

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Zynquista 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg σοταγλιφλοζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ωοειδές, μπλε, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με τυπωμένη την ένδειξη «2456» στη μία όψη με μελάνι μαύρο (μήκος δισκίου: 14,2 mm, πλάτος δισκίου: 8,7 mm).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zynquista ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη βέλτιστη αγωγή με ινσουλίνη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Zynquista θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg σοταγλιφλοζίνης άπαξ ημερησίως πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας. Μετά από τουλάχιστον τρεις μήνες, εάν απαιτείται πρόσθετος γλυκαιμικός έλεγχος, στους ασθενείς που ανέχονται τη σοταγλιφλοζίνη στη δόση των 200 mg, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 400 mg άπαξ ημερησίως.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη 200 mg και πριν από την αύξηση της δόσης της σοταγλιφλοζίνης στα 400 mg:

- Θα πρέπει να αξιολογηθούν οι παράγοντες κινδύνου για διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) και θα πρέπει να διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα των κετονών είναι φυσιολογικά. Εάν τα επίπεδα των κετονών είναι αυξημένα (β- υδροξυβουτυρικό οξύ στο αίμα (τιμή ΒΗΒ) μεγαλύτερη από 0,6 mmol/L ή κετόνες ούρων με ένα συν (+)) , η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να ξεκινά και η δόση της σοταγλιφλοζίνης δεν θα πρέπει να αυξάνεται στα 400 mg έως ότου τα επίπεδα των κετονών επανέλθουν στο φυσιολογικό (βλ. παράγραφο 4.4).
- Συνιστάται οι ασθενείς να πραγματοποιούν αρκετές μετρήσεις των αρχικών επιπέδων των κετονών στο αίμα ή στα ούρα σε διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων πριν από την έναρξη της

θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη και να εξοικειωθούν με το πώς οι συμπεριφορές τους και οι συνθήκες επηρεάζουν τα επίπεδα κετονών τους.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε θέση να πραγματοποιούν καθημερινά αυτοδιαχείριση των ζητημάτων της νόσου τους στα οποία περιλαμβάνονται η αυτό-παρακολούθηση της γλυκόζης και των κετονών.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σε μία ειδική εκπαιδευτική συνάντηση σχετικά με τον κίνδυνο της ΔΚΟ, πώς να αναγνωρίζουν τους παράγοντες κινδύνου της ΔΚΟ, τα σημεία ή τα συμπτώματα, πώς και πότε να παρακολουθούν τα επίπεδα των κετονών και ποιες ενέργειες θα πρέπει να κάνουν όταν τα επίπεδα των κετονών είναι αυξημένα (βλ. παράγραφο 4.4)
- Συνιστάται η διόρθωση στη μείωση όγκου πριν από την έναρξη θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη σε ασθενείς με αυτήν την κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η σοταγλιφλοζίνη πρέπει να χορηγείται μόνο ως πρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη. Για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας με την πρώτη δόση της σοταγλιφλοζίνης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση κατά 20% στην πρώτη γευματική bolus ινσουλίνης.

Οι επόμενες δόσεις bolus θα πρέπει να προσαρμόζονται εξατομικευμένα με βάση τα αποτελέσματα της γλυκόζης αίματος. Κατά την έναρξη της σοταγλιφλοζίνης δεν συνιστάται μείωση της βασικής ινσουλίνης. Ακολουθώντας, η βασική ινσουλίνη θα πρέπει να προσαρμόζεται με βάση τα αποτελέσματα της γλυκόζης αίματος. Εφόσον χρειάζεται η μείωση της δόσης της ινσουλίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή έτσι ώστε να αποφευχθεί η κέτωση και η ΔΚΟ.

#### *Παρακολούθηση των κετονών κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Κατά τη διάρκεια της πρώτης ή δεύτερης εβδομάδας θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη, τα επίπεδα των κετονών θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτική βάση.

Μετά την έναρξη της θεραπείας, η συχνότητα ελέγχου των επιπέδων των κετονών (στο αίμα ή στα ούρα) θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τον τρόπο ζωής και/ή τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις ενέργειες που θα πρέπει να ακολουθήσουν εάν τα επίπεδα των κετονών είναι αυξημένα. Οι συνιστώμενες ενέργειες περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1. Η μέτρηση των επιπέδων των κετονών στο αίμα προτιμάται σε σχέση με τη μέτρηση στα ούρα.

**Πίνακας 1: Ενέργειες σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων κετονών**

| Κλινική εικόνα          | Κετόνη αίματος (β υδροξυβουτυρικό) | Κετόνη ούρων   | Ενέργειες                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------|------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Κετοναιμία ή κετονουρία | 0.6-1.5 mmol/L                     | Ίχνη ή Μικρή + | <p>Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να λάβει επιπλέον ινσουλίνη ταχείας δράσης και να πιεί νερό. Θα πρέπει να ληφθούν επιπλέον υδατάνθρακες εάν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή χαμηλά.</p> <p>Τα επίπεδα των κετονών θα πρέπει να μετρηθούν ξανά μετά από δύο ώρες. Να ελέγχετε συχνά τα επίπεδα γλυκόζης για την αποφυγή υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας.</p> <p>Ο ασθενής θα πρέπει αμέσως να ζητά ιατρική συμβουλή και να σταματήσει να λαμβάνει σοταγλιφλοζίνη εάν τα επίπεδα παραμένουν και εμφανίζονται</p> |

|                |                  |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                  |                                      | συμπτώματα.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Επικείμενη ΔΚΟ | > 1.5-3.0 mmol/L | Μέτρια<br>++                         | <p>Ο ασθενής θα πρέπει αμέσως να ζητήσει ιατρική συμβουλή και να σταματήσει να λαμβάνει σοταγλιφλοζίνη.</p> <p>Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να λάβει επιπλέον ινσουλίνη ταχείας δράσης και να πιεί νερό. Θα πρέπει να ληφθούν επιπλέον υδατάνθρακες εάν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή χαμηλά.</p> <p>Τα επίπεδα των κετόνων θα πρέπει να μετρηθούν ξανά μετά από δύο ώρες. Να ελέγχετε συχνά τα επίπεδα γλυκόζης για την αποφυγή υπεργλυκαιμίας ή υπογλυκαιμίας.</p> |
| Πιθανή ΔΚΟ     | > 3.0 mmol/L     | Μεγάλη έως πολύ μεγάλη<br>+++ / ++++ | <p>Ο ασθενής θα πρέπει να πάει στα επείγοντα χωρίς καθυστέρηση και να σταματήσει τη λήψη σοταγλιφλοζίνης.</p> <p>Ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να λάβει επιπλέον ινσουλίνη ταχείας δράσης και να πιεί νερό. Θα πρέπει να ληφθούν επιπλέον υδατάνθρακες εάν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι φυσιολογικά ή χαμηλά.</p>                                                                                                                                                                  |

#### Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής θυμηθεί τη δόση που παρέλειψε. Δεν πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης βάσει της ηλικίας.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η νεφρική λειτουργία και ο αυξημένος κίνδυνος μείωσης του όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας με τη θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, η έναρξη της θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη δε συνιστάται.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της σοταγλιφλοζίνης και σε περιοδική βάση μετέπειτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έναρξη της σοταγλιφλοζίνης δε συνιστάται όταν ο eGFR είναι μικρότερος από 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και θα πρέπει να διακόπτεται αν ο eGFR είναι σταθερά χαμηλότερος από 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η σοταγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η σοταγλιφλοζίνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σοταγλιφλοζίνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος άπαξ ημερησίως πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διαβητική κετοξέωση

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ΔΚΟ. Στις κλινικές μελέτες (συγκεντρωτικά δεδομένα δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 52 εβδομάδων) της σοταγλιφλοζίνης, η επίπτωση διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) ήταν υψηλότερη στην ομάδα θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8) .

Πριν την έναρξη θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη

Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ.

Η σοταγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να ξεκινά όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης DKA όπως:

- Ασθενείς με μειωμένες ανάγκες ινσουλίνης
- Ασθενής που δεν λαμβάνει τη βέλτιστη δόση ινσουλίνης ή έχει πρόσφατα ζητήματα σχετικά με τη συμμόρφωση ή επαναλαμβανόμενα λάθη με τη δοσολογία της ινσουλίνης και που δεν είναι πιθανό να διατηρήσει σταθερή δοσολογία ινσουλίνης.
- Ασθενείς με πρόσφατο ή επαναλαμβανόμενο ιστορικό ΔΚΟ (πχ 1 επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες ή περισσότερα από 1 επεισόδια τους τελευταίους 6 μήνες).
- Ασθενείς με αυξημένες ανάγκες για ινσουλίνη εξαιτίας οξείας νόσου ή χειρουργικής επέμβασης.
- Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα κετονών (τιμή BHB μεγαλύτερη από 0,6 mmol/L ή με κετόνες ούρων 1 συν (+)). Εάν οι κετόνες είναι αυξημένες (τιμή BHB μεγαλύτερη από 0,6 mmol/L), δεν θα πρέπει να ξεκινά η θεραπεία με τη σοταγλιφλοζίνη μέχρι τα επίπεδα των κετονών να επανέλθουν στο φυσιολογικό (βλ. παράγραφο 4.2).

- Ασθενείς που δεν μπορούν ή δεν θέλουν να παρακολουθήσουν τα επίπεδα των κετονών.
- Ασθενείς που επιμένουν να ακολουθούν περιορισμούς στη λήψη θερμίδων, υδατανθράκων ή βρίσκονται σε κετογονική δίαιτα ή που χρόνια υποδοσολογούν την ινσουλίνη (πχ ώστε να διατηρούνται σε λιπολυτική κατάσταση).
- Ασθενείς με υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή που χρησιμοποιούν παράνομα φάρμακα.

Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία έγχυσης ινσουλίνης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ και θα πρέπει να είναι έμπειροι με τη χρήση της αντλίας, με τις κοινές στρατηγικές αντιμετώπισης προβλημάτων όταν συμβαίνουν διακοπές στην παροχή ινσουλίνης μέσω της αντλίας (προβλήματα με το σημείο εισόδου, φραγμένο σωληνάριο, άδειο ρεζερβουάρ κλπ) και την χρήση επιπρόσθετων ενέσεων ινσουλίνης με πένα ή σύριγγα όπου απαιτείται σε περίπτωση βλάβης της αντλίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να μετρούν τα επίπεδα των κετονών τρεις με τέσσερις ώρες μετά από την αλλαγή των υλικών στην αντλία. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία θα πρέπει επίσης να ελέγχουν τα επίπεδα των κετονών τους κάθε φορά που υπάρχει υποψία διακοπής στην παροχή ινσουλίνης άσχετα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι ενέσεις ινσουλίνης θα πρέπει να γίνονται εντός 2 ωρών από μία ανεξήγητα υψηλή τιμή γλυκόζης αίματος και η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν οι κετόνες παραμένουν υψηλές ακολουθείστε τις οδηγίες που δόθηκαν παραπάνω στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς μόνο όταν:

- έχουν πρόσβαση σε εξοπλισμό μέτρησης κετονών και άμεση πρόσβαση σε γιατρό εάν οι κετόνες του αίματος ή των ούρων είναι αυξημένες
- που είναι σε θέση να παρακολουθούν τα επίπεδα των κετονών και είναι εκπαιδευμένοι για το πότε είναι πιο κατάλληλο να γίνει αυτό.

Κατά τη διάρκεια ειδικής εκπαιδευτικής συνάντησης με τον ασθενή την πρώτη φορά που συνταγογραφείται η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να παρουσιαστούν στον ασθενή ο Οδηγός Ασθενούς/Φροντιστή και η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που υπάρχουν επίσης διαθέσιμα μέσω του κωδικού QR ή του ιστοτόπου. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς παρέχεται επίσης στη συσκευασία του προϊόντος.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για:

- το πώς να αναγνωρίζουν τους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να προδιαθέτουν σε κέτωση και ΔΚΟ (συμπεριλαμβάνονται, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, πρόσφατο ή επαναλαμβανόμενο ιστορικό ΔΚΟ, χαμένες ή μειωμένες δόσεις ινσουλίνης, μειωμένη πρόσληψη θερμίδων ή σοβαρή αφυδάτωση, έντονη άσκηση, συνυπάρχουσα ασθένεια, χειρουργική επέμβαση, κατάχρηση αλκοόλ και για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία ινσουλίνης διακοπή στην έγχυση της ινσουλίνης).
- το πώς να αναγνωρίζουν τα σημεία ή τα συμπτώματα της ΔΚΟ με έμφαση στο ότι η ΔΚΟ μπορεί να συμβεί ακόμη και όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι μικρότερα από 14 mmol/L (250 mg/dL).
- το πότε να διακόψουν τη θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 4.2)
- το πότες ενέργειες θα πρέπει να κάνουν όταν υπάρχει υποψία για κέτωση/ΔΚΟ.

