion leading to an increase in urine volume. Lactic acidosis has been reported in approximately 32% of Metformin overdose cases.

Treatment: 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. However, Metformin is dialyzable. Therefore, hemodialysis may be useful partly for removal of accumulated Metformin from patients in whom Zein Plus overdosage is suspected.

Storage:

Keep out of the reach of children. Store below 30°C.

Packaging:

Each Zein Plus carton box contains 20 Film Coated Tablets in two blister strips.

- A medicament is a product which affects your health, and it's consumption contrary to instructions is dangerous for you.
- Follow strikly the doctors prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
- The doctor and the pharmacist experts in medicine, it's benefits and risks.
- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

KEEP THE MEDICAMENTS OUT OF REACH of CHILDREN
Council of Arab Health Ministers& Union of Arab Pharmacists

Reva Pharmaceutical Industry - Syria

زين بلس

مضغوطات ملبسة بالفيلم & مضغوطات مديدة التحرر ملبسة بالفيلم

ريفا فارما

التركيب:
كل مضغوطة زين بلس (٥/٥٠٠+٥/١٠٠٠+١٢,٥/٥٠٠+١٢,٥/١٠٠٠) ملبسة بالفيلم تحتوي على:
- إمباغليفلوزين ٥ ملغ وميتفورمين هيدروكلوريد ٥٠٠ ملغ.
- إمباغليفلوزين ٥ ملغ وميتفورمين هيدروكلوريد ١٠٠٠ ملغ.
- إمباغليفلوزين ١٢,٥ ملغ وميتفورمين هيدروكلوريد ٥٠٠ ملغ.
- إمباغليفلوزين ١٢,٥ ملغ وميتفورمين هيدروكلوريد ١٠٠٠ ملغ.

كل مضغوطة زين بلس (٢٥/١٠٠٠) مديدة التحرر ملبسة بالفيلم تحتوي على:
إمباغليفلوزين ٢٥ ملغ وميتفورمين هيدروكلوريد مديد التحرر ١٠٠٠ ملغ.

آلية التأثير:
يجمع زين بلس بين منتجين دوائيين خافضين لسكر الدم بألية عمل تكميلية لتحسين التحكم في نسبة السكر في الدم لدى مرضى داء السكري من النمط ٢: إمباغليفلوزين مثبط للناقل المشترك للصوديوم والغلوكوز ٢ (SGLT2). يقلل إمباغليفلوزين من إعادة امتصاص الكلي للغلوكوز المرشح ويخفض العتبة الكلوية للغلوكوز، وبالتالي يزيد من إطراح الغلوكوز في البول. الميتفورمين هو بيغوانيد ذو تأثيرات خافضة لارتفاع سكر الدم، مما يخفض مستويات الغلوكوز البلازمية.

الحرائك الدوائية:
بعد تناوله عن طريق الفم، تصل ذروة تراكيز إمباغليفلوزين في البلازما بعد ١,٥ ساعة. يبلغ حجم التوزع الظاهري في الحالة المستقرة حوالي ٧٣,٨ لتراً. إن العمر النصفي النهائي للإطراح هو ١٢,٤ ساعة. لم يتم الكشف عن أي مستقلبات رئيسية للإمباغليفلوزين في البلازما والمستقلبات ذات التوافر الأكبر هي المركبات المقترنة بالغلوكورونيد. لدى الأشخاص الأصحاء، يتم إطراح حوالي ٩٥,٦٪ من الدواء، في البراز (٤١,٢٪) وفي البول (٥٤,٤٪).
بعد تناوله عن طريق الفم، يكون امتصاص الميتفورمين غير كامل. يتم الوصول إلى ذروة التركيز خلال ٢,٥ ساعة. عند إعطاء الميتفورمين وفق الجرعات الموصى بها، يتم الوصول إلى تراكيز الحالة المستقرة البلازمية في غضون ٢٤ إلى ٤٨ ساعة. ارتباطه ببروتينات البلازما لا يكاد يذكر. يطرح الميتفورمين في البول دون تغيير.

