

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynquista, compresse rivestite con film da 200 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di sotagliflozin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa ovale rivestita con film di colore blu, con "2456" inciso su un lato con inchiostro nero (lunghezza della compressa: 14,2 mm; larghezza della compressa: 8,7 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zynquista è indicato in aggiunta alla terapia insulinica per migliorare il controllo glicemico in adulti con diabete mellito di tipo 1 con indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 27 kg/m² che non hanno raggiunto un controllo glicemico adeguato nonostante una terapia insulinica ottimale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Zynquista deve essere iniziata ed effettuata sotto il controllo di un medico esperto nella gestione del diabete mellito di tipo 1.

Posologia

La dose raccomandata di sotagliflozin è di 200 mg una volta al giorno prima del primo pasto della giornata. Dopo almeno tre mesi, se è necessario un ulteriore controllo glicemico, nei pazienti che tollerano sotagliflozin 200 mg, la dose può essere aumentata a 400 mg una volta al giorno.

Prima di iniziare il trattamento con sotagliflozin 200 mg e prima di incrementare la dose a sotagliflozin 400 mg:

- è necessario valutare i fattori di rischio per la chetoacidosi diabetica (DKA) e i livelli di chetoni devono essere nella norma. Se i livelli di chetoni sono elevati (i livelli ematici misurati di betaidrossibutirrato (blood beta-hydroxybutyrate, BHB) sono superiori a 0,6 mmol/l o i chetoni urinari sono un più (+)), il trattamento con sotagliflozin non deve essere iniziato né la dose deve essere aumentata a sotagliflozin 400 mg fino a quando i livelli chetonici non rientrano nella norma (vedere paragrafo 4.4).
- È consigliabile che i pazienti effettuino diverse misurazioni dei livelli basali di chetoni ematici o urinari nell'arco di una o due settimane prima di iniziare la terapia con sotagliflozin e che imparino come il loro comportamento e le relative circostanze influiscono sui livelli chetonici.

- I pazienti devono essere in grado di gestire autonomamente gli aspetti quotidiani della loro malattia, compreso l'automonitoraggio dei livelli di glucosio e chetoni.
- I pazienti devono essere informati, mediante un consulto formativo dedicato, in merito al rischio di DKA, come riconoscere i fattori di rischio, i segni o i sintomi di DKA, come e quando monitorare i livelli di chetoni e che azioni intraprendere se i livelli di chetoni sono elevati (vedere paragrafo 4.4).
- Si raccomanda una correzione della deplezione di volume nei pazienti che presentano tale condizione prima di iniziare il trattamento con sotagliflozin (vedere paragrafo 4.4).

Sotagliflozin deve essere somministrato esclusivamente come terapia aggiuntiva all'insulina. Al fine di evitare episodi di ipoglicemia con la prima dose di sotagliflozin, può essere presa in considerazione la possibilità di ridurre del 20% il bolo di insulina al primo pasto.

Le successive dosi di bolo devono essere adattate individualmente, in base ai risultati relativi al glucosio ematico. Si raccomanda di non ridurre l'insulina basale quando si inizia ad assumere sotagliflozin. Successivamente, l'insulina basale deve essere adattata in base ai risultati relativi al glucosio ematico. Ove necessario, la dose dell'insulina deve essere ridotta con cautela per evitare chetosi e DKA.

Monitoraggio dei chetoni durante il trattamento

Durante le prime una/due settimane di trattamento con sotagliflozin, i chetoni devono essere monitorati regolarmente. Dopo aver iniziato la terapia, la frequenza con cui vengono analizzati i livelli chetonici (nel sangue o nelle urine) deve essere personalizzata in base allo stile di vita e/o ai fattori di rischio del paziente (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati delle azioni da intraprendere se i livelli dei chetoni sono elevati. Le misure raccomandate sono elencate in Tabella 1. È preferibile la misurazione dei livelli di chetoni nel sangue piuttosto che nelle urine.

Tabella 1: Azioni da intraprendere in caso di livelli elevati di chetoni

Stadio clinico	Chetoni ematici (betaidrossibutirrato)	Chetoni urinari	Azioni
Chetonemia o chetonuria	0,6–1,5 mmol/l	In tracce o bassi +	<p>Il paziente può dover assumere una dose supplementare di insulina ad azione rapida e bere acqua. È necessario un apporto supplementare di carboidrati se i livelli di glucosio sono normali o bassi.</p> <p>I livelli dei chetoni devono essere misurati nuovamente dopo due ore. Controllare i livelli di glucosio spesso per evitare iperglicemia o ipoglicemia.</p> <p>Il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico e interrompere l'assunzione di sotagliflozin se i livelli persistono e sono presenti sintomi.</p>
DKA incombente	>1,5–3,0 mmol/l	Moderati ++	<p>Il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico e interrompere l'assunzione di sotagliflozin.</p> <p>Il paziente può dover assumere una dose supplementare di insulina ad azione rapida e bere acqua. È necessario un apporto supplementare di carboidrati se i livelli di glucosio sono normali o bassi.</p> <p>I livelli dei chetoni devono essere misurati nuovamente dopo due ore. Controllare i livelli di glucosio spesso per evitare iperglicemia o ipoglicemia.</p>
DKA probabile	>3,0 mmol/l	Da elevati a molto elevati +++ / ++++	<p>Il paziente deve recarsi al pronto soccorso senza indugi e interrompere l'assunzione di sotagliflozin.</p> <p>Il paziente può dover assumere una dose supplementare di insulina ad azione rapida e bere acqua. È necessario un apporto supplementare di carboidrati se i livelli di glucosio sono normali o bassi.</p>

Dose saltata

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una doppia dose nello stesso giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in funzione dell'età.