Συνιστάται οι ασθενείς να πραγματοποιούν αρκετές μετρήσεις των αρχικών επιπέδων κετονών στο αίμα ή στα ούρα σε διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη καθώς επίσης να εξοικειωθούν με τις συμπεριφορές/συνθήκες που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κετονών και πώς να τις διαχειριστούν.

#### *Αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης ΔΚΟ*

Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Είναι πιθανό τα ανεπιθύμητα συμβάντα που εμφανίζονται με τη σοταγλιφλοζίνη να είναι παρόμοια με τα εμφανιζόμενα συμπτώματα της ΔΚΟ. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται αμέσως για κετοξέωση σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων, με μέτρηση του επιπέδου των κετονών στα ούρα ή στο αίμα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα. Επεισόδια εμφάνισης ΔΚΟ κατά τη διάρκεια της χρήσης

σοταγλιφλοζίνης μπορεί να είναι άτυπα με τους ασθενείς να μην έχουν τόσο υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα όπως αναμενόταν. Αυτή η άτυπη εμφάνιση ΔΚΟ (δηλαδή φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος) μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και τη θεραπεία.

#### *Κατά τη θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη*

- Ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει στη βέλτιστη δοσολογία ινσουλίνης
- Εάν χρειάζεται να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία η μείωση της δόσης της ινσουλίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή έτσι ώστε να αποφευχθεί η κέτωση και η ΔΚΟ (βλ. παράγραφο 4.2)
- Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να διακοπεί η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί ιδανική ινσουλινοποίηση κατά την θεραπεία.

Η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μεγάλες χειρουργικές διαδικασίες ή για οξείες σοβαρές ασθένειες.

#### *Παρακολούθηση κετονών κατά τη διάρκεια της θεραπείας*

Μετά την έναρξη της θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη οι κετόνες θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά κατά τις πρώτες μία με δύο εβδομάδες και μετά η συχνότητα ελέγχου των επιπέδων των κετονών θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τον τρόπο ζωής και/ή τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς. Για όλους τους ασθενείς συνιστάται να μετρώνται τα επίπεδα των κετονών όταν συμβαίνουν αλλαγές στη συνήθη ρουτίνα συμπεριλαμβανομένων της μειωμένης πρόσληψης υδατανθράκων, συνυπάρχουσας ασθένειας, τις μειώσεις της συνολικής ημερήσιας δόσης ινσουλίνης, της σωματικής δραστηριότητας και του στρες. Τα επίπεδα των κετονών θα πρέπει να παρακολουθούνται επανειλημμένα όταν εμφανιστούν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που παραπέμπουν σε ΔΚΟ ή σε ευγλυκαιμική ΔΚΟ. Η μέτρηση της κετόνης στο αίμα προτιμάται από τη μέτρηση στα ούρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν αναφορικά με τις ενέργειες που θα πρέπει να κάνουν εάν αυξηθούν τα επίπεδα των κετονών. Οι συνιστώμενες ενέργειες περιλαμβάνονται στον πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Διαχείριση της ΔΚΟ

Σε ασθενείς όπου υπάρχει υποψία για ΔΚΟ ή που έχουν διαγνωστεί με ΔΚΟ, η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Με τη σοταγλιφλοζίνη η ΔΚΟ μπορεί να εμφανίζεται με χαμηλά, φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η ΔΚΟ θα πρέπει να θεραπεύεται σύμφωνα με τα πρότυπα φροντίδας. Μπορεί να χρειαστεί επιπρόσθετη λήψη υδατανθράκων με βάση τα επίπεδα γλυκόζης επιπλέον της ενυδάτωσης και επιπρόσθετη χορήγηση ταχείας ινσουλίνης (βλέπε Πίνακα 1 Παράγραφο 4.2).

Η επανέναρξη της σοταγλιφλοζίνης δε συνιστάται εκτός και εάν η αιτία της κετοξέωσης εντοπιστεί και αντιμετωπιστεί (για παράδειγμα δυσλειτουργία αντλίας, οξεία συνυπάρχουσα ασθένεια, υπερβολική μείωση στην ινσουλίνη).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά την έναρξη της σοταγλιφλοζίνης μπορούν να εμφανιστούν διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (αυξημένη κρεατινίνη ορού και μειωμένος eGFR) (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με υποογκαιμία μπορεί να είναι πιο ευάλωτοι σε αυτές τις μεταβολές.

Η σοταγλιφλοζίνη δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με eGFR < 60 mL/min και θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με eGFR σταθερά κάτω των 45 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.8).

Η σοταγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTS) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας ως εξής:

- Πριν από την έναρξη της σοταγλιφλοζίνης και εν συνεχεία παρακολουθήση σε περιοδική βάση, τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο (βλ. παράγραφο 4.2).
- Πριν από την έναρξη συγχρηγήσης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να ελαττώσουν τη νεφρική λειτουργία και από εκεί και πέρα σε περιοδική βάση
- Συνιστάται η πιο συχνή, τουλάχιστον 2 με 4 φορές ανά έτος, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με eGFR κάτω των 60 mL/min/ 1,73 m<sup>2</sup>.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η σοταγλιφλοζίνη δε συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία καθώς η έκθεση στη σοταγλιφλοζίνη αυξάνεται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Υπόταση/μείωση του όγκου

Με βάση τον μηχανισμό δράσης των αναστολέων του συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT-2), με την αύξηση της απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα (UGE), η σοταγλιφλοζίνη επάγει ωσμωτική διούρηση που μπορεί να μειώσει τον ενδαγγειακό όγκο και να μειώσει την αρτηριακή πίεση (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Η σοταγλιφλοζίνη μπορεί να προκαλέσει συστολή του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παράγραφο 4.8). Συμπτωματική υπόταση μπορεί να εμφανιστεί μετά την έναρξη της σοταγλιφλοζίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση και σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά. Πριν από την έναρξη της σοταγλιφλοζίνης, θα πρέπει να αξιολογείται η συστολή του όγκου και να διορθώνεται η κατάσταση του όγκου, εάν ενδείκνυται. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπότασης μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στην περίπτωση παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ., γαστρεντερικής νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου (π.χ., κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών στους ασθενείς που λαμβάνουν σοταγλιφλοζίνη. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη έως τη διόρθωση της απώλειας υγρών.

### Μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της αναστολής του SGLT2 με αυξημένη UGE, η σοταγλιφλοζίνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων, όπως αναφέρεται σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσών μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται.

### Ουρολοίμωξη

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της σοταγλιφλοζίνης κατά την αντιμετώπιση της πυελονεφρίτιδας και της σηψαιμίας από λοίμωξη του ουροποιητικού

### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης του όγκου (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Σε συνεχιζόμενες, μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλον αναστολέα του SGLT2 έχει παρατηρηθεί αύξηση των περιπτώσεων ακρωτηριασμού στα κάτω άκρα (κυρίως του δακτύλου του ποδιού). Δεν είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί επίδραση της κατηγορίας. Όπως συμβαίνει με όλους τους διαβητικούς ασθενείς, είναι σημαντικό να παρέχονται συμβουλές στους ασθενείς σχετικά με τη συνήθη προληπτική φροντίδα των κάτω άκρων.

#### Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεκρωτικής περιτονίτιδας περινέου (γνωστή επίσης και ως γάγγραινα Fournier) μετά την κυκλοφορία σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν άλλους αναστολείς SGLT2. Αυτό είναι ένα σπάνιο αλλά σοβαρό και ενδεχομένως απειλητικό για τη ζωή συμβάν που απαιτεί άμεση χειρουργική αντιμετώπιση και αντιβιοτική θεραπεία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική φροντίδα όταν εμφανίσουν συνδυασμό συμπτωμάτων όπως πόνος, ευαισθησία, ερύθημα ή πρήξιμο στη γεννητική και περινεϊκή περιοχή με πυρετό ή αίσθημα κακουχίας. Χρειάζεται προσοχή καθώς της νεκρωτικής περιτονίτιδας μπορεί να προηγείται είτε ουρογεννητική λοίμωξη ή περινεϊκό απόστημα. Εάν υπάρχει υποψία για γάγγραινα Fournier θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη και θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα (συμπεριλαμβάνεται η χρήση αντιβιοτικών και αφαίρεση των νεκρωμένων ιστών χειρουργικά).

#### Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ανάλυση ούρων των ασθενών που λαμβάνουν σοταγλιφλοζίνη θα είναι θετική στη γλυκόζη.

#### Αλληλεπίδραση φαρμάκου / εργαστηριακών δοκιμασιών

##### Αλληλεπίδραση με τη δοκιμασία 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG)

Δεν συνιστάται η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG, καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG δεν είναι αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το SGLT2. Για την παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην σοταγλιφλοζίνη

Η συγχρόνηση σχήματος πολλαπλών δόσεων ριφαμικίνης, που είναι επαγωγέας διάφορων μεταβολικών ενζύμων UGT και CYP, με εφάπαξ δόση σοταγλιφλοζίνης 400 mg οδήγησε σε μείωση της AUC<sub>0-inf</sub> (60%) και της C<sub>max</sub> (40%) της σοταγλιφλοζίνης. Αυτή η μείωση στην έκθεση στη σοταγλιφλοζίνη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα. Εάν πρέπει να χορηγηθεί ένας επαγωγέας ενζύμων (π.χ., ριφαμικίνη, φαινοτυΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριτοναβίρη) μαζί με σοταγλιφλοζίνη, εξετάστε το ενδεχόμενο συχνής παρακολούθησης του επιπέδου της γλυκόζης.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η μετφορμίνη, η μετοπρολόλη, η μιδαζολάμη, η ροσουβαστατίνη και τα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σοταγλιφλοζίνης.

##### Επιδράσεις της σοταγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Υπάρχει αύξηση της AUC<sub>0-inf</sub> και της C<sub>max</sub> της διγοξίνης (27% και 52%, αντίστοιχα) κατά τη συγχρόνηση με σοταγλιφλοζίνη 400 mg, λόγω της αναστολής της P-gr από τη σοταγλιφλοζίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν σοταγλιφλοζίνη ταυτόχρονα με διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.

Μια αύξηση στη συνολική έκθεση και τη C<sub>max</sub> της ροσουβαστατίνης κατά 1,2 και 1,4 φορές αντίστοιχα παρατηρήθηκε όταν συγχωρηγήθηκε με σοταγλιφλοζίνη και δεν κρίνεται ως κλινικά

σχετική. Ωστόσο ο μηχανισμός πίσω από την περιορισμένη αύξηση στην έκθεση δεν έχει αποσαφηνιστεί καθώς η σοταγλιφλοζίνη και το M19 (3-O-γλουκουρονίδιο της σοταγλιφλοζίνης) χαρακτηρίζονται ως αναστολείς του BCRP *in vitro* και το M19 επίσης ως αναστολέας των OATP1B3 και OAT3. Η ροσουβαστατίνη είναι ένα γνωστό OATP, BCRP και OAT3 υπόστρωμα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η σοταγλιφλοζίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα ευαίσθητα σε OAT3, OATP και/ή BCRP – υποστρώματα (πχ φεξοφенаδίνη, πακλιταξέλη, μοσεεντάνη, μεθοτρεξάτη, φουροσεμίδη, βενζυλπενικιλίνη) με πιθανό αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση από ότι με τη ροσουβαστατίνη. Θα πρέπει να αξιολογηθεί εάν απαιτείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για την ασφάλεια όταν χρησιμοποιούνται τέτοια υποστρώματα.

Με βάση τα *in vitro* δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η επαγωγή των CYP2C9, CYP2B6 και CYP1A2. Τα υποστρώματα αυτών των ενζύμων θα πρέπει να παρακολουθούνται για μειώσεις της αποτελεσματικότητας.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η σοταγλιφλοζίνη δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της μετοπρολόλης, της μιδαζολάμης και των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών.

#### Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ενδέχεται να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σοταγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 4.2).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σοταγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η σοταγλιφλοζίνη διέρχεται μέσω του πλακούντα. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά τη γονιμότητα και την κύηση (βλ. παράγραφο 5.3). Φαρμακολογικά σχετιζόμενες αναστρέψιμες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε μία μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, που αντιστοιχούν στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, η σοταγλιφλοζίνη δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης. Ως προληπτικό μέτρο, η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται όταν διαπιστώνεται κύηση.

### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο όσον αφορά την απέκκριση της σοταγλιφλοζίνης στο γάλα.

Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι η σοταγλιφλοζίνη απεκκρίνεται στο γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνένια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η σοταγλιφλοζίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση της σοταγλιφλοζίνης στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η σοταγλιφλοζίνη δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, καθώς η σοταγλιφλοζίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, διαβητική κετοξέωση και διάρροια.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν συγκεντρωτικά στις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδων που περιγράφηκαν παραπάνω. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω ταξινομούνται κατά συχνότητα και κατηγορία συστήματος οργάνων (SOC). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με τη χρήση της παρακάτω σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι έγκυρη

**Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα**

| Κατηγορία οργανικού συστήματος                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Συχνότητα εμφάνισης                                                          |                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Πολύ συχνές                                                                  | Συχνές                                                                                                           | Όχι συχνές |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων στις γυναίκες <sup>*,a,†</sup> | Μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων στους άνδρες <sup>*,b,†</sup><br>ουρολοιμώξεις <sup>*,†</sup>      |            |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                              | Διαβητική κετοξέωση <sup>*,†</sup>                                                                               |            |
| Αγγειακές διαταραχές                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                              | Μείωση του όγκου <sup>*,c,†</sup>                                                                                |            |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                              | Διάρροια, μετεωρισμός                                                                                            |            |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                              | Αυξημένη ούρηση <sup>d</sup> , αυξημένη κρεατινίνη αίματος/ μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <sup>†</sup> |            |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                              | Αυξημένα κετονικά σώματα στο αίμα, αυξημένα λιπίδια στον ορό <sup>e</sup> , αυξημένος αιματοκρίτης <sup>f</sup>  |            |
| <p>* Βλ. παράγραφο 4.4</p> <p>† Ανατρέξτε στις ακόλουθες υποενότητες για περισσότερες πληροφορίες.</p> <p><sup>a</sup> Ομάδα ανεπιθύμητων συμβάντων που περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, αιδιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, λοίμωξη του κόλπου, αιδοιίτιδα, αιδιοκολπική καντιντίαση, γεννητική λοίμωξη, καντιντίαση των γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων, αιδοιοκολπίτιδα, μυκητιασική ουρογεννητική λοίμωξη.</p> <p><sup>b</sup> Ομάδα ανεπιθύμητων συμβάντων που περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, βαλανοποσθίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων, βαλανίτιδα από καντιντία, επιδιδυμίτιδα.</p> <p><sup>c</sup> Ομάδα ανεπιθύμητων συμβάντων που περιλαμβάνει αφυδάτωση, υποογκαιμία, ζάλη θέσης, ορθοστατική υπόταση, υπόταση, συγκοπή και προσυγκοπή όταν αναφέρονται στα πλαίσια μείωσης όγκου.</p> <p><sup>d</sup> Ομάδα ανεπιθύμητων συμβάντων που περιλαμβάνει αύξηση απέκκρισης ούρων, πολυδιψία, επιτακτική ούρηση, νυκτουρία, συχνουρία και πολυουρία.</p> <p><sup>e</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές σε σχέση με την έναρξη για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και 400 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν HDL-C 3,3% και 4,2% έναντι 0,5%, LDL-C 5,0% και 6,1% έναντι 3,3%, τριγλυκερίδια 5,7% και 5,4% έναντι 2,7%.</p> <p><sup>f</sup> Το ποσοστό των συμμετεχόντων που πληρούσαν το κριτήριο του αιματοκρίτη &gt;50% ήταν υψηλότερο στις ομάδες της σοταγλιφλοζίνης 200 mg και 400 mg (6,7% και 8,2%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (2,7%)</p> |                                                                              |                                                                                                                  |            |

**Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών****Διαβητική κετοξέωση**

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της σοταγλιφλοζίνης, στους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες να παρακολουθούν τα επίπεδα των κετονών στα ούρα ή στο αίμα στην περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων DKA και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή/φροντίδα εάν η μετρούμενη από τους ασθενείς τιμή των κετονών στο αίμα ήταν > 0,6 mmol/l. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα 52 εβδομάδων, η επίπτωση DKA αυξήθηκε με δόσοεξαρτώμενο τρόπο για τη

σοταγλιφλοζίνη (2,9% και 3,8% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και 400 mg, αντίστοιχα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,2%). Το προσαρμοσμένο ως προς την έκθεση ποσοστό επίπτωσης ήταν 3,12, 4,19 και 0,21 συμμετέχοντες ανά 100 ασθενείς-έτη για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg, τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg το εικονικό φάρμακο. Δεκαπέντε από τις 35 περιπτώσεις (43%) εμφάνισαν DKA με τιμές γλυκόζης στο γλυκαιμικό εύρος (από 8 έως 14 mmol/L). Στα ευρύτερα συγκεντρωτικά δεδομένα, στα οποία συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στις μελέτες φάσης 2 και 3, το προσαρμοσμένο ως προς την έκθεση ποσοστό επίπτωσης ήταν 3,07, 5,29 και 0,76 συμμετέχοντες ανά 100 ασθενείς-έτη για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg, τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg και το εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4)

#### *Μείωση του όγκου*

Η σοταγλιφλοζίνη προκαλεί οσμωτική διούρηση που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου και ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μείωση του όγκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μείωση του όγκου (π.χ., υποογκαιμία, μείωση της αρτηριακής πίεσης, μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αφυδάτωση, υπόταση, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή) αναφέρθηκαν στο 2,7%, 1,1% και 1,0% των ασθενών που έλαβαν σοταγλιφλοζίνη 200 mg, σοταγλιφλοζίνη 400 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η σοταγλιφλοζίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υπότασης σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης συστολής του όγκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων*

Η επίπτωση μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων σε γυναίκες (π.χ., αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, λοίμωξη του κόλπου, αιδοιοκολπική καντιντίαση και αιδοίτιδα) αυξήθηκε στις ομάδες της σοταγλιφλοζίνης 200 mg και 400 mg (15% και 17%, αντίστοιχα) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4,7%). Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια ή μέτρια και δεν αναφέρθηκε καμία σοβαρή περίπτωση. Διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων σημειώθηκε στο 1,2%, 1,1% και 0,8% των ασθενών που έλαβαν σοταγλιφλοζίνη 200 mg, σοταγλιφλοζίνη 400 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Η επίπτωση λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων στους άνδρες (π.χ., βαλανοποσθίτιδα, μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων) ήταν αυξημένη για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg (3,0%) και τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg (6,3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,1%). Όλα τα συμβάντα ήταν ήπια ή μέτριας έντασης, χωρίς σοβαρές περιπτώσεις. Διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων σημειώθηκε στο 0%, 0,4% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν σοταγλιφλοζίνη 200 mg, σοταγλιφλοζίνη 400 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

#### *Ουρολοιμώξεις*

Η συνολική συχνότητα των ουρολοιμώξεων που αναφέρθηκαν ήταν 7,1% και 5,5% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg σε σύγκριση με 6,1% για το εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση UTI σε γυναίκες συμμετέχουσες ήταν 12,0%, 7,0% και 11% και η επίπτωση των UTI στους άνδρες συμμετέχοντες ήταν 2,3%, 4,0% και 1,8% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg, τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg και το εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Όλα τα συμβάντα UTI ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, με εξαίρεση μία σοβαρή περίπτωση (άνδρας συμμετέχων στην ομάδα της σοταγλιφλοζίνης 400 mg). Δύο περιπτώσεις (2 περιπτώσεις κυστίτιδας) ήταν σοβαρές και οι δύο εμφανίστηκαν σε άνδρες συμμετέχοντες στην ομάδα της σοταγλιφλοζίνης 400 mg.

#### *Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης και συμβάντα σχετιζόμενα με τη νεφρική λειτουργία*

Η σοταγλιφλοζίνη σχετίστηκε με μειώσεις του μέσου eGFR την εβδομάδα 4 (-4,0% και -4,3% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και 400 mg) έναντι του εικονικού φαρμάκου (-1,3%) οι οποίες σε γενικές γραμμές ήταν αναστρέψιμες κατά τη διάρκεια της συνεχούς θεραπείας. Η μέση αύξηση της κρεατινίνης ορού την εβδομάδα 4 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ήταν 4,0%, 4,3% και 1,4% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg, τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg και το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στην εβδομάδα 24 και 25 αυτή η αλλαγή στην κρεατινίνη από την τιμή αναφοράς ήταν ίση ή και μικρότερη από 0,02 mg/dL για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg.

Η επίπτωση συμβάντων σχετιζόμενων με τη νεφρική λειτουργία ήταν χαμηλή και παρόμοια σε όλες τις ομάδες (1,5%, 1,5% και 1,3% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg, τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg και το εικονικό φάρμακο).

**Πίνακας 3: Μεταβολές από την έναρξη της μελέτης στην κρεατινίνη ορού και στο eGFR στο σύνολο των δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών διάρκειας 52 εβδομάδων**

|                                                                             |                                             | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(N=526)</b> | <b>Σοταγλιφλοζίνη<br/>200mg<br/>(N=524)</b> | <b>Σοταγλιφλοζίνη<br/>400 mg<br/>(N=525)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <u>Μέσες τιμές<br/>αναφοράς</u>                                             | <u>N</u>                                    | <u>526</u>                              | <u>524</u>                                  | <u>525</u>                                   |
|                                                                             | <u>Κρεατινίνη (mg/dL)</u>                   | <u>0.85</u>                             | <u>0.85</u>                                 | <u>0.85</u>                                  |
|                                                                             | <u>eGFR (mL/min/1.73<br/>m<sup>2</sup>)</u> | <u>90.2</u>                             | <u>89.3</u>                                 | <u>89.1</u>                                  |
| <u>Μέση μεταβολή<br/>από την έναρξη<br/>της μελέτης την<br/>εβδομάδα 4</u>  | <u>N</u>                                    | <u>511</u>                              | <u>502</u>                                  | <u>505</u>                                   |
|                                                                             | <u>Κρεατινίνη (mg/dL)</u>                   | <u>0.01</u>                             | <u>0.03</u>                                 | <u>0.04</u>                                  |
|                                                                             | <u>eGFR (mL/min/1.73<br/>m<sup>2</sup>)</u> | <u>-1.15</u>                            | <u>-3.57</u>                                | <u>-3.81</u>                                 |
| <u>Μέση μεταβολή<br/>από την έναρξη<br/>της μελέτης την<br/>εβδομάδα 24</u> | <u>N</u>                                    | <u>481</u>                              | <u>479</u>                                  | <u>477</u>                                   |
|                                                                             | <u>Κρεατινίνη (mg/dL)</u>                   | <u>0.01</u>                             | <u>0.02</u>                                 | <u>0.02</u>                                  |
|                                                                             | <u>eGFR (mL/min/1.73<br/>m<sup>2</sup>)</u> | <u>-1.06</u>                            | <u>-1.79</u>                                | <u>-1.66</u>                                 |
| <u>Μέση μεταβολή<br/>από την έναρξη<br/>της μελέτης την<br/>εβδομάδα 52</u> | <u>N</u>                                    | <u>374</u>                              | <u>392</u>                                  | <u>380</u>                                   |
|                                                                             | <u>Κρεατινίνη (mg/dL)</u>                   | <u>0.01</u>                             | <u>0.02</u>                                 | <u>0.01</u>                                  |
|                                                                             | <u>eGFR (mL/min/1.73<br/>m<sup>2</sup>)</u> | <u>-0.70</u>                            | <u>-2.14</u>                                | <u>-0.57</u>                                 |

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Σε υγιείς εθελοντές χορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις των 800 mg άπαξ ημερησίως και αυτές οι δόσεις ήταν καλά ανεκτές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να ξεκινά κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Η απομάκρυνση της σοταγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης δεν έχει μελετηθεί.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), κωδικός ATC: A10BK06

#### Μηχανισμός δράσης

Η σοταγλιφλοζίνη είναι διπλός αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 1 (SGLT1) και του SGLT2. Η τοπική εντερική αναστολή του SGLT1, που είναι ο κύριος μεταφορέας για την απορρόφηση της γλυκόζης, καθυστερεί και μειώνει την απορρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς έντερο,

με αποτέλεσμα την άμβλυνση και την καθυστέρηση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Ο SGLT2 είναι ο κύριος μεταφορέας που ευθύνεται για την επαναπορρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα στην κυκλοφορία. Με την αναστολή του SGLT2, η σοταγλιφλοζίνη μειώνει τη νεφρική επαναπορρόφηση της διηθημένης γλυκόζης, μειώνει τον νεφρικό ουδό για τη γλυκόζη και, ως εκ τούτου, αυξάνει την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Απέκκριση γλυκόζης στα ούρα*

Σε μία μελέτη κυμαινόμενων δόσεων διάρκειας 12 εβδομάδων, που συνάδει με την αναστολή του SGLT2, η 24ωρη, διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην απέκκριση γλυκόζης στα ούρα (UGE) αυξήθηκε κατά 57,7 γραμμάρια ( $p < 0,001$ ) και 70,5 γραμμάρια ( $p < 0,001$ ) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που έλαβαν 200 mg και 400 mg σοταγλιφλοζίνης, αντίστοιχα, γεγονός που συνάδει με την αναστολή του SGLT2.

