

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynquista 200 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de sotagliflozine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé ovale, bleu, portant l'indication « 2456 » en noir sur un côté (longueur du comprimé : 14,2 mm, largeur du comprimé : 8,7 mm).

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Zynquista est indiqué en association à l'insuline afin d'améliorer le contrôle glycémique, chez les patients adultes diabétiques de type 1 ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, non contrôlés malgré une insulinothérapie optimisée.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Zynquista doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans la prise en charge du diabète de type 1.

#### Posologie

La dose recommandée est de 200 mg de sotagliflozine une fois par jour avant le premier repas de la journée. Après au moins trois mois, si un contrôle supplémentaire de la glycémie est nécessaire, chez les patients tolérant la sotagliflozine 200 mg, la dose peut être augmentée à 400 mg une fois par jour.

Avant d'initier le traitement par sotagliflozine 200 mg et avant d'augmenter la dose de sotagliflozine à 400 mg :

- Les facteurs de risque d'acidocétose diabétique (ACD) doivent être évalués et les taux de cétones doivent être à un niveau normal. Si les taux de cétones sont élevés (mesure du beta-hydroxybutyrate (BHB) sanguin supérieure à 0,6 mmol/l ou présence de cétones dans les urines, correspondant à un plus [+]), le traitement par sotagliflozine ne doit être ni initié, ni augmenté à une dose de sotagliflozine à 400 mg jusqu'à normalisation des taux de cétones (voir rubrique 4.4).
- Il est recommandé d'obtenir plusieurs taux de référence de cétones sanguins ou urinaires des patients sur une période d'une à deux semaines avant le début du traitement par sotagliflozine, et les patients doivent se familiariser avec la façon dont leurs comportements et certaines circonstances affectent leurs taux de cétones.
- Les patients doivent pouvoir prendre en charge eux-même les aspects quotidiens de leur maladie, dont l'auto-surveillance de la glycémie et des taux de cétones.

- Les patients doivent être informés, au cours d'un entretien d'éducation thérapeutique dédié, du risque d'ACD, de la manière de reconnaître les facteurs de risque, les signes et les symptômes de l'ACD, de comment et à quel moment mesurer leurs taux de cétones et de la conduite à tenir en cas de taux de cétones trop élevés (voir rubrique 4.4).
- Il est recommandé de corriger l'hypovolémie avant d'initier le traitement par sotagliflozine chez les patients présentant cette situation (voir rubrique 4.4).

La sotagliflozine doit être administrée uniquement en complément de l'insuline. Afin d'éviter une hypoglycémie après la première dose de sotagliflozine, une réduction de 20% de la première dose d'insuline administrée en bolus au moment du premier repas doit être envisagée.

Les doses des bolus suivants doivent être ajustées au cas par cas en fonction des résultats de glycémie. Aucune réduction de l'insuline basale n'est recommandée lors de l'initiation du traitement par sotagliflozine. Par la suite, les doses d'insuline basale doivent être ajustées en fonction des résultats de glycémie. Lorsque cela est nécessaire, la réduction des doses d'insuline doit être effectuée avec précaution pour éviter une cétose et une ACD.

*Surveillance des cétones pendant le traitement :*

Durant les deux premières semaines de traitement par sotagliflozine, les cétones doivent être surveillées régulièrement.

Après le début du traitement, la fréquence des tests de cétones (sanguin ou urinaire) doit être individualisée en fonction de l'hygiène de vie du patient et/ou de ses facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés de la conduite à tenir lorsque les taux de cétones sont élevés. Les actions recommandées sont listées dans le tableau 1. La mesure des taux de cétones dans le sang est préférée à la mesure dans les urines.

Tableau 1 : Conduite à tenir en cas de taux élevés de cétones

Stade clinique	Cétone sanguin (beta-hydroxybutyrate)	Cétone urinaire	Actions
Cétonémie ou Cétonurie	0.6-1.5 mmol/L	Trace ou faible +	<p>Le patient peut avoir besoin de prendre plus d'insuline rapide et de boire de l'eau. Une supplémentation en glucide peut être prise si les taux de glucose sont normaux ou faibles.</p> <p>Les taux de cétones doivent être mesurés après 2 heures. Mesurer les taux de glucose fréquemment pour éviter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.</p> <p>Le patient doit immédiatement consulter un professionnel de santé et arrêter de prendre la sotagliflozine si les taux restent élevés et si les symptômes persistent.</p>
ACD imminente	> 1.5-3.0 mmol/L	Moderé ++	Le patient doit immédiatement consulter un professionnel de santé et arrêter de prendre la sotagliflozine.

			<p>Le patient peut avoir besoin de prendre plus d'insuline rapide et de boire de l'eau. Une supplémentation en glucide peut être prise si les taux de glucose sont normaux ou faibles.</p> <p>Les taux de cétones doivent être mesurés après 2 heures. Mesurer les taux de glucoses fréquemment pour éviter une hyperglycémie ou une hypoglycémie.</p>
ACD probable	> 3.0 mmol/L	Elevé à très élevé +++ / ++++	<p>Le patient doit aller immédiatement aux urgences et arrêter son traitement par sotagliflozine.</p> <p>Le patient peut avoir besoin de prendre plus d'insuline rapide et de boire de l'eau. Une supplémentation en glucides peut être prise si les taux de glucose sont normaux ou faibles.</p>

#### *Omission de prise*

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge.

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la fonction rénale et le risque accru d'hypovolémie doivent être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 4.8). En raison de l'expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par sotagliflozine.

##### *Insuffisance rénale :*

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'initier le traitement par sotagliflozine et périodiquement par la suite (voir rubrique 4.4).

L'initiation de la sotagliflozine n'est pas recommandée quand le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et la sotagliflozine doit être interrompue si le DFGe est inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de manière persistante (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La sotagliflozine ne doit pas être utilisée chez des patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez des patients sous dialyse, car elle n'a pas été étudiée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. La sotagliflozine n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Voie orale.

La sotagliflozine doit être prise par voie orale une fois par jour, avant le premier repas de la journée.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Acidocétose diabétique

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose 2 (SGLT2) doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant un risque accru d'ACD. Dans les essais cliniques (analyse poolée de deux essais contrôlés versus placebo pendant 52 semaines) avec la sotagliflozine, l'incidence des acidocétoses diabétiques était supérieure dans le groupe de traitement par sotagliflozine par rapport au groupe placebo (voir rubrique 4.8).

#### *Avant de commencer la sotagliflozine*

Avant de commencer le traitement, le risque d'ACD des patients doit être évalué. La sotagliflozine ne doit pas être initiée lorsque des patients présentent un risque élevé d'ACD, notamment dans les cas suivants :

- Patients nécessitant de faibles doses d'insuline.
- Patients sous insuline à dose non optimale ou ayant présenté récemment des problèmes de non-observance ou des erreurs récurrentes d'adaptation de leur dose d'insuline et qui sont susceptibles de ne pas maintenir une adaptation appropriée de leur dose d'insuline.
- Patients ayant un antécédent récent ou récurrent d'ACD (par exemple 1 épisode lors des 3 derniers mois ou plus d'un épisode durant les 6 derniers mois).
- Patients présentant une augmentation de leur besoin en insuline due à une maladie aiguë ou une intervention chirurgicale.
- Patients présentant des taux de cétones élevés (mesure du BHB supérieur à 0,6 mmol/l ou présence de cétones dans les urines correspondant à un plus [+]). Si les cétones sont élevés (BHB supérieur à 0,6 mmol/L), le traitement par sotagliflozine ne doit pas être initié tant que les taux de cétones ne sont pas revenus à la normale (voir section 4.2).
- Patients ne pouvant pas ou ne souhaitant pas surveiller leurs taux de cétones.
- Patients insistant pour maintenir une restriction calorique, une restriction glucidique, un régime cétogène ou sous-dosant chroniquement l'insuline (par exemple, pour rester dans un état lipolytique).
- Patients ayant une consommation d'alcool excessive ou utilisant des drogues illicites.

Les patients qui utilisent une pompe à insuline présentent un risque plus élevé d'ACD et doivent être familiers avec l'utilisation de la pompe, avec les stratégies de dépannage courantes en cas d'interruption de l'apport en insuline par la pompe (problèmes au niveau du site d'insertion, tubulure obstruée, réservoir vide, etc.) et utiliser des injections d'insuline supplémentaires au moyen d'un stylo ou d'une seringue, au besoin, en cas de défaillance de la pompe. Les patients doivent surveiller leurs taux de cétones trois ou quatre heures après avoir changé le matériel de la pompe. Les patients qui utilisent une pompe doivent également vérifier leur taux de cétones en cas de suspicion d'interruption de l'insuline, indépendamment de la glycémie. Les injections d'insuline doivent être faites 2 heures après une élévation inexplicquée du glucose et le traitement par sotagliflozine doit être interrompu. Si les cétones sont élevées, suivre les instructions du tableau 1 (voir section 4.2).

La sotagliflozine doit être prescrite uniquement chez les patients :

- Ayant un accès aux tests des cétones et un accès immédiat à un médecin si les taux sanguins ou urinaires de cétones sont trop élevés.
- Capables de mesurer leur taux de cétone et informés du moment où il est le plus approprié de le faire.

Au cours d'un entretien dédié avec le patient au moment de la première prescription de sotagliflozine, le guide patient/professionnel de santé ainsi que la carte d'alerte patient, disponibles via le QR code ou sur le site internet doivent être présentés. La carte d'alerte patient est également disponible dans la boîte du produit.

Le patient doit être informé :

- de la façon de reconnaître les facteurs de risque qui peuvent prédisposer à la cétose et à l'ACD (y compris, mais pas exclusivement liés à, un antécédent récent ou récurrent d'ACD, un oubli ou une réduction de doses d'insuline, une réduction de l'apport calorique, une déshydratation sévère, une activité physique intense, une maladie intercurrente, une chirurgie, un abus d'alcool et pour les patients utilisant une pompe à insuline, une interruption des perfusions d'insuline),
- de la façon de reconnaître les signes ou les symptômes d'ACD, en mettant l'accent sur le fait qu'une ACD peut survenir même avec une glycémie en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL).
- de savoir quand interrompre le traitement par sotagliflozine (voir section 4.2),
- des actions à prendre en cas de suspicion d'une cétose/ACD.