الإستطبابات:
يوصف زين بلس لعلاج البالغين المصابين بداء السكري من النمط ٢ كعامل مساعد للحمية الغذائية والتمارين الرياضية:
- لدى المرضى الذين لا يتم لديهم ضبط سكر الدم بشكل كافي باستخدام الجرعة القصوى المسموح بها من الميتفورمين وحده.
- بالمشاركة مع المستحضرات الأخرى لعلاج مرض السكري، وذلك لدى المرضى الذين لا يخضعون لضبط كافي باستعمال الميتفورمين وهذه الأدوية.
- يستطب الإمباغليفلوزين للتقليل من مخاطر الوفاة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى المرضى البالغين المصابين بداء السكري من النمط الثاني والذين يعانون أيضاً من أمراض القلب والأوعية الدموية.

مضادات الإستطباب:
- فرط الحساسية للمادة الفعالة أو لأي من السواغات.
- القصور الكلوي الشديد (معدل الترشيح الكبيبي أقل من ٣٠ مل / دقيقة / ١,٧٣ م ٢)، المرحلة النهائية من الداء الكلوي، أو غسيل الكلى.
- الحماض الإستقلابي الحاد أو المزمن، بما في ذلك الحماض الكيتوني السكري.

التحذيرات والإحتياطات:
- تم الإبلاغ عن حالات نادرة من الحماض الكيتوني لدى مرضى الداء السكري الذين عولجوا بمثبطات SGLT2، بما في ذلك إمباغليفلوزين.
- يجب توخي الحذر عند المرضى الذين يمكن أن يشكل انخفاض ضغط الدم الناجم عن الإمباغليفلوزين خطراً عليهم.
- تم الإبلاغ عن حالات التهاب اللفافة الناخر في منطقة العجان (المعروفة أيضاً باسم غرغرينا فورنييه) لدى المرضى الذكور والإناث المصابين بداء السكري الذين يتناولون مثبطات SGLT2.
- لوحظ حدوث زيادة في الهيماتوكريت عند العلاج بـ إمباغليفلوزين.
- المرضى الذين يتناولون زين بلس يظهرون نتائج إيجابية لاختبار الغلوكوز في البول.
- لا ينصح باستخدام زين بلس في حالات القصور الكبدي أو نقص الأوكسجين كما أنه مضاد استطباب في حالات القصور الكلوي.
- قد يخفض الميتفورمين مستويات فيتامين ب ١٢.

الحمل والإرضاع:
الحمل: التصنيف الحملي C . لا توجد بيانات حول استخدام زين بلس لدى النساء الحوامل. يجب استخدام زين بلس أثناء الحمل فقط إذا كانت الفائدة المرجوة تبرر المخاطر المحتملة على الجنين.
الإرضاع: لا ينصح باستعمال زين بلس أثناء الإرضاع.

القيادة واستخدام الآلات:
يمتلك زين بلس تأثير طفيف على القدرة على القيادة واستخدام الآلات.

التداخلات الدوائية:
- الأنسولين ومحفزات إفراز الأنسولين، مثل سلفونيل يوريا، قد تزيد من خطر الإصابة بانخفاض سكر الدم.
- قد يزيد إمباغليفلوزين من التأثير المدر للبول لمدرات البول الثيازيدية ومدرات العروة وقد يزيد من خطر الإصابة بالتجفاف وانخفاض ضغط الدم.
- يرتبط التسمم بالكحول بزيادة مخاطر الإصابة بالحماض اللبني، خاصةً في حالات الصيام أو سوء التغذية أو القصور الكبدي.
- يوصى بمراقبة المريض بدقة وتعديل جرعة زين بلس و / أو الدواء المسبب للتداخل في المرضى الذين يتناولون الأدوية موجبة الشحنة (مثل، أميلوريد، ديجوكسين، مورفين، تريميثوبريم أو فانكومايسين) التي تفرز عبر النبيبات الكلوية القريبة.
- قد يؤدي الاستخدام المتزامن مع التوبيراميت أو مثبطات انزيم كربونيك أنهيدراز الأخرى إلى الحماض الاستقلابي.