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni è necessario considerare la funzione renale e un aumento del rischio di deplezione di volume (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per via della limitata esperienza terapeutica nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, non è raccomandato iniziare la terapia con sotagliflozin.

Compromissione renale

Si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di iniziare il trattamento con sotagliflozin e, successivamente, a intervalli regolari (vedere paragrafo 4.4).

L'avvio della terapia con sotagliflozin è sconsigliato in caso di eGFR inferiore a 60 ml/min/1,73 m² e l'assunzione deve essere interrotta in caso di eGFR costantemente inferiore a 45 ml/min/1,73 m² (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Sotagliflozin non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione renale severa, malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o nei pazienti in dialisi, non essendo stato studiato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve.

Sotagliflozin non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di sotagliflozin nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Sotagliflozin deve essere assunto una volta al giorno, prima del primo pasto della giornata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Chetoacidosi diabetica

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) devono essere usati con cautela nei pazienti con aumentato rischio di DKA. Nelle sperimentazioni cliniche (insieme di due sperimentazioni cliniche controllate con placebo della durata di 52 settimane) di sotagliflozin, l'incidenza di chetoacidosi diabetica (DKA) era maggiore nel gruppo di trattamento con sotagliflozin rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento con sotagliflozin

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati in relazione al rischio di DKA. Il trattamento con sotagliflozin non deve essere iniziato quando i pazienti sono a più alto rischio di DKA, come per esempio:

- Pazienti con basso fabbisogno insulinico.
- Pazienti che non assumono una dose ottimale di insulina o che presentano problemi recenti di mancata aderenza o errori frequenti nel dosaggio dell'insulina e che hanno poche probabilità di mantenere un dosaggio insulinico adeguato.
- Pazienti con un'anamnesi recente o ricorrente di DKA (es. 1 episodio negli ultimi 3 mesi o più di 1 episodio negli ultimi 6 mesi).
- Pazienti con aumentato fabbisogno insulinico a causa di patologie acute o interventi chirurgici.
- Pazienti con elevati livelli di chetoni (il livello misurato di BHB è superiore a 0,6 mmol/l o i chetoni urinari sono un più (+)). Se i chetoni sono elevati (il livello misurato di BHB è superiore a 0,6 mmol/l), iniziare il trattamento con sotagliflozin solo dopo la normalizzazione dei livelli dei chetoni (vedere paragrafo 4.2).
- Pazienti non in grado di o riluttanti a monitorare i chetoni.
- Pazienti che insistono a mantenere una limitazione calorica, limitazione di carboidrati o dieta chetogenica o che assumono cronicamente dosi inferiori di insulina (per es. al fine di rimanere in uno stato lipolitico).
- Pazienti con eccessivo consumo di alcol o che fanno uso di sostanze illegali.

I pazienti che fanno uso di pompe di infusione di insulina sono a maggior rischio di DKA e devono avere esperienza nell'uso della pompa, nelle strategie comuni di risoluzione dei problemi qualora si verificano interruzioni nella somministrazione di insulina tramite la pompa (problemi con il sito di inserzione, tubi ostruiti, serbatoio vuoto ecc.) e nell'uso di iniezioni supplementari di insulina tramite penna o siringa se necessario in caso di avaria della pompa. I pazienti devono valutare il monitoraggio dei livelli di chetoni dalle 3 alle 4 ore dopo aver sostituito i materiali della pompa. I pazienti che fanno uso di pompe devono controllare anche i livelli di chetoni se si sospetta una qualsiasi interruzione nella somministrazione dell'insulina, indipendentemente dai livelli di glucosio ematico. È necessario somministrare iniezioni di insulina entro 2 ore da un valore di glucosio ematico alto inesplicato e interrompere il trattamento con sotagliflozin. Se i livelli di chetoni sono alti, seguire le istruzioni indicate nella Tabella 1 precedente (vedere paragrafo 4.2).

Sotagliflozin deve essere somministrato esclusivamente a pazienti:

- con accesso a materiali per l'esame dei chetoni e accesso immediato a un medico in caso di livelli ematici o urinari elevati di chetoni;
- in grado di monitorare i livelli dei chetoni e istruiti su quando sia più opportuno farlo.

Durante un consulto dedicato con il paziente al momento della prima prescrizione di sotagliflozin si devono presentare la Guida per il paziente/chi li assiste e la Scheda di Allerta per il paziente, disponibili anche tramite il codice QR o il sito Web. La Scheda di Allerta per il paziente viene fornita anche nella confezione del prodotto.