Il est recommandé d'obtenir plusieurs taux de référence de cétones sanguins ou urinaires des patients sur une période d'une à deux semaines avant le début du traitement par sotagliflozine, et les patients doivent se familiariser avec les comportements/circonstances associés à des taux de cétones élevés et à la façon de les gérer.

#### *Gestion du risque d'ACD*

Le risque d'acidocétose diabétique doit être pris en compte en cas de symptômes non spécifiques, comme des nausées, des vomissements, une anorexie, des douleurs abdominales, une soif excessive, des difficultés respiratoires, une confusion, une fatigue ou une envie de dormir inhabituelle. Il est possible que des effets indésirables survenant sous sotagliflozine soient similaires aux symptômes d'ACD. En présence de ces symptômes, l'acidocétose doit être évaluée immédiatement chez les patients en mesurant les cétones urinaires ou sanguines, indépendamment de la glycémie. Les épisodes d'ACD pendant la prise de sotagliflozine peuvent être atypiques, les patients ne présentant pas des taux de glucose sanguins aussi élevés qu'attendus. Cette présentation atypique de l'ACD (c'est-à-dire une glycémie normale ou légèrement élevée) peut retarder le diagnostic et le traitement.

*Pendant le traitement par sotagliflozine :*

- Le patient doit rester sous une dose optimale d'insuline.
- Si nécessaire et dans le but de prévenir une hypoglycémie, la diminution de la dose d'insuline doit se faire prudemment afin d'éviter une cétose et une ACD (voir section 4.2).
- Envisager d'arrêter le traitement par sotagliflozine si celui-ci ne permet pas une insulinothérapie adéquate.

Le traitement par sotagliflozine doit être arrêté chez les patients hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou lors d'une maladie grave en phase aiguë.

#### *Surveillance des cétones pendant le traitement*

Après l'initiation du traitement par sotagliflozine, les cétones doivent être mesurées régulièrement pendant les 2 premières semaines, ensuite la fréquence des mesures du taux de cétones doit être individualisée en fonction de l'hygiène de vie du patient et/ou des facteurs de risque. Pour tous les patients, il est recommandé de mesurer les cétones en cas de modification des habitudes, comme un apport glucidique réduit, une maladie intercurrente, une réduction de la dose totale d'insuline

quotidienne, une activité physique et un stress. Les cétones doivent être mesurées de manière répétée en présence de signes ou de symptômes évoquant une ACD ou une ACD euglycémique. La mesure des taux sanguins de cétones est préférée à celle des taux urinaires.

Les patients doivent être informés des mesures à prendre si les taux de cétones sont trop élevés. Les actions recommandées sont listées dans le tableau 1 (voir section 4.2).

#### *Gestion de l'ACD*

Les patients chez qui une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par sotagliflozine doit être arrêté immédiatement.

Avec la sotagliflozine, l'ACD peut être présente avec des glycémies basses, normales ou très élevées. L'ACD doit être traitée selon les recommandations en vigueur. Un apport en glucides peut être nécessaire en fonction de la glycémie, en complément d'une hydratation et d'une injection supplémentaire d'insuline à action rapide (voir Tableau 1 de la section 4.2).

La reprise de la sotagliflozine n'est pas recommandée sauf si la cause de l'acidocétose est identifiée et résolue (par exemple : dysfonctionnement de la pompe, maladie intercurrente aiguë, réduction excessive de l'insuline).

#### Insuffisance rénale

Des anomalies de la fonction rénale (créatinine sérique augmentée et diminution du DFGe) peuvent être observées après le début du traitement par sotagliflozine (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une hypovolémie peuvent être plus susceptibles de présenter ces modifications.

La sotagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients ayant un DFG < 60 mL/min et doit être interrompue chez les patients ayant un DFG persistant en dessous de 45 ml/min (voir sections 4.2 et 4.8).

La sotagliflozine ne doit pas être utilisée chez des patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale, une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez des patients sous dialyse, car elle n'a pas été étudiée chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Une surveillance de la fonction rénale est recommandée, comme suit :

- Avant l'initiation du traitement par sotagliflozine puis périodiquement, au moins tous les ans, par la suite (voir rubrique 4.2).
- Avant l'initiation d'un médicament concomitant qui pourrait diminuer la fonction rénale et périodiquement ensuite.
- Une surveillance plus fréquente de la fonction rénale, au moins 2 à 4 fois par an, est recommandée chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Insuffisance hépatique

L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère est limitée. La sotagliflozine n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée ou sévère, car l'exposition à la sotagliflozine est augmentée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Hypotension/Hypovolémie

Du fait du mode d'action des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la sotagliflozine, en augmentant l'excrétion urinaire du glucose (EUG), induit une diurèse osmotique susceptible de réduire le volume intravasculaire et de diminuer la pression artérielle (voir rubriques 4.8 et 5.1). La sotagliflozine peut provoquer une diminution du volume intravasculaire (voir rubrique 4.8). Une hypotension symptomatique peut apparaître suite à l'initiation du traitement par sotagliflozine, en particulier chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, les patients âgés, les patients

avec une pression artérielle systolique basse et les patients sous diurétiques. Avant l'initiation de la sotagliflozine, l'hypovolémie doit être évaluée et le statut volémique doit être corrigé, si cela est indiqué. Une fois le traitement commencé, les patients doivent être surveillés à la recherche de signes et de symptômes d'hypotension.

Dans le cas d'affections pouvant entraîner une perte hydrique (par ex. les maladies gastro-intestinales), une surveillance attentive de l'état volémique (par ex. examen physique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée chez les patients recevant de la sotagliflozine. L'interruption temporaire du traitement par sotagliflozine doit être envisagée jusqu'à ce que la perte hydrique soit corrigée.

### Mycoses génitales

Conformément au mécanisme d'inhibition du SGLT2 associé à une augmentation de l'EUG, la sotagliflozine augmente le risque de mycoses génitales, comme signalé dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant des antécédents de mycoses génitales chroniques ou récurrentes sont plus susceptibles de développer des mycoses génitales. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance et d'un traitement appropriés.

### Infections des voies urinaires

L'interruption temporaire de la sotagliflozine doit être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un urosepsis.

### Patients âgés

Les personnes âgées présentent un risque accru d'hypovolémie. (voir rubrique 4.2).

### Amputations d'un membre inférieur

Une augmentation des cas d'amputation d'un membre inférieur (principalement un orteil) a été observée pendant des études cliniques à long terme en cours avec un autre inhibiteur du SGLT2. Il n'est pas connu s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

### Fasciite nécrosante périnéale (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant d'autres inhibiteurs du SGLT2. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence. Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou un gonflement au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. La fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par sotagliflozine doit être interrompu et un traitement rapide (incluant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

### Analyses urinaires au laboratoire

En raison de son mécanisme d'action, les patients traités par sotagliflozine, auront un test de dépistage du glucose urinaire positif.

### Interférence du médicament avec les tests de laboratoire



#### *Interférence avec le test du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)*

Le contrôle de la glycémie avec le test 1,5-AG n'est pas recommandé, car les mesures du 1,5-AG ne sont pas fiables pour le contrôle de la glycémie chez les patients prenant des médicaments inhibant le SGLT2. Il convient d'avoir recours à d'autres méthodes de contrôle de la glycémie.

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

#### Effets des autres médicaments sur la sotagliflozine

La co-administration de différentes doses de rifampicine, un inducteur de différentes enzymes ayant une activité sur le métabolisme des UGT et CYP, et d'une dose unique de 400 mg de sotagliflozine a entraîné une diminution de l'ASC<sub>0-inf</sub> (60 %) et de la C<sub>max</sub> (40 %) de la sotagliflozine. Cette diminution de l'exposition à la sotagliflozine peut réduire son efficacité. Si la co-administration d'un inducteur enzymatique (rifampicine, phénytoïne, phénobarbital ou ritonavir, par exemple) et de sotagliflozine est nécessaire, il convient d'envisager un contrôle fréquent de la glycémie.

Les études d'interaction chez des volontaires sains ont montré que la metformine, le métoprolol, le midazolam, la rosuvastatine et les contraceptifs oraux n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sotagliflozine.

#### Effets de la sotagliflozine sur les autres médicaments

Il est observé une augmentation de l'ASC<sub>0-inf</sub> et de la C<sub>max</sub> de la digoxine (respectivement 27 % et 52 %) lorsqu'elle est co-administrée avec la sotagliflozine 400 mg, en raison de l'inhibition de la P-gp par la sotagliflozine. Les patients prenant de la sotagliflozine et de la digoxine de façon concomitante doivent être surveillés de manière appropriée.

Une augmentation de l'exposition totale et de la C<sub>max</sub> de la rosuvastatine respectivement d'environ 1,2 et 1,4 fois a été démontrée lorsqu'elle était co-administrée avec la sotagliflozine, un résultat qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Cependant, le mécanisme associé à la faible augmentation de l'exposition n'est pas totalement défini, car la sotagliflozine et le M19 (sotagliflozine 3-O-glucuronide) sont caractérisés comme des inhibiteurs de la BCRP in vitro et le M19 est également un inhibiteur de l'OATP1B3 et de l'OAT3. La rosuvastatine est un substrat connu de l'OATP, de la BCRP et de l'OAT3. Il ne peut pas être exclu le fait que la sotagliflozine puisse interagir avec d'autres substrats sensibles de l'OAT3, de l'OATP et/ou de la BCRP (fexofénadine, paclitaxel, bosentan, méthotrexate, furosémide, benzylpénicilline, par exemple), entraînant des augmentations potentiellement plus importantes de l'exposition qu'avec la rosuvastatine. Il convient d'évaluer si une surveillance supplémentaire de la tolérance doit être réalisée lors de l'utilisation de ces substrats.

D'après les données in vitro, une induction de CYP2C9, CYP2B6 et CYP1A2 ne peut pas être écartée. Les substrats de ces enzymes doivent être surveillés pour baisse d'efficacité.

Des études d'interaction menées chez des volontaires sains n'ont montré aucun effet cliniquement significatif de la sotagliflozine sur la pharmacocinétique de la metformine, du métoprolol, du midazolam et des contraceptifs oraux.

#### *Insuline*

L'insuline peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Une dose inférieure d'insuline peut être nécessaire afin de réduire ce risque d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée en association avec la sotagliflozine (voir rubrique 4.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la sotagliflozine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré que la sotagliflozine traverse la barrière placentaire. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité et la grossesse (voir rubrique 5.3). Des modifications rénales réversibles et d'origine pharmacologique ont été observées dans une étude post-natale chez le rat, à des périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse chez l'Homme (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la sotagliflozine n'est pas recommandée pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse. Par mesure de précaution, en cas de survenue d'une grossesse, le traitement par sotagliflozine doit être interrompu.