التأثيرات الجانبية:
تشمل الآثار الجانبية الشائعة المرتبطة باستعمال زين بلس: انخفاض سكر الدم (عند استخدامه مع مركبات السلفونيل يوريا أو الأنسولين)، اضطرابات في التذوق، نقص فيتامين ب ١٢، العطش، الإمساك، الإسهال، الغثيان / القيء، انتفاخ البطن، الحكة، الطفح الجلدي، زيادة التبول، أخماج المجاري البولية وأخماج فطرية تناسلية لدى الإناث.

الجرعة والاستعمال:
- قد يلجأ الطبيب إلى وصف زين بلس لدى المرضى الذين لا يتم التحكم بمستويات سكر الدم لديهم بالعلاج الأحادي، كما يجب أن يتم ضبط جرعة البدء على أساس فردي وبناءً على نظام المعالجة الحالي للمريض.
- يجب مراقبة الفعالية والتحمل، وضبط الجرعات حسب الحاجة، بحيث لا تتجاوز الجرعة اليومية القصوى الموصى بها من إمباغليفلوزين ٢٥ ملغ وميتفورمين ٢٠٠٠ ملغ.
- يجب زيادة جرعة الميتفورمين تدريجياً لتقليل الآثار الجانبية المعدية المعوية الناتجة عن الميتفورمين.
- تناول زين بلس عن طريق الفم مرة واحدة يومياً مع الوجبة صباحاً.
- يجب تناول مضغوطات زين بلس ٢٥ / ١٠٠٠ مديدة التحرر كمضغوطة واحدة مرة واحدة يومياً.

القصور الكلوي:
- لا ينصح بالبدء باستخدام زين بلس لدى المرضى الذين لديهم معدل ترشيح كبيبي أقل من ٤٥ مل / دقيقة / ١,٧٣ م ٢، بسبب وجود الميتفورمين.
- يجب ألا يستعمل زين بلس لدى المرضى الذين لديهم معدل ترشيح كبيبي أقل من ٣٠ مل / دقيقة / ١,٧٣ م ٢ أو في المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى.

القصور الكبدي:
يجب عدم استخدام هذا المستحضر الدوائي لدى مرضى القصور الكبدي.

فرط الجرعة:
الأعراض: في الدراسات السريرية المراقبة، لم تظهر أي سمية عند تناول جرعات مفردة تصل إلى ٨٠٠ ملغ من إمباغليفلوزين لدى المتطوعين الأصحاء أو عند تناول جرعات يومية متعددة تصل إلى ١٠٠ ملغ من إمباغليفلوزين في مرضى الداء السكري من النمط ٢. يزيد إمباغليفلوزين من إفراز الغلوكوز في البول مما يؤدي إلى زيادة حجم البول. تم الإبلاغ عن الحماض اللبني عند حوالي ٣٢ ٪ من حالات فرط جرعة الميتفورمين.
العلاج: في حالة تناول جرعة زائدة، يجب بدء العلاج بما يتناسب مع الحالة السريرية للمريض. لم تتم دراسة إزالة إمباغليفلوزين عن طريق غسيل الكلى. ومع ذلك، فإن الميتفورمين قابل للإزالة بالغسيل الكلوي. لذلك، قد يكون غسيل الكلى مفيداً جزئياً لإزالة الميتفورمين المتراكم وذلك لدى المرضى الذين يشتبه في تناولهم جرعة زائدة من زين بلس.

شروط الحفظ: يحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال. يحفظ في درجة حرارة أقل من ٣٠ درجة مئوية.

التعبئة: كل عبوة كرتونية زين بلس تحتوي على ٢٠ مضغوطة ملبسة بالفيلم ضمن شريطين بليستر.

إنتاج شركة ريفا للصناعات الدوائية - سوريا