#### *Μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης*

Σε μία μελέτη κυμαινόμενων δόσεων διάρκειας 12 εβδομάδων, που συνάδει με την αναστολή του SGLT1, η διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μεταγευματική γλυκόζη (PPG) στις 2 ώρες, που μετρήθηκε μετά από τυποποιημένο μεικτό γεύμα, μειώθηκε κατά 1,52 mmol/L ( $p = 0,15$ ) και 2,73 mmol/L ( $p = 0,006$ ) σε ασθενείς που έλαβαν 200 mg και 400 mg σοταγλιφλοζίνης, αντίστοιχα, γεγονός που συνάδει με την αναστολή του SGLT1.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σοταγλιφλοζίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που δεν ελέγχονται επαρκώς με την τρέχουσα ινσουλινοθεραπεία αξιολογήθηκαν σε τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στις μελέτες InTandem1 (μελέτη 1) και InTandem2 (μελέτη 2) η σοταγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στην βέλτιστη ινσουλινοθεραπεία και στη μελέτη InTandem3 (μελέτη 3) η σοταγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία σε οποιοδήποτε υφιστάμενο σχήμα ινσουλίνης σε ασθενείς που δεν είχαν επιτύχει την επιθυμητή HbA1c.

#### *Μελέτη 1 και μελέτη 2*

Στην προϋπάρχουσα βέλτιστη ινσουλινοθεραπεία, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σοταγλιφλοζίνης στη δόση των 200 mg ή των 400 mg άπαξ ημερησίως έναντι της ινσουλίνης μεμονωμένα, αξιολογήθηκαν σε δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτη 1 και 2), οι οποίες διεξήχθησαν σε 1.575 ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 που χρησιμοποιούσαν αντλία ινσουλίνης ή λάμβαναν θεραπεία με πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις. Κάθε μελέτη είχε διάρκεια 52 εβδομάδες, με κύρια και βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στις 24 εβδομάδες.

Ξεκινώντας 6 εβδομάδες πριν από την τυχαιοποίηση, η δόση της ινσουλίνης προσαρμόστηκε (βελτιστοποιήθηκε) για την επίτευξη των ακόλουθων γλυκαιμικών στόχων: παρακολουθούμενη από τον ασθενή γλυκόζη αίματος (SMBG) σε κατάσταση νηστείας/προγευματικά 4,4-7,2 mmol/L και μεταγευματική γλυκόζη SMBG στις 2 ώρες/μέγιστη  $< 10$  mmol/L.

Στη συνέχεια οι ασθενείς συνέχισαν τη βελτιστοποιημένη ινσουλίνη και τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη σοταγλιφλοζίνης 200 mg, σοταγλιφλοζίνης 400 mg ή ινσουλίνης μόνο. Για το πρώτο γεύμα την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν οδηγία να μειώσουν την υπολογισμένη (ή συνήθη) γευματική ινσουλίνη bolus με βάση τη λήψη υδατανθράκων κατά 30%. Η βελτιστοποίηση της ινσουλίνης συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Στη μελέτη 1 εντάχθηκαν συνολικά 793 ασθενείς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 46 έτη και το 8,1% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 24,4 έτη, το 60% των ασθενών χρησιμοποιούσαν αντλία ινσουλίνης και το 40% χρησιμοποιούσαν πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις. Στη μελέτη, το 48% ήταν άνδρες, το 92% ήταν Λευκοί και το 84% των τυχαιοποιημένων ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο μέσος eGFR ήταν 87 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και το 5,7% των ασθενών είχαν eGFR μεταξύ 45 και 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 30 kg/m<sup>2</sup> και το 23% των

ασθενών είχαν  $SBP \geq 130$  mmHg. Στην προκαταρκτική αξιολόγηση η HbA1c ήταν 8,21%, 8,26% και 8,20% για την ινσουλίνη, την ινσουλίνη+σοταγλιφλοζίνη 200 mg και την ινσουλίνη+σοταγλιφλοζίνη 400 mg.

Στη μελέτη 2 εντάχθηκαν συνολικά 782 ασθενείς. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 41 έτη και το 4,2% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 18 έτη, το 26% των ασθενών χρησιμοποιούσαν αντλία ινσουλίνης και το 74% χρησιμοποιούσαν πολλαπλές ημερήσιες ενέσεις. Στη μελέτη, το 52% ήταν άνδρες, το 96,2% ήταν Λευκοί και το 87% των τυχαιοποιημένων ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Ο μέσος eGFR ήταν 92 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και το 3,3% είχαν eGFR μεταξύ 45 και 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 28 kg/m<sup>2</sup> και το 32% των ασθενών είχαν  $SBP \geq 130$  mmHg. Στην προκαταρκτική αξιολόγηση η HbA1c ήταν 8,42%, 8,35% και 8,38% για την ινσουλίνη, την ινσουλίνη+σοταγλιφλοζίνη 200 mg και την ινσουλίνη+σοταγλιφλοζίνη 400 mg.

Την εβδομάδα 24, η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη στη δόση των 200 mg ή των 400 mg, παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της HbA1c (τιμή  $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα. Η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη οδήγησε επίσης σε μείωση του σωματικού βάρους και της FPG σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα (βλ. Πίνακα 4).

Τα κύρια αποτελέσματα σχετικά με τη δόση της ινσουλίνης, το Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη Θεραπεία για τον Διαβήτη και την Κλίμακα Αξιολόγησης της Δυσφορίας από τον Διαβήτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**Πίνακας 4: Αποτελέσματα στη μελέτη 24 εβδομάδων με σοταγλιφλοζίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που δεν ελέγχονταν επαρκώς με ινσουλίνη (Μελέτη 1 – Μελέτη 2)**

|                                                                                | Μελέτη 1  |                                         |                                         | Μελέτη 2  |                                         |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                | Ινσουλίνη | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>200 mg | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>400 mg | Ινσουλίνη | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>200 mg | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>400 mg |
| <b>N</b>                                                                       | 268       | 263                                     | 262                                     | 258       | 261                                     | 263                                     |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                               |           |                                         |                                         |           |                                         |                                         |
| Τιμή αναφοράς (μετά από 6 εβδομάδες βελτιστοποίησης της ινσουλίνης), μέση τιμή | 7,54      | 7,61                                    | 7,56                                    | 7,79      | 7,74                                    | 7,71                                    |
| Την Εβδομάδα 24 μέση τιμή                                                      | 7,50      | 7,17                                    | 7,08                                    | 7,79      | 7,36                                    | 7,35                                    |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                              | -0,07     | -0,43                                   | -0,48                                   | -0,02     | -0,39                                   | -0,37                                   |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS [95%CI]                     | Δ/Ε       | -0,36 *<br>[-0,45, -0,27]               | -0,41 *<br>[-0,50, -0,32]               | Δ/Ε       | -0,37 *<br>[-0,48, -0,25]               | -0,35 *<br>[-0,47, -0,24]               |
| HbA1c < 7,0% την εβδομάδα 24, n (%)                                            | 61 (22,8) | 97 (36,9)                               | 123 (46,9)                              | 39 (15,1) | 87 (33,3)                               | 89 (33,8)                               |
| <b>Σωματικό βάρος (kg)</b>                                                     |           |                                         |                                         |           |                                         |                                         |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή                                                       | 87,30     | 86,96                                   | 86,50                                   | 81,08     | 81,93                                   | 81,97                                   |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                              | 0,78      | -1,57                                   | -2,67                                   | 0,11      | -1,88                                   | -2,47                                   |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS [95%CI]                     | Δ/Ε       | -2,35 *<br>[-2,85, -1,85]               | -3,45 *<br>[-3,95, -2,94]               | Δ/Ε       | -1,98 *<br>[-2,53, -1,44]               | -2,58 *<br>[-3,12, -2,04]               |
| <b>Δόση bolus ινσουλίνης (μονάδες/ημέρα)</b>                                   |           |                                         |                                         |           |                                         |                                         |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή                                                       | 31,72     | 30,27                                   | 30,75                                   | 32,08     | 31,12                                   | 31,89                                   |
| % μεταβολής από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                           | 3,89      | -1,80                                   | -8,78                                   | 5,90      | -7,04                                   | -10,47                                  |
| % διαφοράς από την ινσουλίνη                                                   | Δ/Ε       | -5,70†<br>[-12,82,                      | -12,67 *<br>[-19,79,                    | Δ/Ε       | -12,95*<br>[-20,50,                     | -16,37*<br>[-23,90, -8,83]              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Μελέτη 1  |                                              |                                          | Μελέτη 2  |                                          |                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ινσουλίνη | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλο<br>οξίνη<br>200 mg | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλο<br>ζίνη 400 mg | Ινσουλίνη | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλο<br>ζίνη 200 mg | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίν<br>η 400 mg |
| μεμονωμένα,<br>προσαρμοσμέ<br>νη μέση τιμή<br>[95%CI]                                                                                                                                                                                                                                                            |           | 1,42]                                        | -5,55]                                   |           | -5,38]                                   |                                          |
| <b>Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης από τη Θεραπεία του Διαβήτη</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                                              |                                          |           |                                          |                                          |
| Τιμή<br>αναφοράς,<br>μέση τιμή                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 28,9      | 28,4                                         | 29,2                                     | 28,2      | 28,3                                     | 28,4                                     |
| Διαφορά από<br>το εικονικό<br>φάρμακο,<br>μέση τιμή LS<br>[95%CI]                                                                                                                                                                                                                                                | Δ/Ε       | 2,5<br>[1,7, 3,3]                            | 2,5<br>[1,8, 3,3]                        | Δ/Ε       | 2,0<br>[1,3, 2,7]                        | 1,7<br>[1,0, 2,4]                        |
| <b>Κλίμακα Αξιολόγησης της Δυσφορίας από τον Διαβήτη</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |           |                                              |                                          |           |                                          |                                          |
| Βαθμολογία<br>αναφοράς,<br>μέση τιμή                                                                                                                                                                                                                                                                             | 5,0       | 5,1                                          | 4,9                                      | 5,3       | 5,6                                      | 5,5                                      |
| Διαφορά από<br>το εικονικό<br>φάρμακο,<br>μέση τιμή LS<br>[95%CI]                                                                                                                                                                                                                                                | Δ/Ε       | -0,7*<br>[-0,9, -0,4]                        | -0,8*<br>[-1,0, -0,5]                    | Δ/Ε       | -0,3<br>[-0,6, -0,0]                     | -0,4<br>[-0,7, -0,2]                     |
| <b>Δόση βασικής ινσουλίνης (μονάδες/ημέρα)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |                                              |                                          |           |                                          |                                          |
| Τιμή<br>αναφοράς,<br>μέση τιμή                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 35,06     | 34,84                                        | 33,39                                    | 29,76     | 29,18                                    | 29,50                                    |
| % μεταβολής<br>από την<br>έναρξη της<br>μελέτης, μέση<br>τιμή LS                                                                                                                                                                                                                                                 | 3,77      | -1,73                                        | -5,35                                    | 1,66      | -4,16                                    | -3,01                                    |
| % διαφοράς<br>από την<br>ινσουλίνη<br>μεμονωμένα,<br>μέση τιμή LS<br>[95% CI]                                                                                                                                                                                                                                    | Δ/Ε       | -5,51*<br>[-8,71,<br>-2,30]                  | -9,12*<br>[-12,32,<br>-5,91]             | Δ/Ε       | -5,82<br>[-10,04,<br>-1,59]              | -4,67<br>[-8,88, -0,47]                  |
| <p>N= όλοι οι τυχαίοι ασθενείς και οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία</p> <p>Οι μέσες τιμές LS μετά την έναρξη της μελέτης, οι μέσες τιμές διαφοράς LS, τα 95% CLs και οι τιμές p για κάθε μελέτη ξεχωριστά προέκυψαν συνυπολογίζοντας τα ελλιπή δεδομένα</p> <p>*p &lt; 0,001</p> <p>† p 0,12</p> <p>‡ p=0,034</p> |           |                                              |                                          |           |                                          |                                          |

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μείωση της HbA1c μεταξύ όλων των υποομάδων, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων με βάση την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη γεωγραφική περιοχή, τον αρχικό ΔΜΣ την ηλικία κατά τη διάγνωση, την HbA1c αναφοράς, τον eGFR, τη διάρκεια της νόσου και τη μέθοδο χορήγησης της ινσουλίνης.

Στο συνδυασμό των μελετών 1 και 2 τα ποσοστά ολοκλήρωσης 24 εβδομάδων των ασθενών ήταν 89,5% μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν μόνο ινσουλίνη και 91,4% και 90,7% μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν 200 mg και 400 mg σοταγλιφλοζίνης αντίστοιχα. Τα ποσοστά ολοκλήρωσης 52 εβδομάδων ήταν 84,2%, 86,6% και 85,3% αντίστοιχα.