#### Allaitement

Aucune donnée chez l'Homme n'est disponible sur l'excrétion de la sotagliflozine dans le lait. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la sotagliflozine dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La sotagliflozine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Aucune étude portant sur l'effet de la sotagliflozine sur la fertilité humaine n'a été menée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

La sotagliflozine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être prévenus du risque d'hypoglycémie lorsque la sotagliflozine est utilisée en association avec l'insuline.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les mycoses génitales, l'acidocétose diabétique et les diarrhées.

#### Liste des effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous ont été identifiés dans les deux essais cliniques de 52 semaines contrôlés versus placebo ci-dessus. Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont regroupés par fréquence et classe de systèmes d'organes (CSO). Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 2 : Liste tabulée des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
<i>Infections et infestations</i>	Mycoses génitales chez la femme <sup>*,a, †</sup>	Mycoses génitales chez l'homme <sup>*,b, †</sup> infections des voies urinaires <sup>*, †</sup>	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Acidocétose diabétique <sup>*, †</sup>	
<i>Affections vasculaires</i>		Hypovolémie <sup>*,c, †</sup>	
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>		Diarrhée, flatulence	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Augmentation de la miction <sup>d</sup> , augmentation de la créatinine sanguine, diminution de la filtration glomérulaire <sup>†</sup>	
<i>Investigations</i>		Augmentation des corps cétoniques sanguins, augmentation des lipides sériques <sup>e</sup> , augmentation de l'hématocrite <sup>f</sup>	

\* Voir rubrique 4.4

† Pour plus d'informations, voir les sous-rubriques ci-dessous.

<sup>a</sup> Regroupement des événements indésirables, y compris mais sans s'y limiter, les infections mycosiques vulvovaginales, les infections vaginales, la vulvite, la candidose vulvovaginale, les infections génitales, la candidose génitale, les infections génitales fongiques, la vulvovaginite, les infections urogénitales fongiques.

<sup>b</sup> Regroupement des événements indésirables, y compris mais sans s'y limiter, la balanoposthite, les infections fongiques génitales, la balanite à candida, l'épididymite.

<sup>c</sup> Regroupement des événements indésirables, incluant la déshydratation, l'hypovolémie, la sensation de vertige postural, l'hypotension orthostatique, l'hypotension, la syncope et la présyncope signalées dans le cadre d'une hypovolémie.

<sup>d</sup> Regroupement des événements indésirables, incluant l'augmentation du débit urinaire, la polydipsie, l'impériosité mictionnelle, la nycturie, la pollakiurie et la polyurie.

<sup>e</sup> Le pourcentage moyen de variation des paramètres suivants par rapport aux valeurs de référence était respectivement dans les groupes sotagliflozine 200 mg et 400 mg contre placebo: HDL-C 3,3 % et 4,2 % contre 0,5 % ; LDL-C 5,0 % et 6,1 % contre 3,3 % ; triglycérides 5,7 % et 5,4 % contre 2,7 %.

<sup>f</sup> La proportion de sujets qui remplissaient le critère relatif à une hématocrite > 50 % était supérieure dans les groupes traités par sotagliflozine 200 mg et 400 mg (6,7 % et 8,2 %) comparé au groupe placebo (2,7 %).

### Description de certains effets indésirables

#### *Acidocétose diabétique*

Dans les essais cliniques contrôlés sotagliflozine versus placebo, il était conseillé aux patients de surveiller leurs taux de cétones urinaires ou sanguins en cas de symptômes suspectés d'ACD et de consulter un médecin si le taux de cétones sanguin automesuré était > 0,6 mmol/l. Dans les données groupées sur 52 semaines, l'augmentation de l'incidence de l'ACD était dose-dépendant

(respectivement de 2,9 % et 3,8 % pour la sotagliflozine 200 mg et 400 mg) comparé au placebo (0,2 %). Le taux d'incidence ajusté par rapport à l'exposition était de 3,12 ; 4,19 et 0,21 sujets pour 100 patient-années pour la sotagliflozine 200 mg, la sotagliflozine 400 mg et le placebo. Quinze des 35 cas (43 %) ont présenté une ACD avec des valeurs de glucose dans un intervalle glycémique compris entre 8 et 14 mmol/l. Dans le groupe élargi, incluant tous les patients atteints de diabète de type 1 dans les études de phases II et III, le taux d'incidence ajusté par rapport à l'exposition était de 3,07, 5,29 et 0,76 sujets pour 100 patient-années pour la sotagliflozine 200 mg, la sotagliflozine 400 mg et le placebo (voir rubrique 4.4).

#### *Hypovolémie*

La sotagliflozine entraîne une diurèse osmotique, qui peut provoquer une réduction volémique intravasculaire et des effets indésirables liées à l'hypovolémie. Des effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, hypovolémie, pression artérielle diminuée, pression artérielle systolique diminuée, déshydratation, hypotension, hypotension orthostatique et syncope) ont été signalés par 2,7 %, 1,1% et 1,0 % des patients traités par sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400mg et placebo. La sotagliflozine peut augmenter le risque d'hypotension chez les patients présentant un risque de diminution volémique (voir rubrique 4.4).

#### *Mycoses génitales*

L'incidence des infections génitales chez la femme (par exemple, infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, candidose vulvovaginale et vulvite) était augmentée dans les groupes sotagliflozine 200 mg et 400 mg (respectivement 15% et 17%) par rapport au groupe placebo (4,7 %). La plupart des événements étaient légers ou modérés, et aucun cas grave n'a été signalé. L'interruption du traitement en raison de mycoses génitales est survenue respectivement chez 1,2 %, 1,1 % et 0,8 % des patients traités par sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg et placebo.

L'incidence des infections génitales chez l'homme (par exemple, balanoposthite, infection génitale fongique) était augmentée dans les groupes sotagliflozine 200 mg (3,0 %), sotagliflozine 400 mg (6,3 %) par rapport au groupe placebo (1,1 %). Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée, et il n'y a eu aucun cas grave. L'interruption du traitement en raison de mycoses génitales est survenue respectivement chez 0 %, 0,4 % et 0,4 % des patients traités par sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg et placebo.

#### *Infections des voies urinaires*

La fréquence globale des infections des voies urinaires signalées était de 7,1 % et de 5,5 % pour la sotagliflozine 200 mg et la sotagliflozine 400 mg contre 6,1 % pour le placebo. L'incidence des infections des voies urinaires chez les patientes était de 12 %, 7,0 % et 11% et l'incidence des infections des voies urinaires chez les patients de sexe masculin était de 2,3 %, 4,0 % et 1,8 % respectivement pour la sotagliflozine 200 mg, la sotagliflozine 400 mg et le placebo. Tous les événements d'infections des voies urinaires étaient d'intensité légère ou modérée, à l'exception d'un cas grave (sujet de sexe masculin dans le groupe sotagliflozine 400 mg). Deux cas (2 cas de cystite) étaient graves ; les deux se sont produits chez des sujets de sexe masculin dans le groupe sotagliflozine 400 mg.

#### *Augmentation de la créatinine sanguine/Diminution de la filtration glomérulaire et événements rénaux associés*

La sotagliflozine a été associée à des diminutions du DFGe moyen lors de la 4<sup>ème</sup> semaine (-4,0 % et -4,3 % pour la sotagliflozine 200 mg et 400 mg) contre le placebo (-1,3 %), qui étaient généralement réversibles malgré la poursuite du traitement. L'augmentation moyenne de la créatinine sérique entre la valeur de référence et la 4<sup>ème</sup> semaine était respectivement de 4,0 %, 4,3 % et 1,4 % pour la sotagliflozine 200 mg, la sotagliflozine 400 mg et le placebo. La variation de la créatinine entre la valeur de référence et les semaines 24 et 52 était inférieure ou égale à 0,02 mg/dl pour la sotagliflozine 200 mg et la sotagliflozine 400 mg.

L'incidence des événements rénaux associés était faible et similaire dans les groupes (1,5 %, 1,5 % et 1,3 % pour la sotagliflozine 200 mg, la sotagliflozine 400 mg et le placebo).

**Tableau 3 : Variations de la créatinine sérique et du DFGe par rapport à la valeur de référence dans les deux études de 52 semaines contrôlées versus placebo**

		Placebo (N = 526)	Sotagliflozine 200 mg (N = 524)	Sotagliflozine 400 mg (N = 525)
Valeurs moyennes lors de l'inclusion	N	526	524	525
	Créatinine (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	90,2	89,3	89,1
Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 4	N	511	502	505
	Créatinine (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-1,15	-3,57	-3,81
Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 24	N	481	479	477
	Créatinine (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-1,06	-1,79	-1,66
Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 52	N	374	392	380
	Créatinine (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-0,70	-2,14	-0,57

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Plusieurs doses de 800 mg une fois par jour ont été administrées à des volontaires sains et ces doses étaient bien tolérées.

En cas de surdosage, un traitement approprié doit être mis en place en fonction de l'état clinique du patient.

L'élimination de la sotagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés pour traiter le diabète, inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), Code ATC : A10BK06

#### Mécanisme d'action

La sotagliflozine est un double inhibiteur du co-transporteur de sodium glucose de type 1 (SGLT1) et du co-transporteur SGLT2. L'inhibition intestinale localisée du SGLT1, le principal transporteur dans l'absorption du glucose, retarde et réduit l'absorption de glucose dans l'intestin proximal, atténuant et retardant ainsi l'hyperglycémie postprandiale. Le SGLT2 est le principal transporteur responsable de la réabsorption du glucose, du filtrat glomérulaire vers la circulation. En inhibant le SGLT2, la sotagliflozine réduit la réabsorption rénale du glucose filtré et abaisse le seuil rénal du glucose, augmentant de ce fait l'excrétion urinaire du glucose.

#### Effets pharmacodynamiques

### *Excrétion urinaire du glucose*

Dans une étude de dose de 12 semaines en rapport avec une inhibition du SGLT2, la variation de l'excrétion urinaire du glucose (EUG) corrigée selon le placebo sur 24 h a augmenté de 57,7 g ( $p < 0,001$ ) et de 70,5 g ( $p < 0,001$ ) en comparaison à la valeur à l'inclusion chez les patients atteints de diabète de type 1 prenant respectivement 200 mg et 400 mg de sotagliflozine, ce qui est cohérent avec l'inhibition du SGLT2.

### *Réduction de la glycémie postprandiale*

Dans une étude de détermination de la dose de 12 semaines en rapport avec l'inhibition du SGLT1, la variation de la glycémie postprandiale (GPP) à 2 h corrigée par rapport au placebo et mesurée après un repas mixte standardisé, a diminué de 1,52 mmol/l ( $p = 0,15$ ) et 2,73 mmol/l ( $p = 0,006$ ) chez les patients prenant respectivement 200 mg et 400 mg de sotagliflozine, ce qui est cohérent avec l'inhibition du SGLT1.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de la sotagliflozine chez des patients atteints de diabète de type 1, insuffisamment contrôlés par leur insulinothérapie, ont été évaluées dans trois études en double aveugle, contrôlées versus placebo. Dans les études InTandem1 (étude 1), InTandem2 (étude 2), la sotagliflozine a été utilisée en complément d'une insulinothérapie optimisée. Dans l'étude InTandem3 (étude 3), la sotagliflozine a été utilisée en complément du schéma thérapeutique d'insulinothérapie des patients qui ne sont pas à l'objectif d'HbA1c.

#### *Étude 1 et étude 2*

L'efficacité et la sécurité de la sotagliflozine 200 mg ou 400 mg une fois par jour versus l'insuline en monothérapie ont été évaluées dans des études en double aveugle, contrôlées versus placebo (études 1 et 2) portant sur 1 575 patients atteints de diabète de type 1, avec une insulinothérapie optimisée sous pompe à insuline ou schéma quotidien multi-injections. Chaque étude avait une durée de 52 semaines, avec un critère d'évaluation principal et des critères secondaires d'évaluation clés à 24 semaines. Six (6) semaines avant la randomisation, la dose d'insuline a été ajustée afin d'atteindre les objectifs glycémiques suivants à jeun/en préprandial : glycémie autosurveillée 4,4 à 7,2 mmol/l et glycémie autosurveillée postprandiale à 2 h/maximum < 10 mmol/l.

Les patients ont ensuite été maintenus sous insuline optimisée et randomisés de manière à recevoir la sotagliflozine 200 mg, la sotagliflozine 400 mg ou l'insuline seule. Pour le premier repas du Jour 1, les patients devaient réduire de 30 % leur dose d'insuline calculée (ou habituelle) administrée en bolus au moment du premier repas. L'optimisation de l'insuline était poursuivie pendant toute la durée de l'étude.

Dans l'étude 1, 793 patients ont participé à l'étude. L'âge moyen des patients était de 46 ans, et 8,1 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans ou plus. La durée moyenne du diabète était de 24,4 ans. 60 % des patients utilisaient une pompe à insuline et 40 % avaient recours à plusieurs injections quotidiennes. Dans l'étude, 48 % étaient des hommes ; 92 % étaient blancs ; et 84 % des patients randomisés ont terminé l'étude. Le DFGe moyen était de 87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et le DFGe était compris entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 5,7 % des patients. L'IMC moyen était de 30 kg/m<sup>2</sup> et la pression artérielle systolique (PAS) était  $\geq 130$  mmHg chez 23 % des patients. Lors de la sélection, l'HbA1c était respectivement de 8,21%, 8,26% et 8,20% pour les groupes insuline, insuline + sotagliflozine 200 mg et insuline + sotagliflozine 400 mg.

Dans l'étude 2, 782 patients ont participé à l'étude. L'âge moyen des patients était de 41 ans et 4,2 % d'entre eux étaient âgés de 65 ans ou plus. La durée moyenne du diabète était de 18 ans. 26 % des patients utilisaient une pompe à insuline et 74 % avaient recours à plusieurs injections quotidiennes. Dans l'étude, 52 % étaient des hommes ; 96,2 % étaient blancs ; et 87 % des patients randomisés ont terminé l'étude. Le DFGe moyen était de 92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et le DFGe était compris entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez 3,3 % des patients. L'IMC moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup> et la PAS était  $\geq 130$  mmHg chez 32 % des patients. Lors de la sélection, l'HbA1c était respectivement de 8,42%,

8,35% et 8,38% pour les groupes insuline, insuline +sotagliflozine 200 mg et insuline + sotagliflozine 400 mg.

A la semaine 24, le traitement par 200 mg ou 400 mg de sotagliflozine a permis des réductions statistiquement significatives de l'HbA1c (valeur  $p < 0,001$ ) par rapport à l'insuline en monothérapie. Le traitement par sotagliflozine a également entraîné une réduction du poids corporel et de la glycémie à jeun (GAJ) par rapport à l'insuline en monothérapie (voir Tableau 4).

Le Tableau 4 présente les principaux résultats pour la dose d'insuline, le questionnaire de satisfaction se rapportant au traitement antidiabétique et l'échelle de détresse liée au diabète.

**Tableau 4 : Résultats de l'essai sur 24 semaines portant sur la sotagliflozine chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 contrôlés de façon inappropriée sous insuline (étude 1 – étude 2)**

	Étude 1			Étude 2		
	Insuline	Insuline + Sotagliflozine 200 mg	Insuline + Sotagliflozine 400 mg	Insuline	Insuline + Sotagliflozine 200 mg	Insuline + Sotagliflozine 400 mg
<b>N</b>	268	263	262	258	261	263
<b>HbA1c (%)</b>						
Inclusion (après optimisation de l'insuline pendant 6 semaines), moyenne	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Semaine 24, moyenne	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC [IC à 95 %]	N/A	-0,36* [-0,45 ; -0,27]	-0,41* [-0,50 ; -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48 ; -0,25]	-0,35* [-0,47 ; -0,24]
HbA1c < 7,0 % à la semaine 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
<b>Poids corporel (kg)</b>						
Moyenne lors de l'inclusion	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Différence par rapport à l'insuline en monothérapie, en kg, moyenne des MC [IC à 95 %]	N/A	-2,35 * [-2,85 ; -1,85]	-3,45 * [-3,95 ; -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53 ; -1,44]	-2,58 * [-3,12 ; -2,04]
<b>Dose d'insuline en bolus (unités/jour)</b>						
Moyenne lors de l'inclusion, en unités	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% de variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
% de différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne ajustée, [IC à 95 %]	N/A	-5,70† [-12,82 ; 1,42]	-12,67 * [-19,79 ; -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50 ; -5,38]	-16,37* [-23,90 ; -8,83]



	Étude 1			Étude 2		
	Insuline	Insuline + Sotagliflozine 200 mg	Insuline + Sotagliflozine 400 mg	Insuline	Insuline + Sotagliflozine 200 mg	Insuline + Sotagliflozine 400 mg
<b>Questionnaire de satisfaction du traitement antidiabétique</b>						
Moyenne à l'inclusion	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Différence par rapport au placebo, moyenne des MC [IC à 95 %]	N/A	2,5 [1,7 ; 3,3]	2,5 [1,8 ; 3,3]	N/A	2,0 [1,3 ; 2,7]	1,7 [1,0 ; 2,4]
<b>Échelle de dépistage d'une détresse diabétique</b>						
Moyenne du score à l'inclusion	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Différence par rapport au placebo, moyenne des MC, [IC à 95 %]	N/A	-0,7* [-0,9 ; -0,4]	-0,8* [-1,0 ; -0,5]	N/A	-0,3* [-0,6 ; -0,0]	-0,4* [-0,7 ; -0,2]
<b>Dose d'insuline basale (unités/jour)</b>						
Moyenne lors de l'inclusion	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% de variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% de différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC [IC à 95 %]	N/A	-5,51* [-8,71 ; -2,30]	-9,12* [-12,32 ; -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04 ; -1,59]	-4,67 [-8,88 ; -0,47]
<p>N : tous les patients randomisés et traités</p> <p>Les moyennes des MC post inclusion, différences des MC, 95% CLs, et les p-values pour chaque étude ont été calculées en tenant compte des données manquantes</p> <p>*p &lt; 0,001</p> <p>† p 0,12</p> <p>‡ p = 0,034</p>						

Aucune différence sur la diminution de l'HbA1c n'a pu être détectée dans les sous-groupes, selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la région géographique, l'âge au diagnostic, l'HbA1c de référence, le DFG<sub>e</sub>, la durée de la maladie et le mode d'administration de l'insuline.

Dans les études 1 et 2 poolées, 89,5 % des patients sous insuline en monothérapie ainsi que 91,4 % et 90,7 % respectivement des patients recevant 200 mg et 400 mg de sotagliflozine ont terminé l'étude à 24 semaines de traitement et respectivement 84,2 %, 86,6 % et 85,3 % ont complété les 52 semaines.

#### *Efficacité sur une période de 52 semaines*

À la fin des 24 semaines, la réduction de l'HbA1c était de -0,36% et -0,38% et à 52 semaines, elle était -0,23% et -0,32% avec la sotagliflozine 200 mg et 400 mg respectivement. La proportion de patients dont l'HbA1c était < 7,0 % à 24 semaines était de 19,0% pour le placebo, 35,1% pour la sotagliflozine 200 mg, 40,4% pour la sotagliflozine 400 mg et à 52 semaines elle était de 18,3%, 28,6 % et 31,6 % respectivement pour le placebo, la sotagliflozine 200 mg et 400 mg.

À la fin des 52 semaines, la réduction du poids corporel, la dose d'insuline en bolus moyenne quotidienne, la GAJ se sont maintenues par rapport à l'insuline seule.

*Sous-étude de MCG : GPP à 2 h et temps dans la plage*

À partir des études 1 et 2, 278 sujets ont participé à une sous-étude de mesure continue du glucose (MCG) en aveugle (voir Tableau 5).