#### Αποτελεσματικότητα σε διάστημα μίας περιόδου 52 εβδομάδων

Στο τέλος των 24 εβδομάδων, η μείωση της HbA1c ήταν -0,36% και -0,38% και στις 52 εβδομάδες ήταν -0,23% και -0,32% με τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και 400 mg αντίστοιχα. Το ποσοστό των ασθενών με A1C<7,0% στις 24 εβδομάδες ήταν 19,0% για το εικονικό φάρμακο, 53,1% για τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg, 40,4% για τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg και στις 52 εβδομάδες ήταν 18,3%, 28,6% και 31,6% για το εικονικό φάρμακο, τη σοταγλιφλοζίνη 200 mg και 400 mg αντίστοιχα. Στο τέλος των 52 εβδομάδων η μείωση του σωματικού βάρους, η μέση ημερήσια bolus δόση ινσουλίνης, και η FPG διατηρήθηκαν σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα.

#### Υπομελέτη CGM: PPG στις 2 ώρες και χρόνος εντός εύρους

Από τη μελέτη 1 και τη μελέτη 2, 278 συμμετέχοντες έλαβαν μέρος σε μία τυφλοποιημένη υπομελέτη συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (CGM) (βλ. Πίνακα 5).

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα της υπομελέτης CGM την εβδομάδα 24 (συγκεντρωτικά δεδομένα, μελέτη 1 και μελέτη 2)**

| Χαρακτηριστικά                                                                    | Ινσουλίνη | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>200 mg | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>400 mg |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>N</b>                                                                          | 93        | 89                                      | 96                                      |
| <b>Ποσοστό χρόνου εντός του εύρους<br/>3,9-10,0 mmol/L</b>                        |           |                                         |                                         |
| Τιμή αναφοράς (μετά από 6 εβδομάδες βελτιστοποίησης της ινσουλίνης), μέση τιμή LS | 52,30     | 52,19                                   | 50,66                                   |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                                 | -1,26     | 4,09                                    | 10,45                                   |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέσο % LS (τιμή p)                          | Δ/Ε       | 5,35 (0,026)*                           | 11,71 (<0,001)<br>†                     |
| <b>Μεταγευματική γλυκόζη 2 ώρες μετά από τυποποιημένο<br/>μεικτό γεύμα mmol/L</b> |           |                                         |                                         |
| Τιμή αναφοράς (μετά από 6 εβδομάδες βελτιστοποίησης της ινσουλίνης), μέση τιμή    | 12,76     | 11,75                                   | 11,64                                   |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                                 | -0,44     | -2,37                                   | -2,71                                   |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS (τιμή p)                       | Δ/Ε       | -1,93 (0,004)                           | -2,27 (<0,001)                          |
| * 5,35% περισσότερος χρόνος εντός εύρους, που αντιστοιχεί σε 1,3 ώρες             |           |                                         |                                         |
| † 11,71% περισσότερος χρόνος εντός εύρους, που αντιστοιχεί σε 2,8 ώρες            |           |                                         |                                         |

#### Μελέτη 3

Η InTandem 3 (μελέτη 3) ήταν μία μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων που διεξήχθη στο πλαίσιο υπάρχοντος σχήματος ινσουλίνης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 με αρχική τιμή HbA1c  $\geq 7,0\%$  έως  $\leq 11,0\%$  για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της σοταγλιφλοζίνης 400 mg άπαξ ημερησίως έναντι της ινσουλίνης μεμονωμένα.

Για το πρώτο γεύμα την Ημέρα 1, οι ασθενείς έλαβαν οδηγία να μειώσουν την υπολογισμένη (ή συνήθη) γευματική ινσουλίνη bolus με βάση τη λήψη υδατανθράκων κατά 30%.

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 43 έτη και το 7,2% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 20 έτη, το 39% των ασθενών χρησιμοποιούσαν αντλία ινσουλίνης και το 61 % χρησιμοποιούσαν ινσουλινοθεραπεία χωρίς αντλία.

Στη μελέτη, το 50% ήταν άνδρες, το 88 % ήταν Λευκοί και το 87% των τυχαιοποιημένων ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη.

Ο μέσος eGFR ήταν 92 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και το 5 % είχαν eGFR μεταξύ 45 και 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν 28 kg/m<sup>2</sup> και το 29% είχαν SBP  $\geq 130$  mmHg.

Την εβδομάδα 24, η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη 400 mg πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας είχε ως αποτέλεσμα την επίτευξη του καθαρού οφέλους του κύριου καταληκτικού σημείου (ποσοστό ασθενών με HbA1c <7,0% την εβδομάδα 24, χωρίς επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας, και χωρίς επεισόδιο ΔΚΟ από την τυχαιοποίηση έως την Εβδομάδα 24) με στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα (28,6% έναντι 15,2%) (τιμή  $p < 0,001$ ) και παρείχε στατιστικά σημαντικές μέσες μειώσεις της HbA1c (τιμή  $p < 0,001$ ).

Η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη οδήγησε επίσης σε μείωση του σωματικού βάρους και της δόσης bolus της ινσουλίνης σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα (βλ. Πίνακα 6). Η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη επίσης οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και της συστολικής πίεσης του αίματος (σε ασθενείς με SBP  $\geq 130$  mmHg στην έναρξη της μελέτης) σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα (βλ. Πίνακα 6). Τα κύρια αποτελέσματα σχετικά με τη δοσολογία της ινσουλίνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**Πίνακας 6: Αποτελέσματα αναφορικά με την αποτελεσματικότητα από μια 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της σοταγλιφλοζίνης χορηγούμενης επιπρόσθετα σε ινσουλinoθεραπεία σε ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει την επιθυμητή HbA1c (Μελέτη 3):**

| Χαρακτηριστικά                                                               | Ινσουλίνη  | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>400 mg |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------|
| <b>N</b>                                                                     | <b>703</b> | <b>699</b>                              |
| <b>HbA1c (%)</b>                                                             |            |                                         |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή LS                                                  | 8,21       | 8,26                                    |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή                               | -0,33      | -0,79                                   |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS [95% CI]                  | Δ/Ε        | - 0.46†<br>[-0,54, -0,38]               |
| HbA1c < 7,0% την εβδομάδα 24, n (%)                                          | 111 (15,8) | 207 (29,6)                              |
| <b>Σωματικό βάρος (kg)</b>                                                   |            |                                         |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή                                                     | 81,55      | 82,40                                   |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                            | 0,77       | -2,21                                   |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS [95% CI]                  | Δ/Ε        | - 2,98†<br>[-3,31, -2,66]               |
| <b>Bolus ινσουλίνη</b>                                                       |            |                                         |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή σε μονάδες                                          | 28,72      | 27,34                                   |
| % μεταβολής από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                         | 6,62       | -5,71                                   |
| % διαφοράς από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS                        | Δ/Ε        | -12,32†                                 |
| <b>Βασική ινσουλίνη</b>                                                      |            |                                         |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή, σε μονάδες/ημέρα                                   | 29,63      | 29,54                                   |
| % μεταβολής από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                         | 6,76       | -3,11                                   |
| % διαφοράς από την ινσουλίνη μεμονωμένα, μέση τιμή LS                        | Δ/Ε        | -9,88†                                  |
| <b>Συστολική αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με SBP αναφοράς ≥ 130 mm Hg*</b> |            |                                         |
| <b>N</b>                                                                     | <b>203</b> | <b>203</b>                              |
| Τιμή αναφοράς, μέση τιμή σε mmHg                                             | 139,9      | 140,5                                   |
| Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή LS                            | -5,7       | -9,2                                    |
| Διαφορά από την ινσουλίνη μεμονωμένα, προσαρμοσμένη μέση τιμή [95% CI]       | Δ/Ε        | -3,5‡<br>[-5,7, -1,3]                   |
| *Η συστολική αρτηριακή πίεση αξιολογήθηκε την εβδομάδα 16                    |            |                                         |
| † p <0,001                                                                   |            |                                         |
| ‡ p=0,002                                                                    |            |                                         |

#### Υπογλυκαιμία

Η επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας και τα ποσοστά τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας (συνολικά και νυκτερινή ) ήταν χαμηλότερα με τη σοταγλιφλοζίνη σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα στις μελέτες διάρκειας 52 εβδομάδες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7 Επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας και ποσοστά τεκμηριωμένων (συνολικών και νυκτερινών) υπογλυκαιμικών επεισοδίων στα συγκεντρωτικά δεδομένα δύο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών διάρκειας 52 εβδομάδων**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ινσουλίνη<br>(N=526)                   | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>200 mg<br>(N=524) | Ινσουλίνη +<br>σοταγλιφλοζίνη<br>400 mg<br>(N=525) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας (%) <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 7,4                                    | 5,7                                                | 4,4                                                |
| Μείωση του κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας (%) σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                      | 24 <sup>a</sup>                                    | 41 <sup>b</sup>                                    |
| Ποσοστό τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας <sup>‡</sup> (επεισόδια ανά ασθενή-έτος) στα όρια ≤3,1 ή ≤3,9 mmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ≤3,1 mmol/L: 19,0<br>≤3,9 mmol/L: 95,6 | ≤3,1 mmol/L: 14,9<br>≤3,9 mmol/L: 81,3             | ≤3,1 mmol/L: 15,0<br>≤3,9 mmol/L: 83,7             |
| Μείωση του κινδύνου τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα σε ουδό ≤3,1 mmol/L (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                      | 21 <sup>c</sup>                                    | 18 <sup>c</sup>                                    |
| Ποσοστό νυκτερινής <sup>‡</sup> τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας <sup>‡</sup> (επεισόδια ανά ασθενή-έτος) στα όρια ≤3,1 ή ≤3,9 mmol/L                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ≤3,1 mmol/L: 2,7<br>≤3,9 mmol/L: 12,2  | ≤3,1 mmol/L: 2,3<br>≤3,9 mmol/L: 11,0              | ≤3,1 mmol/L: 2,3<br>≤3,9 mmol/L: 11,1              |
| <sup>*</sup> Ορίζεται ως ένα συμβάν που συνάδει με υπογλυκαιμία κατά το οποίο ο ασθενής χρειάστηκε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να ανακάμψει, εμφάνισε απώλεια συνείδησης ή παρουσίασε επιληπτική κρίση (ανεξάρτητα από το εάν ελήφθη βιοχημική τεκμηρίωση της χαμηλής τιμής της γλυκόζης). Όλες οι σοβαρές περιπτώσεις υπογλυκαιμίας που εμφανίστηκαν αξιολογήθηκαν θετικά.<br><sup>‡</sup> Ορίζεται ως τεκμηριωμένη SMBG ή εργαστηριακή τιμή γλυκόζης αίματος μικρότερη ή ίση από το όριο των 3,1 ή 3,9 mmol/L.<br><sup>‡</sup> Ορίζεται ως ένα συμβάν το οποίο εμφανίστηκε μεταξύ των ωρών 00:00 και 05:59<br><sup>a</sup> p=0.28<br><sup>b</sup> p=0.04<br><sup>c</sup> p<0.01 |                                        |                                                    |                                                    |

Στη μελέτη 3 στις 24 εβδομάδες οι περιπτώσεις σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,4% και 3,0% στο εικονικό φάρμακο και τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg αντίστοιχα και η μείωση του ποσοστού των υπογλυκαιμικών συμβάντων στις 24 εβδομάδες (γλυκόζη αίματος ≤3.1 mmol/L) για τη σοταγλιφλοζίνη 400 mg ήταν 22% (p<0,001) σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα.

#### Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Στις 3 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με eGFR < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 79 ασθενείς που εκτέθηκαν στη σοταγλιφλοζίνη είχαν eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> και 841 ασθενείς είχαν eGFR ≥ 60 έως ≤ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Η μείωση στην HbA1c που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με eGFR ≥60 έως <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ήταν συγκρίσιμη με τη μείωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με eGFR ≥ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Σε ασθενείς με eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> παρατηρήθηκε αριθμητική μείωση της HbA1c. Με τη θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην ασφάλεια σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα σε συμμετέχοντες με eGFR μεταξύ 45 και 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Γλυκόζη πλάσματος νηστείας

Σε μία προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών 1 και 2, η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη ως πρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη οδήγησε σε μέση μεταβολή των LS της FPG σε σχέση με την

έναρξη της μελέτης της τάξεως του  $-0,56 \text{ mmol/l}$  για τη σοταγλιφλοζίνη  $200 \text{ mg}$  και  $-0,87 \text{ mmol/l}$  για τη σοταγλιφλοζίνη  $400 \text{ mg}$ , σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ) την εβδομάδα 24.

Στη μελέτη 3 παρατηρήθηκε σημαντική μείωση  $0,79 \text{ mmol/L}$  ( $p < 0,001$ ) της FPG με τη σοταγλιφλοζίνη  $400 \text{ mg}$  στις 24 εβδομάδες σε σύγκριση με την ινσουλίνη μεμονωμένα.