**Tableau 5 : Résultats de la sous-étude de MCG lors de la Semaine 24 (données groupées, étude 1 et étude 2)**

Caractéristique	Insuline	Insuline + Sotagliflozine 200 mg	Insuline + Sotagliflozine 400 mg
<b>N</b>	93	89	96
<b>Pourcentage de temps passé dans la plage 3,9-10,0 mmol/l</b>			
Moyenne à l'inclusion (après optimisation de l'insuline pendant 6 semaines), moyenne des MC	52,30	52,19	50,66
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	-1,26	4,09	10,45
% de différence par rapport à l'insuline en monothérapie (valeur p), moyenne des MC	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
<b>Glycémie postprandiale 2 h après un repas mixte standardisé, en mmol/l</b>			
Moyenne lors de la inclusion (après optimisation de l'insuline pendant 6 semaines)	12,76	11,75	11,64
Variation par rapport à la l'inclusion, moyenne des MC	-0,44	-2,37	-2,71
Différence par rapport à l'insuline en monothérapie (valeur p), moyenne des MC	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35 % plus de temps dans la plage, soit à 1,3 heure † 11,71 % plus de temps dans la plage, soit 2,8 heures			

### Étude 3

L'étude InTandem3 (étude 3) était une étude d'une durée de 24 semaines, menée chez des patients diabétiques de type 1 déjà sous insuline et ayant une HbA1c  $\geq 7,0$  % et  $\leq 11,0$  % afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la sotagliflozine 400 mg administrée une fois par jour versus l'insuline seule.

Pour le premier repas du Jour 1, les patients devaient diminuer la dose calculée (ou usuelle) de bolus d'insuline de 30%.

L'âge moyen des patients était de 43 ans. 7,2 % étaient âgés de 65 ans ou plus. La durée moyenne du diabète était de 20 ans. 39 % des patients utilisaient une pompe à insuline et 61 % avaient recours à une insulinothérapie sans pompe.

Dans l'étude, 50 % étaient des hommes ; 88 % étaient blancs ; et 87 % des patients randomisés ont terminé l'étude.

Le DFGe moyen était de 92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et 5% des patients avaient un DFGe compris entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'IMC moyen était de 28 kg/m<sup>2</sup>, la PAS était  $\geq 130$  mmHg chez 29 % des patients.

A la semaine 24, le traitement avec Sotagliflozine 400 mg avant le premier repas du jour a permis de façon statistiquement significative à un plus grand nombre de patients d'atteindre le critère d'évaluation principal de bénéfice net (proportion de patients avec une HbA1c  $< 7,0$  % à la semaine 24 et aucun épisode d'hypoglycémie sévère ni d'ACD entre la randomisation et la semaine 24) versus l'insuline seule (28,6 % versus 15,2 %) (valeur p  $< 0,001$ ).

Des réductions moyennes statistiquement significatives de l'HbA1c (valeur p  $< 0,001$ ) ont été observées.

Le traitement par sotagliflozine a également induit une diminution du poids corporel ainsi que de la dose de bolus d'insuline comparé à l'insuline seule (voir le tableau 6). Le traitement par sotagliflozine a également induit une diminution de la pression artérielle systolique (chez les patients avec une PAS  $\geq 130$  mm Hg) comparé à l'insuline seule (voir tableau 6). Les principaux résultats relatifs à la dose d'insuline sont présentés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Résultats d'efficacité d'une étude de 24 semaines contrôlée versus placebo portant sur la sotagliflozine en complément de l'insulinothérapie chez des patients n'atteignant pas l'objectif d'HbA1c (étude 3) :**

Caractéristique	Insuline	Insuline + Sotagliflozine 400 mg
<b>N</b>	703	699
<b>HbA1c (%)</b>		
Moyenne à l'inclusion, moyenne des MC	8,21	8,26
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne	-0,33	-0,79
Différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC ; [IC à 95 %]	N/A	-0,46† [-0,54 ; -0,38]
HbA1c < 7,0 % à la Semaine 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Moyenne à l'inclusion	81,55	82,40
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	0,77	-2,21
Différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC , [IC à 95 %]	N/A	-2,98† [-3,31 ; -2,66]
<b>Insuline en bolus</b>		
Moyenne à l'inclusion, en unités	28,72	27,34
% de variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	6,62	-5,71
% de différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC	N/A	-12,32‡
<b>Insuline basale</b>		
Moyenne lors de l'inclusion, en unités/jour	29,63	29,54
% de variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	6,76	-3,11
% de différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC	N/A	-9,88†
<b>Pression artérielle systolique des patients dont la PAS lors de l'inclusion ≥ 130 mmHg*</b>		
<b>N</b>	203	203
Moyenne à l'inclusion, en mmHg	139,9	140,5
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des MC	-5,7	-9,2
Différence par rapport à l'insuline en monothérapie, moyenne des MC, [IC à 95 %]	N/A	-3,5‡ [-5,7 ; -1,3]
*La pression artérielle systolique a été évaluée lors de la Semaine 16.		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

### *Hypoglycémie*

L'incidence des hypoglycémies sévères et les taux d'hypoglycémies documentées (globale et nocturne) étaient inférieurs sous sotagliflozine comparé à l'insuline en monothérapie dans les études sur 52 semaines, comme indiqué dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Incidence de l'hypoglycémie sévère et taux d'événements d'hypoglycémie (globale et nocturne) documentés dans le groupe des deux études cliniques de 52 semaines contrôlées versus placebo**

	<b>Insuline (N = 526)</b>	<b>Insuline + Sotagliflozine 200 mg (N = 524)</b>	<b>Insuline + Sotagliflozine 400 mg (N = 525)</b>
Incidence des hypoglycémies sévères (%)*	7,4	5,7	4,4
Réduction du risque d'hypoglycémie sévère comparé à l'insuline seule (%)	-	24 <sup>a</sup>	41 <sup>b</sup>
Taux d'hypoglycémie documentée † (événements par patient par an) aux seuils ≤ 3.1 ou ≤ 3,9 mmol/l	≤ 3,1 mmol/l : 19,0 ≤ 3,9 mmol/l : 95,6	≤ 3,1 mmol/l : 14,9 ≤ 3,9 mmol/l : 81,3	≤ 3,1 mmol/l : 15,0 ≤ 3,9 mmol/l : 83,7
Réduction du risque d'hypoglycémie documentée, comparé à l'insuline seule au seuil de ≤ 3,1 mmol/l (%)		21 <sup>c</sup>	18 <sup>c</sup>
Taux d'hypoglycémie documentée nocturne ‡ (événements par patient par an) à des seuils ≤ 3.1 ou ≤ 3,9 mmol/l	≤ 3,1 mmol/l : 2,7 ≤ 3,9 mmol/l : 12,2	≤ 3,1 mmol/l : 2,3 ≤ 3,9 mmol/l : 11,0	≤ 3,1 mmol/l : 2,3 ≤ 3,9 mmol/l : 11,1
<p>* Définie comme un événement cohérent avec une hypoglycémie, où le patient a nécessité l'aide d'une tierce personne pour se rétablir, a perdu connaissance ou a eu des convulsions (que les données biochimiques correspondant à une valeur de glucose sanguin faible aient été documentées ou non). Tous les cas d'hypoglycémie sévère observés ont été confirmés positivement.</p> <p>† Définie comme une GSAS documentée ou une valeur de glucose sanguin biologique inférieure ou égale au seuil de 3,1 ou 3,9 mmol/l.</p> <p>‡ Définie comme un événement qui s'est produit entre 00 h 00 et 05 h 59.</p> <p><sup>a</sup> p=0,28 <sup>b</sup> p=0,04 <sup>c</sup> p&lt;0,01</p>			

Dans l'étude 3, l'incidence à 24 semaines des hypoglycémies sévères était respectivement de 2,4 % et 3,0 % sous placebo et sous sotagliflozine 400 mg.

La réduction du taux d'événements hypoglycémiques à 24 semaines (glucose sanguin ≤ 3,1 mmol/L) pour la sotagliflozine 400 mg était de 22 % (p < 0,001) comparé à l'insuline seule.

#### *Patients présentant une atteinte de la fonction rénale*

Dans les trois études cliniques de phase III randomisées portant sur des patients atteints de diabète de type 1, les patients dont le DFGe est < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été exclus, 79 patients exposés à la sotagliflozine avaient un DFGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 841 patients avaient un DFGe ≥ 60 et ≤ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La diminution de l'HbA1c observée chez des patients dont le DFGe est ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> était comparable à la diminution de l'HbA1c observée chez les patients avec un DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Chez les patients dont le DFGe est < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, une réduction quantitative de l'HbA1c a été observée. Aucune différence de tolérance globale n'a été observée avec le traitement par sotagliflozine par rapport à l'insuline en monothérapie chez des sujets ayant un DFGe compris entre 45 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Glucose plasmatique à jeun*

Dans une analyse pré-déterminée et groupée des études 1 et 2, le traitement par sotagliflozine en complément de l'insuline a entraîné des variations de la GAJ (moyenne des MC) de -0,56 mmol/l pour la sotagliflozine 200 mg et -0,87 mmol/l pour la sotagliflozine 400 mg par rapport à l'insuline en monothérapie (0,32 mmol/l) entre l'inclusion et la semaine 24.

Dans l'étude 3, il a été observé une réduction significative de la GAJ de 0,79 mmol/l ( $p < 0,001$ ) avec la sotagliflozine 400 mg à 24 semaines comparé à l'insuline en monothérapie.

#### *Pression artérielle*

Dans une analyse pré-déterminée et groupée des études 1 et 2, le traitement par sotagliflozine en complément de l'insuline a entraîné une réduction de la PAS (-0,6 mmHg pour le placebo, -2,6 mmHg pour la sotagliflozine 200 mg et -4,1 mmHg pour la sotagliflozine 400 mg) à la semaine 12. L'analyse groupée de la modification de la PAS chez les patients ayant une PAS  $\geq 130$  mmHg à l'inclusion a montré une réduction plus importante de la PAS à la semaine 12 (-5,4 mmHg pour le placebo, -9,0 mmHg pour la sotagliflozine 200 mg et -10,7 mmHg pour la sotagliflozine 400 mg).

#### *Population pédiatrique*

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zynquista dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de diabète sucré de type 1 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique (PK) de la sotagliflozine a été caractérisée chez des sujets en bonne santé et chez des patients diabétiques. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les deux populations.

### Absorption

Le  $T_{max}$  médian était compris entre 1,25 et 3 heures pour une dose unique comprise entre 400 et 2 000 mg. Suite à l'administration de plusieurs doses (doses de 400 et 800 mg), les valeurs médianes du  $T_{max}$  étaient comprises entre 2,5 et 4 heures.

La fraction de médicament absorbée après l'administration d'une dose unique de [ $^{14}$ C]-sotagliflozine a été estimée à au moins 71%, basé sur le pourcentage de dose de radioactivité détecté dans les urines et dans les matières fécales pour les métabolites.