#### Αρτηριακή πίεση

Σε μία προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών 1 και 2, η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη ως πρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη οδήγησε σε μείωση της SBP ( $-0,6 \text{ mmHg}$  για το εικονικό φάρμακο,  $-2,6 \text{ mmHg}$  για τη σοταγλιφλοζίνη  $200 \text{ mg}$  και  $-4,1 \text{ mmHg}$  για τη σοταγλιφλοζίνη  $400 \text{ mg}$ ) την εβδομάδα 12. Η συγκεντρωτική ανάλυση της μεταβολής στην SBP σε ασθενείς με αρχική SBP  $\geq 130 \text{ mm Hg}$  έδειξε μεγαλύτερη μείωση της SBP την εβδομάδα 12 ( $-5,4 \text{ mmHg}$  για το εικονικό φάρμακο,  $-9,0 \text{ mmHg}$  για τη σοταγλιφλοζίνη  $200 \text{ mg}$  και  $-10,7 \text{ mmHg}$  για τη σοταγλιφλοζίνη  $400 \text{ mg}$ ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zynquista σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με διαβήτη τύπου 1 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5,2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική (PK) της σοταγλιφλοζίνης έχει προσδιοριστεί σε υγιή άτομα και σε διαβητικούς ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών.

#### Απορρόφηση

Η διάμεση τιμή  $T_{\max}$  κυμάνθηκε από 1,25 έως 3 ώρες, σε εύρος εφάπαξ δόσεων 400 έως  $2.000 \text{ mg}$ . Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων (δόση των 400 και  $800 \text{ mg}$ ), η διάμεσες τιμές  $T_{\max}$  κυμάνθηκαν από 2,5 έως 4 ώρες.

Το ποσοστό του φαρμάκου που απορροφάται μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης [ $^{14}\text{C}$ ]-σοταγλιφλοζίνης εκτιμήθηκε ότι είναι τουλάχιστον 71%, με βάση το ανιχνεύσιμο ποσοστό της δόσης ραδιενέργειας στα ούρα και για τους μεταβολίτες της σοταγλιφλοζίνης στα κόπρανα.

Κατά τη χορήγηση δισκίων σοταγλιφλοζίνης με πρωινό υψηλής θερμιδικής αξίας, η έκθεση στη σοταγλιφλοζίνη στο πλάσμα, μετρούμενη μέσω της  $C_{\max}$  και της  $AUC_{0-\infty}$  ήταν περίπου 2,5 και 1,5 φορές μεγαλύτερη αντίστοιχα σε σχέση με την κατάσταση νηστείας..

#### Κατανομή

Η σοταγλιφλοζίνη και ο κύριος μεταβολίτης της στον άνθρωπο, το 3-O-γλυκουρονίδιο (M19), παρουσίασαν υψηλού βαθμού πρόσδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο *in vitro* (μη συνδεδεμένο κλάσμα περίπου 2%), η οποία δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση της σοταγλιφλοζίνης και του M19. Σε κλινικές μελέτες, η υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες επιβεβαιώθηκε και δεν επηρεάστηκε από τη μείωση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της σοταγλιφλοζίνης μετά από χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης [ $^{14}\text{C}$ ]-σοταγλιφλοζίνης  $400 \text{ mg}$  βρέθηκε ότι είναι πολύ υψηλός με μέση τιμή  $9392 \text{ L}$ .

#### Βιομετασχηματισμός

Σε υγιή άτομα, μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης [ $^{14}\text{C}$ ]-σοταγλιφλοζίνης  $400 \text{ mg}$ , καταδείχθηκε ότι η σοταγλιφλοζίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα σε M19 που αντιπροσωπεύει το 94% της ραδιενέργειας στο πλάσμα.

Η κύρια οδός μεταβολισμού της σοταγλιφλοζίνης στους ανθρώπους είναι η γλυκουρονίδωση από τις ουριδίνη 5- διφωσφο-γλυκουρονοτρανσφεράσες κυρίως από το UGT1A9 και σε πολύ μικρότερο βαθμό από τα UGT1A1 και UGT2B7 καθώς επίσης και η οξείδωση από το CYP3A4.

Μετά την επώαση της σοταγλιφλοζίνης με UGT1A9, το M19 ήταν ο κύριος συζευγμένος παράγοντας που παρατηρήθηκε. Δεν εντοπίστηκαν ακετυλο-γλυκουρονίδια της σοταγλιφλοζίνης. Σε μελέτες *in vitro*, η σοταγλιφλοζίνη δεν ανέστειλε τα CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3A4 και δεν επήγαγε τα CYP 1A2, 2B6 ή 3A4.

Η σοταγλιφλοζίνη και το M19 δεν παρουσιάζουν σημαντικό δυναμικό αναστολής των OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 και OATP1B3.

Το M19 είναι επαγωγέας και αναστολέας του CYP3A4 και αναστολέας του CYP2D6.

Η σοταγλιφλοζίνη έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι έχει ανασταλτική δράση στην P-gp και στην πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Το M19 παρουσιάζει ανασταλτικές δράσεις έναντι των OATP1B1/B3 και MRP2 *in vitro*.

### Αποβολή/απέκκριση

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης [ $^{14}\text{C}$ ]-σοταγλιφλοζίνης 400 mg, καταδείχθηκε ότι το 57% και το 37% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκαν στα ούρα και στα κόπρανα, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κύρια οδός αποβολής των ουσιών που σχετίζονται με το φάρμακο είναι η νεφρική οδός. Ο κύριος μεταβολίτης που ανιχνεύτηκε στα ούρα ήταν το M19, που αντιπροσωπεύει ένα μέσο ποσοστό 33% της χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης. Η αμετάβλητη [ $^{14}\text{C}$ ]-σοταγλιφλοζίνη ήταν η κύρια ραδιενεργή αιχμή που ανιχνεύτηκε σε εκχυλίσματα κοπράνων αντιπροσωπεύοντας ένα μέσο ποσοστό 23% της συνολικής χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης. Σε υγιείς εθελοντές, η μέση φαινομενική συνολική κάθαρση της σοταγλιφλοζίνης από τον οργανισμό (CL/F) κυμάνθηκε από 261 έως 374 L/hr. Η CL/F που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας πληθυσμιακή PK κυρίως σε ασθενείς με T1DM, ήταν 239 L/hr. Ο μέσος τελικός  $T_{1/2}$  κυμάνθηκε από 21 έως 35 ώρες για τη σοταγλιφλοζίνη και από 19 έως 26 ώρες για το M19.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η PK της σοταγλιφλοζίνης φάνηκε ότι είναι ανάλογη της δόσης στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος των 200 mg έως 400 mg QD.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η έκθεση στη σοταγλιφλοζίνη αξιολογήθηκε σε μία ειδική μελέτη συμμετεχόντων με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [ $\text{CL}_{\text{cr}}$ ]: : 60 έως κάτω των 90 mL/min) και μέτρια ( $[\text{CL}_{\text{cr}}]$ : 30 έως κάτω των 60 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στους συμμετέχοντες με νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση στη σοταγλιφλοζίνη μετά από εφάπαξ δόση 400 mg ήταν περίπου 1,7 φορές υψηλότερη στους συμμετέχοντες με ήπια και έως 2,7 φορές υψηλότερη στους συμμετέχοντες με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Η φαινομενική κάθαρση της σοταγλιφλοζίνης μειώνεται με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε ένα μοντέλο πληθυσμιακής PK στο οποίο εισήχθησαν δεδομένα από ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και από υγιή άτομα και το οποίο αξιολογήθηκε για συμμετέχοντες με CKD Σταδίου II ( $\text{eGFR} \geq 60$  και  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) και CKD Σταδίου IIIa ( $\text{eGFR} \geq 45$  και  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), έδειξε ότι οι εκθέσεις στη σοταγλιφλοζίνη ήταν 1,5 φορές υψηλότερες, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Για τους συμμετέχοντες με CKD Σταδίου IIIb ( $\text{eGFR} \geq 30$  και  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) και CKD Σταδίου IV ( $\text{eGFR} \geq 15$  και  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), οι εκθέσεις στη σοταγλιφλοζίνη ήταν 1,95 και 2,25 φορές υψηλότερες σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μία μελέτη με συμμετέχοντες με μειωμένη ηπατική λειτουργία, η AUC της σοταγλιφλοζίνης δεν αυξήθηκε στους συμμετέχοντες με ήπια (Κατηγορίας A κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία, αλλά αυξήθηκε περίπου 3 φορές στους συμμετέχοντες με μέτρια (Κατηγορίας B κατά Child Pugh) και

περίπου κατά 6 φορές στους συμμετέχοντες με σοβαρή (Κατηγορίας C κατά Child Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Ηλικιωμένοι*

Με βάση μία ανάλυση πληθυσμιακής PK, η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σοταγλιφλοζίνης.

#### *Σωματικό βάρος*

Με βάση μία ανάλυση πληθυσμιακής PK, η έκθεση στη σοταγλιφλοζίνη βρέθηκε ότι μειώνεται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ενδέχεται να έχουν κάπως αυξημένη έκθεση και οι ασθενείς με υψηλό σωματικό βάρος κάπως μειωμένη έκθεση. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές και, ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

#### *Φύλο και φυλή*

Με βάση μία ανάλυση πληθυσμιακής PK, το φύλο και η φυλή δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην PK της σοταγλιφλοζίνης.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του καρκινώματος των θυρεοειδικών θυλακιδίων κυττάρων στους αρσενικούς αρουραίους στη δόση των 75 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που αξιολογήθηκε, η οποία είναι περίπου 14 φορές υψηλότερη από την MRHD. Μία μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων για την αξιολόγηση των πιθανών μηχανισμών που ευθύνονται για την αύξηση της επίπτωσης του καρκινώματος του θυρεοειδούς που παρατηρήθηκε στη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αύξηση συσχετίστηκε με τη σχετιζόμενη με τη σοταγλιφλοζίνη αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Στους αρουραίους, η TSH θεωρήθηκε ως ο κύριος καρκινογόνος παράγοντας και η δράση της σοταγλιφλοζίνης ως δευτερεύων καρκινογόνος παράγοντας. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν συναφείς για τον άνθρωπο, καθώς η TSH δεν είναι καρκινογόνος στον άνθρωπο.

Η σοταγλιφλοζίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος.

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, η σοταγλιφλοζίνη δεν είχε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα, τη γονιμότητα και τη βιωσιμότητα του εμβρύου/κυήματος.

Σε μία τοξικολογική μελέτη σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν νεφρικές μεταβολές όταν η σοταγλιφλοζίνη χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της νεφρικής ανάπτυξης, η οποία αντιστοιχεί στα τέλη του δευτέρου τριμήνου και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο. Η έκθεση ήταν περίπου 5 φορές (αρσενικά) και 11 φορές (θηλυκά) υψηλότερη από την κλινική έκθεση με την Μέγιστη Συνιστώμενη Ανθρώπινη Δόση (ΜΣΑΔ) και προκάλεσε αναστρέψιμη διάταση των νεφρικών σωληναρίων.

Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύου-κυήματος σε αρουραίους και κουνέλια, η σοταγλιφλοζίνη χορηγήθηκε από στόματος σε δόσεις έως 350 mg/kg στους αρουραίους και 200 mg/kg στα κουνέλια. Στη μελέτη που διεξήχθη σε αρουραίους, εμβρυϊκή θνητότητα, επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη καθώς και καρδιαγγειακές και σκελετικές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν με έκθεση 158 φορές υψηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο με τα 400 mg/ημέρα. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου-κυήματος με τη δόση των 350 mg/kg/ημέρα συσχετίστηκαν με τοξικότητα στη μητέρα (απώλεια σωματικού βάρους/μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους και μειωμένη πρόσληψη τροφής κατά τις ημέρες κυοφορίας (GD) 6 έως 8). Η έκθεση στους αρουραίους στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 40 φορές υψηλότερη από την έκθεση με την MRHD. Δεν

παρατηρήθηκε τοξικότητα στην ανάπτυξη με δόσεις έως 200 mg/kg/ημέρα στα κουνέλια, η οποία ήταν 9 φορές υψηλότερη από την έκθεση στον άνθρωπο με την MRHD.

Σε μία μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη σοταγλιφλοζίνη ανεπιθύμητες επιδράσεις στα κυοφορούντα και θηλάζοντα θηλυκά και στην ανάπτυξη των απογόνων.