Lorsque les comprimés de sotagliflozine étaient administrés avec un petit-déjeuner calorique, l'exposition plasmatique à la sotagliflozine mesurée par la  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-inf}$ , était respectivement environ 2,5 et 1,5 fois supérieure, comparée à l'administration à jeun.

### Distribution

La sotagliflozine et son principal métabolite humain 3-O-glucuronide (M19) ont présenté une forte capacité de liaison aux protéines plasmatiques humaines in vitro (fraction libre de 2 % environ), indépendamment de la concentration de sotagliflozine et de M19. Dans les études cliniques, la forte liaison aux protéines a été confirmée et n'était pas influencée par la diminution de la fonction rénale ou hépatique.

Le volume apparent de distribution de sotagliflozine suite à l'administration d'une dose unique de 400 mg de [ $^{14}$ C]-sotagliflozine par voie orale s'est révélé être très élevé, atteignant une valeur moyenne de 9 392 litres.

### Biotransformation

Chez les sujets sains, suite à l'administration d'une dose unique de 400 mg de [ $^{14}$ C]-sotagliflozine, la sotagliflozine s'est avérée être largement métabolisée, principalement sous la forme de M19, qui représente 94 % de la radioactivité dans le plasma.

La voie principale du métabolisme de la sotagliflozine chez l'Homme est la glucuronidation par les uridine-5'-diphospho-glucuronosyl-transférases principalement par UGT1A9 et, dans une moindre mesure par UGT1A1 et UGT2B7 ainsi que l'oxydation par le CYP3A4.

Lorsque la sotagliflozine est incubée avec l'UGT1A9, le M19 était le principal conjugué observé. Aucun acyl-glucuronide de la sotagliflozine n'a été identifié.

Dans des études in vitro, la sotagliflozine n'a pas inhibé le CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ou le 3A4, ni induit le CYP1A2, 2B6 ou le 3A4.

La sotagliflozine et le M19 n'ont aucun potentiel d'inhibition significatif sur l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

M19 est un inducteur et un inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6.

La sotagliflozine a démontré in vitro avoir des effets inhibiteurs sur la P-gp et la protéine de résistance au cancer (BCRP). Le M19 a démontré in vitro une inhibition de OATP1B1/B3 et de MRP2.

### Élimination/excrétion

Suite à l'administration d'une dose unique de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sotagliflozine, 57,4 % et 37 % de la radioactivité étaient excrétés respectivement dans les urines et les selles. Ces résultats indiquent que la principale voie d'élimination du médicament était la voie rénale.

Le principal métabolite détecté dans les urines était le M19, représentant en moyenne 33 % de la dose radioactive administrée. Le [<sup>14</sup>C]-sotagliflozine inchangé correspondait au pic de radioactivité prédominant détecté dans les extraits de selles, représentant en moyenne 23 % de la dose radioactive totale administrée. Chez les volontaires sains, la clairance corporelle totale apparente moyenne (CL/F) de la sotagliflozine était comprise entre 261 et 374 l/h. La CL/F estimée en utilisant une population PK, évaluant principalement des patients atteints de DT1, était de 239 l/h. Le T<sub>1/2</sub> terminal moyen était compris entre 21 et 35 heures pour la sotagliflozine et entre 19 et 26 heures pour le M19.

### Linéarité/non-linéarité

La PK de la sotagliflozine s'est avérée proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 200 mg à 400 mg une fois par jour.

### Populations particulières

#### *Atteinte de la fonction rénale*

L'exposition à la sotagliflozine a été évaluée dans une étude dédiée chez des sujets ayant une altération légère de la fonction rénale (Clairance de la créatinine [CL<sub>cr</sub>]: 60 à moins de 90 ml/min) ou modérée (CL<sub>cr</sub>: 30 à moins de 60 ml/min) et chez des sujets ayant une fonction rénale normale. Chez les sujets avec une atteinte de la fonction rénale, l'exposition à la sotagliflozine après une dose unique de 400 mg était environ 1,7 fois supérieure chez les sujets ayant une atteinte légère de la fonction rénale et jusqu'à 2,7 fois supérieure chez les sujets présentant une atteinte de la fonction rénale modérée comparée aux sujets ayant une fonction rénale normale.

La clairance apparente de la sotagliflozine diminue avec la diminution de la fonction rénale. Un modèle de PK de population intégrant des données de patients insuffisants rénaux et de sujets sains estimé pour les sujets atteints d'IRC de stade II (DFGe ≥ 60 et < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et d'IRC de stade IIIa (DFGe ≥ 45 et < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a montré que l'exposition à la sotagliflozine était, 1,5 fois supérieure par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Pour les sujets atteints d'IRC de stade IIIb (DFGe ≥ 30 et < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et d'IRC de stade IV (DFGe ≥ 15 et < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'exposition à la sotagliflozine était respectivement 1,95 et 2,25 fois supérieure comparée aux sujets ayant une fonction rénale normale.

#### *Insuffisance hépatique*

Dans une étude portant sur des sujets ayant une fonction hépatique réduite, l'ASC de la sotagliflozine n'a pas augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A), mais était augmentée de ~3 fois chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B) et ~6 fois chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C).

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

#### *Patients âgés*

D'après une analyse PK de population, l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sotagliflozine.

### *Poids corporel*

D'après une analyse PK de population, il a été observé que l'exposition à la sotagliflozine diminuait avec l'augmentation du poids corporel. Par conséquent, l'exposition des patients dont le poids corporel est faible peut être quelque peu accrue, tandis qu'elle peut être quelque peu réduite chez les patients dont le poids est plus élevé. Cependant, les différences d'exposition n'étaient pas considérées comme cliniquement significatives, et aucun ajustement de dose n'était donc nécessaire en fonction du poids.

### *Sexe et origine ethnique*

D'après une analyse PK de population, le sexe et l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la PK de la sotagliflozine.

### *Population pédiatrique*

Aucune donnée n'est disponible.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans une étude de carcinogénicité menée chez le rat, une augmentation statistiquement significative des cas de carcinome des cellules folliculaires de la thyroïde a été observée chez les mâles à la dose la plus élevée évaluée, 75 mg/kg/jour, soit 14 fois environ la Dose Maximale Recommandée chez l'Homme (DMRH). Dans une étude en administration répétée évaluant les mécanismes potentiels à l'origine de l'augmentation de l'incidence des carcinomes thyroïdiens observée dans l'étude de carcinogénicité menée chez le rat, la conclusion était que cette augmentation était liée à l'augmentation des taux de thyrotrophine (TSH) associée à la sotagliflozine. Chez le rat, la TSH était considérée comme le principal agent cancérigène, la sotagliflozine faisant office d'agent cancérigène secondaire. Ces modifications n'ont pas été considérées comme pertinentes pour l'Homme étant donné que la TSH n'est pas cancérigène chez l'Homme.

La sotagliflozine n'était ni mutagène, ni clastogène.

Dans une étude de fertilité chez le rat, la sotagliflozine n'a eu aucun effet sur les performances de reproduction, la fertilité et la viabilité embryo-fœtale.

Dans une étude de toxicologie juvénile menée chez le rat, des modifications rénales ont été observées lorsque la sotagliflozine était administrée pendant une période de développement rénal correspondant à la fin du deuxième trimestre et au troisième trimestre de grossesse chez la femme. L'exposition était environ 5 fois (pour les mâles) et 11 fois (pour les femelles) l'exposition clinique observée avec la Dose Maximale Recommandée chez l'Humain (DMRH) et a entraîné une dilatation réversible des tubules rénaux.

Dans des études sur le développement embryo-fœtal menées chez le rat et le lapin, la sotagliflozine était administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 350 mg/kg chez le rat et 200 mg/kg chez le lapin. Dans l'étude chez le rat, une létalité embryonnaire, des effets sur la croissance du fœtus ainsi que des anomalies cardiovasculaires et squelettiques ont été observés à un taux d'exposition équivalant à 158 fois l'exposition chez l'Homme à la dose de 400 mg/jour. Les effets indésirables sur le développement embryo-fœtal à la dose de 350 mg/kg/jour étaient associés à une toxicité maternelle (perte de poids corporel/diminution de la prise de poids corporel et diminution de la prise alimentaire au cours des jours de gestation [JG] 6 à 8). L'exposition au niveau de dose sans effet observé chez le rat équivalait à 40 fois l'exposition observée à la DMRH. Aucune toxicité sur le développement n'a été observée à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour chez le lapin, soit jusqu'à 9 fois l'exposition observée chez l'Homme à la DMRH.

Dans une étude de développement prénatal/post-natal, aucun effet indésirable lié à la sotagliflozine chez des femmes enceintes et allaitantes et sur le développement de leurs descendances n'a été observé chez le rat.

Dans une étude évaluant les effets potentiels de la sotagliflozine portant sur le développement de rats juvéniles, aucune toxicité liée à la sotagliflozine n'a été observée après l'administration de doses orales allant jusqu'à respectivement 18 et 31 fois environ celle de la DMRH (400 mg/jour) chez les rats mâles et les rats femelles.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460i)

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Talc

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique

Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Laque aluminium indigo carmin (E132).

#### Encre d'impression

Gomme-laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées opaques en PVC/PCTFE/aluminium.

Conditionnements de 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimés pelliculés et multipack de 200 comprimés pelliculés (2 x 100 comprimés pelliculés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Allemagne



## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Zynquista 200 mg comprimés pelliculés :

EU/1/19/1363/001 10 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/002 20 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/003 30 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/004 60 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/005 90 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/006 100 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/007 180 comprimés pelliculés

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) comprimés pelliculés (multipack)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 Avril 2019

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DES SUBSTANCES ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à une prescription médicale restreinte. (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, section 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences pour la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et dans chaque mise à jour ultérieure publiée sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le premier PSUR pour ce produit dans les 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement de Zynquista (sotagliflozine), en adjonction au traitement par insuline afin d'améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes diabétiques de type 1 ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, non contrôlés par une insulinothérapie optimisée, dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format du matériel d'éducation pour la sotagliflozine, incluant le support de communication, les modalités de distribution, et de tous les autres aspects du programme.

Les documents d'éducation ont pour but de fournir au patient des conseils sur comment gérer le risque d'acidocétose diabétique (ACD) chez les patients diabétiques de type 1.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque état membre où la sotagliflozine est commercialisée, tous les professionnels de santé et patients/soignants qui sont amenés à prescrire, dispenser ou utiliser le produit ont accès au :

- Guide pour les professionnels de santé incluant la checklist du prescripteur
- Le guide du patient/soignant
- La carte d'alerte patient

Le guide pour les professionnels de santé incluant la checklist pour le prescripteur doit contenir les éléments suivants :

- Sotagliflozine n'est pas un substitut à l'insuline (et n'altère pas la sensibilité à l'insuline).
- Le risque d'ACD est augmenté avec le traitement par sotagliflozine.
- Sous traitement par sotagliflozine, les taux de glucose ne refléteront pas correctement les besoins en insuline, et une ACD peut survenir chez les patients traités par sotagliflozine même si la glycémie est en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dl). Par conséquent, la surveillance glycémique doit être complétée par une surveillance des cétones.
- Les patients avec une ACD euglycémique peuvent avoir besoin de glucose en plus des recommandations en vigueur pour l'ACD et le traitement par sotagliflozine doit être interrompu en cas d'ACD.
- Les instructions pour le médecin afin d'évaluer si le patient est éligible à la prescription de sotagliflozine, par exemple les critères de sélection du patient incluant son adhésion au traitement par insuline et les seuils d'insuline, les beta-hydroxybutyrate (BHB) du patient < 0.6 mmol/L ou ses cétones urinaires < 1+, BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>, l'absence de facteurs de risque d'ADC.
- Les instructions pour le médecin afin d'évaluer si le patient est préparé et engagé à effectuer l'auto-mesure de ses cétones avant et pendant le traitement.
- Un résumé des recommandations pour les patients, en particulier à propos des mesures des cétones sanguines et de la gestion des jours de maladie.
- Pour les patients sous pompe : restreindre la prescription de sotagliflozine aux patients expérimentés à l'utilisation d'une pompe, aux stratégies courantes de dépannage lors d'interruption de l'apport en insuline par la pompe en cas de panne de la pompe.
- Conseil au patient et évaluation de son adhésion à la mesure des cétones en établissant son taux de cétones de référence 1 à 2 semaines avant l'initiation du traitement, et s'assurer que le patient :
  - A reçu l'enseignement/entraînement sur le test des cétones et comment interpréter/réagir devant les résultats.
  - Est prêt/capable d'effectuer le test des cétones comme prescrit.
  - Est informé de manière adéquate sur comment gérer les jours de maladie
- S'assurer que le patient est sous insulinothérapie optimisée avant de commencer le traitement par sotagliflozine.
- Le traitement par sotagliflozine doit être interrompu temporairement avant une intervention chirurgicale ou en cas d'hospitalisation pour une maladie grave en phase aiguë.
- Si l'ajout de la sotagliflozine entraîne une diminution marquée des besoins en insuline, une interruption du traitement par sotagliflozine doit être envisagée afin d'éviter les risques élevés d'ACD.

Le guide patient/soignant doit contenir les éléments clés suivant :

- La sotagliflozine n'est pas un substitut de l'insuline.
- L'ACD peut survenir chez les patients traités par sotagliflozine même si la glycémie est en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dl), c'est-à-dire une explication du concept d'ACD euglycémique.
- Les signes ou symptômes d'ACD – si elle n'est pas correctement prise en charge, l'ACD peut être sévère et fatale.
- Comment mesurer les cétones, comment interpréter les résultats et que faire en cas d'hypercétonémie/ACD (contacter immédiatement un professionnel de santé si les BHB > 0.6 mmol/L avec des symptômes ou si les BHB > 1.5 mmol/L avec ou sans symptômes).

- La réduction des doses d'insuline pendant le traitement ne doit être faite que lorsque nécessaire pour prévenir une hypoglycémie et doit être faite avec précaution pour éviter une cétose et une ACD.
- Ne pas commencer une restriction calorique ou une restriction glucidique sous traitement par sotagliflozine.

La carte d'alerte patient doit contenir les éléments clés suivant :

- La carte d'alerte patient doit être présentée à tous les professionnels de santé consultés.
  - L'ACD peut survenir chez des patients traités par sotagliflozine même si leur glycémie est en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dl).
  - Les signes et symptômes d'ACD.
  - Chez les patients avec une ACD euglycémique, le traitement par sotagliflozine doit être arrêté et du glucose, de l'insuline et une réhydratation doivent être administrés.
  - La sotagliflozine doit être temporairement arrêtée avant une intervention chirurgicale ou lors d'une maladie grave en phase aiguë.
  - Les coordonnées du "prescripteur" de la sotagliflozine et le "nom du patient".
- **Obligation de conduire des mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit compléter dans les délais impartis, les mesures suivantes :

Description	Echéance
PASS non-interventionnelle : Afin d'estimer l'incidence des ACD chez les patients DT1 traités par sotagliflozine pour évaluer l'efficacité de l'implémentation des mesures de minimisation du risque mises en place en Europe, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit effectuer et soumettre les résultats d'une étude de cohorte observationnelle utilisant les sources de données existantes dans les pays européens où la sotagliflozine va être lancée pour le DT1.	31/12/2024

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zynquista 200 mg, comprimé pelliculé  
sotagliflozine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg de sotagliflozine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé  
10 comprimés pelliculés  
20 comprimés pelliculés  
30 comprimés pelliculés  
60 comprimés pelliculés  
90 comprimés pelliculés  
100 comprimés pelliculés  
180 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1363/001 (200 mg – 10 comprimés pelliculés)  
EU/1/19/1363/002 (200 mg – 20 comprimés pelliculés)  
EU/1/19/1363/003 (200 mg – 30 comprimés pelliculés)  
EU/1/19/1363/004 (200 mg – 60 comprimés pelliculés)  
EU/1/19/1363/005 (200 mg – 90 comprimés pelliculés)  
EU/1/19/1363/006 (200 mg – 100 comprimés pelliculés)  
EU/1/19/1363/007 (200 mg – 180 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zynquista

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

EMBALLAGE EXTÉRIEUR du conditionnement multiple (avec Blue Box)

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zynquista 200 mg, comprimé pelliculé  
sotagliflozine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg de sotagliflozine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1363/008 200 comprimés pelliculés (2 boîtes de 100)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zynquista

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE INTÉRIEUR sans Blue Box**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zynquista 200 mg, comprimé pelliculé  
sotagliflozine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 200 mg de sotagliflozine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

100 comprimés pelliculés  
Élément d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 boîtes de 100 comprimés pelliculés)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Zynquista

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Zynquista 200 mg, comprimé  
sotagliflozine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Guidehouse Germany GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

## Carte d'alerte patient

Cette carte contient des informations importantes de sécurité à propos de l'acidocétose diabétique (ACD)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du Médicament.

### Information pour le patient:

Conservez toujours cette carte avec vous et montrez-la à tous les professionnels de santé que vous consultez afin de les informer que vous êtes actuellement traité par ZYNQUISTA.

Consultez le guide patient/soignant pour plus d'informations sur la prise de ZYNQUISTA et le risque d'ACD abordé avec votre médecin. Pour plus d'informations, veuillez lire la notice ainsi que le guide d'utilisation.

### Information pour les professionnels de Santé :

Ce patient est traité par ZYNQUISTA® pour son Diabète de Type 1 (DT1).

Ce traitement est indiqué chez les patients adultes diabétiques de type 1, ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, non contrôlés par une insulinothérapie optimisée en adjonction à l'insuline, afin d'améliorer le contrôle de leur glycémie.

- ZYNQUISTA augmente le risque d'ACD. L'ACD peut survenir chez des patients traités par ZYNQUISTA même si leur glycémie est en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dl). Cette présentation atypique de l'ACD peut retarder le diagnostic et le traitement.
- Pour les patients traités par ZYNQUISTA, la glycémie n'est pas un marqueur fiable d'ACD et doit être complétée par un suivi des cétones.
- Les signes et symptômes d'ACD incluent:
  - nausées, vomissements ou douleur abdominale
  - anorexie
  - soif excessive
  - fatigue ou somnolence inhabituelle
  - difficultés respiratoires
  - confusion
- Arrêter immédiatement Zynquista si le taux de bêta-hydroxybutyrate (BHB) du patient est  $> 0,6$  mmol/L (taux de cétones urinaires à un [+]) avec des symptômes, ou si BHB  $> 1,5$  mmol/L (taux de cétones urinaires à deux [+]) avec ou sans symptômes.
- Chez les patients avec une ACD euglycémique, le traitement par sotagliflozine doit être arrêté et du glucose, de l'insuline et une réhydratation doivent être administrés.
- ZYNQUISTA doit être temporairement arrêté avant une intervention chirurgicale ou lors d'une maladie grave en phase aiguë.

Nom du patient :-----

Date de la première prescription de ZYNQUISTA® :-----

Nom du centre :-----

Nom du médecin traitant :-----

Numéro de téléphone du médecin traitant :-----

**B. NOTICE**



## Notice : Information du patient

### Zynquista 200 mg, comprimés pelliculés sotagliflozine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Zynquista et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zynquista ?
3. Comment prendre Zynquista
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zynquista
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Zynquista et dans quel cas est-il utilisé

Zynquista contient une substance active, la sotagliflozine, qui fait baisser le taux de glucose dans le sang (sucre dans le sang). La sotagliflozine agit en ralentissant et en réduisant l'absorption du glucose provenant des aliments, et en augmentant la quantité de glucose éliminée dans les urines. Ensemble, ces actions permettent de réduire la quantité de glucose dans le sang augmentée chez les patients diabétiques.

Zynquista est utilisé en complément du traitement par l'insuline chez les adultes atteints de diabète de type 1 avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 27. L'IMC est une mesure de votre poids par rapport à votre taille. Le diabète de type 1 est une maladie où le système immunitaire de votre organisme détruit les cellules productrices d'insuline situées dans le pancréas et où l'organisme ne produit pas ou trop peu d'insuline, l'hormone contrôlant normalement votre taux de sucre dans le sang.

Il est important que vous poursuiviez également votre régime alimentaire, votre activité physique et votre traitement par insuline comme convenu avec votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zynquista

**Ne prenez jamais Zynquista :**

- si vous êtes allergique à la sotagliflozine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

## Avertissements et précautions

L'acidocétose diabétique (ACD) met potentiellement en jeu le pronostic vital et peut apparaître avec le diabète en raison d'une augmentation des taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang, ce qui peut être observé à l'aide d'analyses. Si vous présentez des symptômes, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement dans l'hôpital le plus proche.