Σε μία μελέτη αξιολόγησης των πιθανών επιδράσεων της σοταγλιφλοζίνης στην ανάπτυξη αρουραίων νεαρής ηλικίας, δεν παρατηρήθηκε σχετιζόμενη με τη σοταγλιφλοζίνη τοξικότητα μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων περίπου έως 18 και 31 φορές υψηλότερες από την MRHD (400 mg/ημέρα) στα αρσενικά και τα θηλυκά, αντίστοιχα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου  
Μαγνήσιο στεατικό  
Τάλκης

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυβινυλαλκοόλη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Τάλκης  
Λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Προπυλενογλυκόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αδιαφανείς κυψέλες PVC/PCTFE/Αλουμινίου  
Μεγέθη συσκευασίας των 10, 20, 30, 60, 90, 100 και 180 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και πολυσυσκευασία των 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (2 συσκευασίες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Γερμανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Zynquista 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

EU/1/19/1363/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/002 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/003 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/004 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/005 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/006 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/007 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (πολυσυσκευασία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Απρίλιος 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Sanofi Winthrop Industrie  
1 rue de la Vierge  
Ambares et Lagrave  
33565 Carbon Blanc Cedex  
Γαλλία

**B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν που υπόκειται σε περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα 1: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος: παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7 του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από το λανσάρισμα του Zynquista (σοταγλιφλοζίνη), ως πρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , οι οποίοι δεν έχουν επιτύχει επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη βέλτιστη αγωγή με ινσουλίνη, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) σε κάθε Κράτος Μέλος θα πρέπει να συμφωνήσει με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών για τη σοταγλιφλοζίνη συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, τους τρόπους διανομής και οποιεσδήποτε άλλες πτυχές του προγράμματος.

Τα εκπαιδευτικά υλικά έχουν ως στόχο να παρέχουν οδηγίες για το πώς να γίνεται ο χειρισμός της διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1.

Ο ΚΑΚ σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διασφαλίσει ότι όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που πρόκειται να συνταγογραφήσουν, να χορηγήσουν ή να χρησιμοποιήσουν το προϊόν έχουν πρόσβαση στα:

- Οδηγό για Επαγγελματίες Υγείας συμπεριλαμβανομένης μίας λίστας ελέγχου για τον συνταγογράφο
- Οδηγό Ασθενούς/Φροντιστή
- Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Ο οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας συμπεριλαμβανομένης της λίστας ελέγχου θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία

- Η σοταγλιφλοζίνη δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης (και δεν μεταβάλλει την ευαισθησία στην ινσουλίνη).
- Ο κίνδυνος της ΔΚΟ αυξάνεται με τη θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη.
- Σε θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη τα επίπεδα της γλυκόζης δεν αντικατοπτρίζουν επαρκώς τις ανάγκες για ινσουλίνη και η ΔΚΟ μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη ακόμα και αν τα επίπεδα γλυκόζης το αίμα είναι μικρότερα από  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Ως εκ τούτου η παρακολούθηση της γλυκόζης θα πρέπει να συμπληρωθεί με την παρακολούθηση και των κετονών.
- Οι ασθενείς με ευγλυκαιμική ΔΚΟ μπορεί να χρειαστούν γλυκόζη επιπρόσθετα στο πρότυπο φροντίδας για την ΔΚΟ και η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ΔΚΟ.
- Οδηγία στον γιατρό για να αξιολογήσει εάν ο ασθενής είναι κατάλληλος για τη συνταγογράφηση σοταγλιφλοζίνης, πχ. τα κριτήρια επιλογής ασθενών περιλαμβάνουν συμμόρφωση στη θεραπεία με ινσουλίνη και τα κατώτατα όρια της ινσουλίνης, το β-υδροξυβουτυρικό οξύ (BHB) του ασθενή  $< 0.6 \text{ mmol/L}$  ή οι κετόνες ούρων  $< 1+$ , ΔΜΣ  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  και απουσία παραγόντων κινδύνου για ΔΚΟ.
- Οδηγία στον γιατρό για να αξιολογήσει εάν ο ασθενής είναι προετοιμασμένος και δεσμεύεται να πραγματοποιεί αυτό-έλεγχο κετονών πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Περίληψη των συστάσεων για τους ασθενείς, ειδικότερα σχετικά με τη μέτρηση των κετονών του αίματος και τον χειρισμό των ημερών ασθένειας.
- Για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν αντλία: περιορίστε τη συνταγογράφηση της σοταγλιφλοζίνης σε ασθενείς έμπειρους στη χρήση αντλίας, σε τρόπους αντιμετώπισης προβλημάτων όταν συμβούν διακοπές στην παροχή ινσουλίνης μέσω της αντλίας σε περίπτωση βλάβης της αντλίας.
- Συμβουλευστε τον ασθενή και αξιολογείστε την συμμόρφωση ως προς την παρακολούθηση των κετονών ενώ σταθεροποιείτε τα αρχικά επίπεδα των κετονών 1 με 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας και παράλληλα διασφαλίστε ότι ο ασθενής:
  - ο Έχει εκπαιδευτεί στον έλεγχο των κετονών και στην ερμηνεία/ενέργειες ως προς τα αποτελέσματα του ελέγχου
  - ο Είναι πρόθυμος να πραγματοποιεί έλεγχο κετονών όπως ορίστηκε
  - ο Έχει επαρκή πληροφόρηση για τον χειρισμό των ημερών ασθένειας

- Βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής βρίσκεται στη βέλτιστη ινσουλινοθεραπεία πριν την έναρξη θεραπείας με σοταγλιφλοζίνη.
- Η θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά πριν από χειρουργικές επεμβάσεις ή σε περίπτωση νοσηλείας για οξεία σοβαρή νόσο.
- Εάν η προσθήκη της σοταγλιφλοζίνης οδηγεί σε αξιοσημείωτη μείωση της ανάγκης για ινσουλίνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της σοταγλιφλοζίνης έτσι ώστε να αποφευχθεί μεγάλος κίνδυνος ΔΚΟ.

Ο οδηγός ασθενούς/φροντιστή θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η σοταγλιφλοζίνη δεν αποτελεί υποκατάστατο της ινσουλίνης
- Η ΔΚΟ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη ακόμα και εάν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος είναι μικρότερα από 14 mmol/l (250 mg/dl) δηλαδή μία εξήγηση για την έννοια της ευγλυκαιμικής ΔΚΟ.
- Τα σημεία/συμπτώματα της ΔΚΟ- εάν η ΔΚΟ δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς μπορεί να είναι σοβαρή ή θανατηφόρος.
- Πώς να γίνεται ο έλεγχος των κετονών, πώς να ερμηνεύονται τα αποτελέσματα και τι θα πρέπει να γίνεται στην περίπτωση υπερκετοναϊμίας/ΔΚΟ (επικοινωνήστε άμεσα με έναν επαγγελματία υγείας εάν BHB > 0.6 mmol/L με συμπτώματα ή BHB > 1.5 mmol/L με ή χωρίς συμπτώματα).
- Η μείωση στη δόση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν χρειάζεται να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία και με προσοχή έτσι ώστε να αποφευχθεί η κέωση και η ΔΚΟ.
- Μην ξεκινήσετε περιορισμό θερμίδων ή υδατανθράκων όταν βρίσκεστε υπό θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη.

Η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να επιδεικνύεται σε όποιον επαγγελματία υγείας συμβουλευτεί ο ασθενής.
- Η ΔΚΟ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη ακόμα και εάν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος είναι μικρότερα από 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Σημεία/συμπτώματα ΔΚΟ.
- Ασθενείς με ευγλυκαιμική ΔΚΟ θα πρέπει να λαμβάνουν γλυκόζη, ινσουλίνη και υγρά για τη ΔΚΟ, η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται.
- Η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά πριν από χειρουργικές διαδικασίες ή νοσηλεία για οξεία σοβαρή νόσο.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου της σοταγλιφλοζίνης και το όνομα του ασθενούς.

#### • Υποχρέωση για τη λήψη μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα παρακάτω μέτρα:

| Περιγραφή                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Αναμενόμενη ημερομηνία |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Μη παρεμβατική μελέτη PASS: Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει και να καταθέσει τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρατήρησης κοόρτης χρησιμοποιώντας τις υπάρχουσες πηγές δεδομένων στις Ευρωπαϊκές Χώρες όπου θα λανσαριστεί η σοταγλιφλοζίνη για τον ΣΔΤ1 με σκοπό να εκτιμηθεί η εμφάνιση της ΔΚΟ σε ασθενείς με ΣΔΤ1 που λαμβάνουν θεραπεία με σοταγλιφλοζίνη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται στην Ευρώπη. | 31/12/2024             |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

#### **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ με το blue box**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Zynquista 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σοταγλιφλοζίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg σοταγλιφλοζίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΩΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

{Να συμπεριληφθεί ο κωδικός QR + <[www.gr-zynquista.sanofi.eu](http://www.gr-zynquista.sanofi.eu)>}

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1363/001 (200 mg – 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία )  
EU/1/19/1363/002 (200 mg – 20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/19/1363/003 (200 mg – 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/19/1363/004 (200 mg – 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/19/1363/005 (200 mg – 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/19/1363/006 (200 mg – 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/19/1363/007 (200 mg – 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zynquista

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ πολυσυσκευασία (με το Blue Box)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Zynquista 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σοταγλιφλοζίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg σοταγλιφλοζίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ****4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Πολυσυσκευασία: 200 (2 συσκευασίες των 100) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1363/008 200 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (2 συσκευασίες των 100)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zynquista

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ χωρίς Blue Box**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Zynquista 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
σοταγλιφλοζίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg σοταγλιφλοζίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μέρος πολυσυσσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 συσκευασίες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zynquista

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Zynquista 200 mg δισκία  
σοταγλιφλοζίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Guidehouse Germany GmbH

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**

## Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Αυτή η κάρτα περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με τη Διαβητική Κετοξέωση (ΔΚΟ).

▼ Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν υπόκειται σε συμπληρωματική παρακολούθηση. Κάτι τέτοιο θα επιτρέψει τη γρήγορη συλλογή νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε με το να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια σας συμβεί:

### Πληροφορίες για τον ασθενή:

Παρακαλούμε να έχετε αυτήν την κάρτα πάντα μαζί σας και να τη δείχνετε σε οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας που συμβουλευέστε έτσι ώστε να τον ενημερώσετε για την τρέχουσα θεραπεία σας με το ZYNQUISTA.

Παρακαλούμε να ανατρέξετε στον Οδηγό Ασθενούς/Φροντιστή για περισσότερες πληροφορίες συζητήστε το με το γιατρό σας σχετικά με τη λήψη του Zynquista και τον κίνδυνο ΔΚΟ. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης του Zynquista για πλήρη πληροφόρηση και οδηγίες για την χρήση.

### Οδηγίες για τους επαγγελματίες υγείας:

Αυτός ο ασθενής λαμβάνει το ZYNQUISTA για τη θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 1 (ΣΔΤ1). Αυτή η θεραπεία ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου στους ενήλικες με ΣΔΤ1 με ένα ΔΜΣ  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  που δεν καταφέρνουν να πετύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τη βέλτιστη θεραπεία με ινσουλίνη.

- Το ZYNQUISTA αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ. Η ΔΚΟ μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zynquista ακόμα και αν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα τους είναι κάτω των  $14 \text{ mmol/l}$  ( $250 \text{ mg/dl}$ ). Αυτή η άτυπη εμφάνιση της ΔΚΟ μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και τη θεραπεία.
- Για τους ασθενείς που λαμβάνουν ZYNQUISTA το σάκχαρο δεν είναι αξιόπιστος δείκτης για τη ΔΚΟ και πρέπει να συνοδεύεται από την παρακολούθηση των κετονών.
- Σημεία και συμπτώματα της ΔΚΟ περιλαμβάνουν:
  - ναυτία, έμετο ή κοιλιακό άλγος
  - ανορεξία
  - υπερβολική δίψα
  - ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία
  - δυσκολία στην αναπνοή
  - σύγχυση
- Διακόψτε αμέσως το ZYNQUISTA εάν το επίπεδο BHB του ασθενή είναι  $>0,6 \text{ mmol/L}$  (1+ στις κετόνες ούρων) με συμπτώματα ή εάν υπάρχει  $\text{BHB} > 1,5 \text{ mmol/L}$  (2+ στις κετόνες ούρων) με ή χωρίς συμπτώματα.
- Οι ασθενείς με ευγλυκαιμική ΔΚΟ θα πρέπει να λαμβάνουν γλυκόζη, ινσουλίνη και υγρά για την αντιμετώπιση της ΔΚΟ, η σοταγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακόπτεται.
- Το ZYNQUISTA θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά πριν από χειρουργικές διαδικασίες ή νοσηλεία για οξεία σοβαρή νόσο.

Όνομα ασθενούς:

Ημερομηνία πρώτης συνταγογράφησης του ZYNQUISTA:

Νοσοκομείο/Κέντρο:

Θεράπων ιατρός:

Τηλέφωνο επικοινωνίας θεράποντος ιατρού:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Zynquista 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σοταγλιφλοζίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zynquista και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zynquista
3. Πώς να πάρετε το Zynquista
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zynquista
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Zynquista και ποια είναι η χρήση του

Το Zynquista περιέχει τη δραστική ουσία σοταγλιφλοζίνη, ένα φάρμακο το οποίο μειώνει τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος (σάκχαρο αίματος). Η σοταγλιφλοζίνη δρα επιβραδύνοντας και μειώνοντας την απορρόφηση της γλυκόζης από την τροφή και αυξάνοντας την ποσότητα της γλυκόζης που αποβάλλεται στα ούρα. Αυτές οι δράσεις σε συνδυασμό βοηθούν στην ελάττωση της αυξημένης ποσότητας της γλυκόζης στο αίμα σε ασθενείς με διαβήτη.

Το Zynquista χρησιμοποιείται ως πρόσθετη θεραπεία στην ινσουλίνη σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 1 με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο ή ίσο με 27. Ο ΔΜΣ είναι μία μέτρηση του βάρους σας σε σχέση με το ύψος σας. Ο διαβήτης τύπου 1 είναι μία νόσος στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας καταστρέφει τα κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη και ο οργανισμός παράγει μικρή έως μηδενική ποσότητα ινσουλίνης, η οποία είναι η ορμόνη που φυσιολογικά ελέγχει το επίπεδο του σακχάρου στο αίμα.

Επίσης, είναι σημαντικό να συνεχίσετε το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης, καθώς και τη θεραπεία με ινσουλίνη που ακολουθείτε, όπως έχετε συμφωνήσει με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zynquista

##### Μην πάρετε το Zynquista:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη σοταγλιφλοζίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί ένα ενδεχομένως ένα απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορεί να εμφανίσετε με τον διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων των «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Εάν αναπτύξετε αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης ενδέχεται να αυξηθεί με την παρατεταμένη νηστεία, την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, την κατάχρηση φαρμάκων, την αφυδάτωση, τις απότομες μειώσεις της δόσης της ινσουλίνης ή την μεγαλύτερη ανάγκη για ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης, σοβαρής νόσου ή λοίμωξης. Βλέπε επίσης παράγραφο 4. Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης, στη συσκευασία συμπεριλαμβάνεται μία κάρτα προειδοποίησης ασθενούς που περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια τις οποίες χρειάζεστε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zynquista. Ο γιατρός σας θα προγραμματίσει μία ειδική εκπαιδευτική συνάντηση για να συζητήσετε τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ, πώς να αναγνωρίσετε τους παράγοντες κινδύνου ΔΚΟ, τα σημεία και τα συμπτώματα, πώς και πότε να παρακολουθείτε τα επίπεδα των κετονών και ποιες ενέργειες να κάνετε όταν τα επίπεδα των κετονών αυξάνονται.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Zynquista και κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- εάν παρουσιάσετε τα παρακάτω συμπτώματα, που μπορεί να αποτελούν ένδειξη μίας σοβαρής πάθησης, της διαβητικής κετοξέωσης (βλ. επίσης παράγραφο 4):
  - ναυτία, έμετος ή κοιλιακό άλγος
  - υπερβολική δίψα
  - συνεχές αίσθημα κούρασης
  - υψηλά επίπεδα κετονών στις εξετάσεις ούρων ή β-υδροξυβουτυρικού (BHB) στις εξετάσεις αίματος
  - δυσκολία στην αναπνοή/γρήγορη, βαθιά αναπνοή
  - φρουτώδης οσμή στην αναπνοή
  - δυσκολία στην προσοχή, ή σύγχυση
  - ταχεία απώλεια σωματικού βάρους
- εάν έχετε κάποια οξεία νόσο ή χειρουργείο
- εάν δεν έχετε πρόσβαση σε υλικά ελέγχου της κετόνης ή δεν έχετε άμεση πρόσβαση σε γιατρό εάν έχετε αυξημένες κετόνες αίματος ή ούρων
- εάν λαμβάνετε χαμηλή δόση ινσουλίνης
- εάν βρίσκεστε σε περιορισμό λήψης θερμίδων, υδατανθράκων ή κετογονική δίαιτα.
- εάν είχατε ένα πρόσφατο ή επαναλαμβανόμενο ιστορικό διαβητικής κετοξέωσης (πχ 1 επεισόδιο τους τελευταίους 3 μήνες ή περισσότερα από ένα επεισόδια τους τελευταίους 6 μήνες).
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε μία λοίμωξη των νεφρών ή του ουροποιητικού συστήματος. Ο γιατρός μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Zynquista μέχρι να αναρρώσετε
- εάν έχετε ιστορικό χρόνιας ή υποτροπιάζουσας μυκητιασικής λοίμωξης των γεννητικών οργάνων (καντιντίαση)
- εάν βρίσκεστε σε κίνδυνο να παρουσιάσετε αφυδάτωση (για παράδειγμα εάν λαμβάνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά) ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση ή εάν είστε άνω των 65 ετών). Ρωτήστε σχετικά με τους τρόπους που μπορείτε να αποφύγετε την αφυδάτωση.
- εάν εμφανίσετε ένα συνδυασμό συμπτωμάτων όπως πόνο, ευαισθησία, ερυθρότητα ή πρήξιμο των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής ανάμεσα στα γεννητικά όργανα και τον πρωκτό με πυρετό ή με αίσθημα γενικότερης αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημάδι μίας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμη και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα Fournier που καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα Fournier πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα.

## Φροντίδα των ποδιών

Όπως όλοι οι ασθενείς με διαβήτη, είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε τις συμβουλές σχετικά με τη φροντίδα των ποδιών που σας δόθηκαν από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Γλυκόζη στα ούρα**

Λόγω του τρόπου δράσης του Zynquista, η εξέταση ούρων για σάκχαρο θα είναι θετική ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Zynquista δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Zynquista**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- διγοξίνη ή διγιοξίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για καρδιακά προβλήματα). Ενδέχεται να χρειαστεί να ελέγχεται τακτικά το επίπεδο της διγοξίνης ή της διγιοξίνης στο αίμα σας εάν λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα μαζί με το Zynquista.
- φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη (αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων)
- ριτοναβίρη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων λοιμώξεων)

Καθώς η σοταγλιφλοξίνη λαμβάνεται μαζί με την ινσουλίνη, μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο ελέγχου του σακχάρου αίματος κατά τη διάρκεια της κύησης. Το Zynquista δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών της κύησης.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν επιθυμείτε να θηλάσετε ή εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο μητρικό γάλα. Δεν θα πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Zynquista δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Ωστόσο, το Zynquista λαμβάνεται μαζί με ινσουλίνη, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μεγάλη μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) οδηγώντας σε συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση και μεταβολές στην όραση, και αυτά μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθάνεστε ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας του διαβήτη.

## **3. Πώς να πάρετε το Zynquista**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση του Zynquista είναι ένα δισκίο των 200 mg μία φορά την ημέρα πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα αυξήσει τη δόση σας στα 400 mg μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη δόση που είναι κατάλληλη για εσάς. Μην αλλάξετε τη δόση εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

#### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Το Zynquista θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα από το στόμα.
- Το δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας.
- Ακολουθήστε τις οδηγίες του γιατρού σας για τη δόση της ινσουλίνης κατά τη λήψη του Zynquista.

Ο γιατρός θα σας συνταγογραφήσει το Zynquista σε συνδυασμό με θεραπεία με ινσουλίνη για τη μείωση της ποσότητας του σακχάρου στο αίμα σας. Ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας σχετικά με τη λήψη αυτών των άλλων φαρμάκων για να επιτύχετε τα βέλτιστα αποτελέσματα για την υγεία σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zynquista από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία Zynquista από το κανονικό, ενημερώστε τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zynquista**

Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθείτε.

Μην πάρετε διπλή δόση Zynquista για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zynquista**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zynquista χωρίς να έχετε συμβουλευτεί προηγουμένως τον γιατρό σας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν όταν διακόψετε τη λήψη του Zynquista.

Εάν έχετε άλλες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο εάν εμφανίζετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

#### **Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ), παρατηρείται συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)**

Τα σημεία και τα συμπτώματα της διαβητικής κετοξέωσης είναι τα ακόλουθα (βλ. επίσης παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- ναυτία, έμετος ή κοιλιακό άλγος
- υπερβολική δίψα
- συνεχές αίσθημα κούρασης
- υψηλά επίπεδα κετονών στις εξετάσεις ούρων ή β-υδροξυβουτυρικού (BHB) στις εξετάσεις αίματος
- δυσκολία στην αναπνοή/γρήγορη, βαθιά αναπνοή
- φρουτώδης οσμή στην αναπνοή
- δυσκολία στην προσοχή, ή σύγχυση
- ταχεία απώλεια βάρους

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zynquista, ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΚΟ είναι αυξημένος και μπορεί να εμφανιστεί με χαμηλό, φυσιολογικό ή υψηλό επίπεδο γλυκόζης αίματος. Να ελέγχετε τα επίπεδα κετονών στο αίμα σας τακτικά τις δύο πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη του Zynquista. Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή εάν βρίσκεστε σε μία κατάσταση που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ, πρέπει να ελέγξετε το επίπεδο των κετονών σας στο αίμα ή στα ούρα. Εάν χρησιμοποιείτε αντλία ινσουλίνης, θα πρέπει να παρακολουθείτε τα επίπεδα των κετονών σας τρεις με τέσσερις ώρες αφού αλλάξετε τα υλικά της αντλίας. Σε περίπτωση πιθανής ΔΚΟ ή αυξημένων επιπέδων κετονών, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως στο πλησιέστερο νοσοκομείο. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με Zynquista.

Κατά τη διάρκεια ειδικής συνάντησης που μπορεί να προγραμματίσει ο γιατρός σας, συζητήστε τον τρόπο αντιμετώπισης των αυξημένων επιπέδων των κετονών για την πρόληψη της ΔΚΟ (βλ. παράγραφο 2).

Βεβαιωθείτε ότι έχετε πάντα μαζί σας την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας δόθηκε από τον γιατρό σας και που εσωκλείεται στη συσκευασία. Δείξτε την σε όλους τους γιατρούς σας, τις νοσοκόμες ή τους φαρμακοποιούς όταν χρειάζεστε οποιαδήποτε θεραπεία. Μπορείτε επίσης να βρείτε την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς σκανάροντας τον κωδικό QR ή εάν επισκεφθείτε τον παρακάτω ιστότοπο:

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

##### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- μυκητιασική λοίμωξη (καντιντίαση) του κόλπου (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστο έκκριμα ή ασυνήθιστη οσμή)

##### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)**

- διάρροια
- αυξημένα επίπεδα κετονών στο αίμα σας
- μυκητιασική λοίμωξη (καντιντίαση) του πέους (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερεθισμό, φαγούρα, ασυνήθιστο έκκριμα ή ασυνήθιστη οσμή)
- ούρηση μεγαλύτερης ποσότητας ούρων από ότι συνήθως ή ανάγκη ούρησης πιο συχνά ότι συνήθως
- τα σημεία της ουρολοίμωξης περιλαμβάνουν αίσθημα καύσου κατά τη διέλευση των ούρων, ούρα που φαίνεται να είναι θολά, πόνο στην πύελο, ή πόνο στο μέσο της πλάτης (όταν έχουν προσβληθεί τα νεφρά).
- αφυδάτωση (μεγάλη απώλεια νερού από το σώμα σας, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ξηροστομία, αίσθημα ζέσης ή αδυναμίας ειδικά όταν σηκώνεστε, λιποθυμία)
- μετεωρισμός
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση στην τιμή της κακής χοληστερόλης (ονομάζεται LDL-έναν τύπο λιπών στο αίμα σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (ονομάζεται αιματοκρίτης)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν αύξηση που σχετίζεται με τη νεφρική λειτουργία (όπως η κρεατινίνη).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Zynquista**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία είναι κατεστραμμένη ή παρουσιάζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτείστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zynquista**

- Η δραστική ουσία είναι η σοταγλιφλοζίνη.

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg σοταγλιφλοζίνης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:

- πυρήνας του δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, μαγνήσιο στεατικό, τάλκης.
- επικάλυψη με λεπτό υμένιο: πολυβινυλαικόλη, πολυαθυλενογλυκόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), τάλκης, λάκα αργιλιούχου ινδικοκαρμινίου (E132).
- Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη

### **Εμφάνιση του Zynquista και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Zynquista 200 mg είναι ωσειδή, μπλε, με τυπωμένη την ένδειξη «2456» στη μία όψη με μαύρο μελάνι (μήκος δισκίου: 14,2 mm, πλάτος δισκίου: 8,7 mm).

Το Zynquista είναι διαθέσιμο σε αδιαφανείς κυψέλες αλουμινίου PVC/PCTFE

Συσκευασίες των 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180, επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και μία πολυσυσκευασία των 200 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (2 συσκευασίες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Γερμανία

Παρασκευαστής:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