Le risque de survenue d'une acidocétose diabétique peut être augmenté dans les cas suivants : jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, abus de drogue, déshydratation, réduction soudaine de la dose d'insuline ou besoin accru en insuline en raison d'une opération chirurgicale majeure, d'une maladie grave ou d'une infection. Voir également la rubrique 4. En complément de cette notice, une carte d'alerte patient est inclus dans la boîte. Cette carte contient des informations de sécurité importantes dont vous avez besoin avant et pendant le traitement par Zynquista. Votre médecin va programmer une consultation d'éducation thérapeutique dédiée, afin de discuter du risque d'ACD, de la façon de reconnaître les facteurs de risque d'ACD, les signes ou symptômes, des modalités de mesure des taux de cétones et les actions à réaliser lorsque les taux de cétones sont trop élevés.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre Zynquista ou pendant le traitement :

- si vous avez les symptômes suivants, cela peut être le signe d'une maladie grave, l'acidocétose diabétique (voir également section 4) :
  - nausées, vomissements ou douleurs abdominales
  - soif excessive
  - sensation de fatigue permanente
  - taux élevés de cétones dans les tests urinaires ou de bêta-hydroxybutyrate (BHB) dans les tests sanguins
  - difficultés respiratoires/respiration rapide et profonde
  - haleine à l'odeur fruitée
  - difficultés d'attention ou confusion
  - perte de poids rapide
- si vous avez une maladie aigüe ou une opération chirurgicale
- si vous n'avez pas accès aux tests des cétones ou que vous n'avez pas un accès immédiat à un médecin si les taux de cétones sont trop élevés
- si vous prenez une faible dose d'insuline
- si vous avez une restriction calorique, glucidique ou un régime cétonique
- si vous avez un antécédent récent ou récurrent d'acidocétose diabétique (par exemple 1 épisode dans les 3 derniers mois ou plus d'un épisode dans les 6 derniers mois).
- si vous avez des problèmes de rein
- si vous avez des problèmes de foie
- si vous présentez une infection au niveau des reins ou des voies urinaires. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre Zynquista jusqu'à votre rétablissement
- si vous avez des antécédents de mycoses génitales chroniques ou récurrentes (muguet)
- si vous êtes à risque de présenter une déshydratation (par exemple si vous prenez des médicaments qui augmentent la production d'urines [diurétiques] ou si vous avez une pression artérielle basse ou si vous avez plus de 65 ans). Demandez les moyens de prévenir une déshydratation.
- si vous développez un ensemble de symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur, ou un gonflement entre la zone génitale et l'anus, accompagnés de fièvre ou que vous ne vous sentez pas bien. Ces symptômes peuvent être le signe d'une maladie rare mais grave qui peut aller jusqu'à mettre en jeu votre pronostic vital, et qui s'appelle fasciite nécrosante du périnée ou gangrène de Fournier, elle détruit les tissus sous la peau. La gangrène de Fournier doit être traitée immédiatement.

## Soins des pieds

Comme pour tous les patients diabétiques, il est important d'examiner régulièrement de vos pieds et de suivre tout autre conseil sur les soins des pieds donné par votre médecin ou infirmier/ère.

### **Glucose urinaire**

En raison du mécanisme d'action de Zynquista, la recherche de sucre dans vos urines donnera un résultat positif tant que vous prendrez ce médicament.

### **Enfants et adolescents**

Zynquista n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

### **Autres médicaments et Zynquista**

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- digoxine ou digitoxine (médicaments utilisés pour traiter des problèmes cardiaques). Il sera peut-être nécessaire de vérifier le taux de digoxine ou de digitoxine dans votre sang si vous prenez ces médicaments avec Zynquista.
- phénytoïne ou phénobarbital (médicaments contre l'épilepsie et utilisés pour contrôler les crises)
- ritonavir (médicament utilisé pour traiter l'infection à VIH)
- rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose et quelques autres infections)

La sotagliflozine étant prise avec de l'insuline, une hypoglycémie peut survenir au cours du traitement. Votre médecin pourra réduire votre dose d'insuline.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Adressez-vous à votre médecin pour connaître le meilleur moyen de contrôler votre glycémie pendant votre grossesse. Zynquista ne doit pas être utilisé au cours des six derniers mois de grossesse.

Si vous allaitez ou envisagez de le faire, adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament. Le passage de ce médicament dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Zynquista ne devrait pas avoir d'effet sur votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines. Toutefois, Zynquista est pris avec de l'insuline, ce qui peut provoquer une baisse trop importante de votre glycémie (hypoglycémie) entraînant des symptômes tels que des tremblements, des sueurs et une altération de la vue, susceptibles d'affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous avez des étourdissements quand vous prenez votre traitement pour le diabète.

## **3. Comment prendre Zynquista**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

### **Quelle dose prendre**

La dose recommandée de Zynquista est un comprimé de 200 mg une fois par jour avant le premier repas de la journée. Votre médecin décidera s'il convient d'augmenter votre dose à 400 mg une fois par jour.

Votre médecin vous prescrira la dose appropriée pour vous. Ne changez pas votre dose à moins que votre médecin ne vous ait indiqué de le faire.

### **Prise du médicament**

- Zynquista doit être pris une fois par jour par voie orale.
- Le comprimé doit être pris avant le premier repas de la journée.

- Pendant votre traitement par Zynquista, suivez les instructions de votre médecin au sujet de la dose d'insuline.

Votre médecin vous prescrira Zynquista associé au traitement par insuline pour diminuer la quantité de sucre dans votre sang. Suivez les instructions de votre médecin sur la prise de ces autres médicaments afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

### **Si vous avez pris plus de Zynquista que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés de Zynquista que vous n'auriez dû, adressez-vous à un médecin ou rendez-vous dans un hôpital immédiatement. Emportez la boîte de médicament avec vous.

### **Si vous oubliez de prendre Zynquista**

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devez la prendre dès que vous vous apercevez de cet oubli. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Zynquista**

N'arrêtez pas de prendre Zynquista sans consulter préalablement votre médecin. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter à l'arrêt de Zynquista.

Si vous avez des questions supplémentaires concernant l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :**

### **Acidocétose diabétique (ACD), fréquemment observée (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

Les signes et symptômes de l'acidocétose diabétique sont les suivants (voir également la rubrique 2 au dessus « **Avertissements et précautions** ») :

- nausées, vomissements ou douleur abdominale,
- soif excessive,
- sensation de fatigue permanente,
- taux élevés de cétones dans les tests urinaires ou de bêta-hydroxybutyrate (BHB) dans les tests sanguins,
- difficultés respiratoires/respiration rapide et profonde,
- haleine à l'odeur fruitée,
- difficultés d'attention ou confusion mentale,
- perte de poids rapide.

Lors du traitement par Zynquista, le risque d'ACD est augmenté et cette affection peut survenir que le taux de glucose dans le sang soit faible, normal ou élevé. Vérifiez vos cétones régulièrement durant les deux premières semaines après avoir commencé Zynquista. Si vous présentez l'un de ces symptômes ou si vous vous trouvez dans une situation susceptible d'augmenter votre risque de développer une ACD, vous devez vérifier votre taux de cétones, soit dans le sang, soit dans les urines.

Si vous utilisez une pompe à insuline, mesurez vos taux de cétones trois ou quatre heures après avoir changé le matériel de la pompe.

Si une ACD est suspectée ou que vos taux de cétones sont élevés, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement dans l'hôpital le plus proche. Le médecin pourra décider de suspendre temporairement le traitement par Zynquista.

Durant un entretien d'éducation thérapeutique dédié que votre médecin doit programmer, discutez avec lui de la façon de gérer un taux élevé de cétones pour prévenir l'ACD (voir section 2).

Veillez à avoir sur vous en permanence la carte d'alerte patient, qui vous a été donnée par votre médecin et qui se trouve aussi dans l'emballage du médicament. Si vous avez besoin d'un traitement, présentez cette carte à tous vos médecins, infirmiers/ères ou pharmaciens. Vous pouvez également obtenir la carte d'alerte patient en scannant le QR code ou en allant sur le site internet ci-dessous :

#### **Autres effets indésirables :**

##### **Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)**

- Mycose (muguet) du vagin (les signes peuvent inclure irritation, démangeaisons, sécrétion ou odeur inhabituelle)

##### **Fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 100)**

- Diarrhée
- Augmentation du taux de cétones dans le sang
- Mycose (muguet) du pénis (les signes peuvent inclure irritation, démangeaisons, sécrétion ou odeur inhabituelle)
- Mictions plus abondantes que d'habitude ou besoin de mictions plus fréquentes
- Infection des voies urinaires, les signes comportent des sensations de brûlure lors du passage des urines, des urines qui apparaissent troubles, des douleurs dans le bassin, ou des douleurs au milieu du dos (quand les reins sont infectés)
- Déshydratation (perte d'eau de votre corps trop importante, les symptômes incluent une bouche sèche, des vertiges, des étourdissements ou faiblesses, surtout quand vous êtes debout, des évanouissements)
- Flatulences
- Les tests sanguins peuvent montrer une augmentation du taux de mauvais cholestérol (appelé LDL – un type de graisse dans votre sang)
- Les tests sanguins peuvent montrer une augmentation du taux de cellules sanguines rouges dans votre sang (appelé hématoците)
- Les tests sanguins peuvent montrer une augmentation liée à la fonction de votre rein (comme la « créatinine »)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Zynquista ?**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou s'il montre des signes d'altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Zynquista**

- La substance active est la sotagliflozine.

Chaque comprimé contient 200 mg de sotagliflozine.

- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460i), croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.
  - Pelliculage : alcool polyvinylique, macrogol, dioxyde de titane (E171), talc, laque aluminium indigo carmin (E132).
  - Encre d'impression : gomme-laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol.

### **A quoi Zynquista ressemble et contenu de la boîte**

Zynquista 200 mg est un comprimé pelliculé ovale, bleu, portant l'indication « 2456 » en noir sur un côté (longueur du comprimé : 14,2 mm, largeur du comprimé : 8,7 mm).

Zynquista est disponible dans des blisters opaques en PVC/PCTFE/Aluminium.

Les boîtes contiennent 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimés pelliculés, ainsi qu'une boîte multiple contenant 200 comprimés pelliculés (2 boîtes de 100 comprimés pelliculés).

Toutes les tailles de boîtes peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

#### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Allemagne

#### **Fabriquant**

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.