Il paziente deve essere istruito in merito a:

- come riconoscere i fattori di rischio che possono predisporre a chetosi e DKA (compresi, ma non solo, anamnesi recente o ricorrente di DKA, dosi mancate o ridotte di insulina, apporto calorico ridotto o grave disidratazione, attività fisica vigorosa, malattie intercorrenti, interventi chirurgici, abuso di alcol e, nei pazienti che fanno uso di una pompa per l'infusione di insulina, interruzioni dell'infusione di insulina);
- come riconoscere i segni o i sintomi di DKA, sottolineando che la DKA potrebbe verificarsi anche se i livelli ematici di glucosio sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl);
- quando interrompere la terapia con sotagliflozin (vedere paragrafo 4.2);
- quali azioni intraprendere in caso di sospetta chetosi/DKA.

È consigliabile che i pazienti effettuino diverse misurazioni dei livelli basali di chetoni ematici o urinari nell'arco di un periodo di una o due settimane prima di iniziare la terapia con sotagliflozin e che acquisiscano dimestichezza con i comportamenti/le circostanze associati ad elevati livelli di chetoni e come affrontarli.

Gestione del rischio di DKA

Il rischio di chetoacidosi diabetica deve essere preso in considerazione in caso di sintomi non specifici, quali nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, respirazione difficoltosa, confusione, stanchezza o sonnolenza insolita. È possibile che gli effetti avversi che si verificano con sotagliflozin possano essere simili ai sintomi di esordio della DKA. In presenza di questi sintomi, i pazienti devono essere sottoposti immediatamente a una valutazione della chetoacidosi misurando i chetoni urinari o ematici, indipendentemente dal livello di glucosio ematico. Gli episodi di DKA durante il trattamento con sotagliflozin possono essere atipici nei pazienti che non presentano livelli glicemici così elevati come atteso. Questa presentazione atipica della DKA (ovvero, livelli di glucosio ematico normali o leggermente elevati) può ritardare la diagnosi e il trattamento.

Durante il trattamento con sotagliflozin

- Il paziente deve continuare ad assumere dosi ottimali di insulina.
- Se necessario per prevenire l'ipoglicemia, le riduzioni delle dosi di insulina devono essere effettuate con cautela per evitare chetosi e DKA (vedere paragrafo 4.2).
- Valutare la possibilità di interrompere il trattamento con sotagliflozin nel caso in cui, durante la terapia, non sia possibile raggiungere un'adeguata insulinizzazione.

Il trattamento con sotagliflozin deve essere interrotto nei pazienti ricoverati per interventi chirurgici maggiori o patologie acute gravi.

Monitoraggio dei chetoni durante il trattamento

Dopo l'avvio della terapia con sotagliflozin i chetoni devono essere misurati regolarmente durante le 1-2 settimane iniziali, dopodiché la frequenza con cui vengono analizzati i livelli chetonici deve essere personalizzata in base allo stile di vita e/o ai fattori di rischio del paziente. Per tutti i pazienti, è consigliabile che i chetoni debbano essere misurati in caso di modifiche alla normale routine, compresi la riduzione dell'apporto di carboidrati, malattie intercorrenti, la riduzione del dosaggio totale giornaliero di insulina, attività fisica e stress. I chetoni devono essere misurati in maniera ripetuta in presenza di qualunque segno o sintomo coerente con DKA o DKA euglicemica. È preferibile la misurazione dei livelli di chetoni nel sangue piuttosto che nelle urine.

I pazienti devono essere informati in merito alle azioni da intraprendere in caso di livelli elevati di chetoni. Le azioni raccomandate sono elencate nella Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2).

Gestione della DKA

Nei pazienti con sospetto o diagnosi di DKA, il trattamento con sotagliflozin deve essere immediatamente interrotto.

Con sotagliflozin la DKA può essere presente con livelli di glucosio ematico bassi, normali o elevati. La DKA deve essere trattata in base allo standard di cura. Oltre a una terapia di idratazione e alla somministrazione aggiuntiva di insulina ad azione rapida, in base ai livelli di glucosio potrebbe essere necessario un apporto supplementare di carboidrati (vedere la Tabella 1 nel paragrafo 4.2).

È sconsigliato riprendere il trattamento con sotagliflozin, a meno che non venga identificata e risolta la causa responsabile della chetoacidosi (es. malfunzionamento della pompa, malattia acuta intercorrente, eccessiva riduzione di insulina).

Compromissione renale

In seguito all'inizio del trattamento con sotagliflozin, possono verificarsi anomalie della funzionalità renale (creatinina sierica aumentata ed eGFR ridotta) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con ipovolemia possono risultare più suscettibili a tali alterazioni.

La terapia con sotagliflozin non deve essere avviata nei pazienti con eGFR <60 ml/min e deve essere interrotta in caso di eGFR persistentemente al di sotto di 45 ml/min (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sotagliflozin non deve essere somministrato a pazienti con compromissione renale severa, malattia renale allo stadio terminale (ESRD) o a pazienti in dialisi, non essendo stato studiato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

È raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale con le seguenti modalità:

- prima dell'inizio del trattamento con sotagliflozin e, successivamente, con un monitoraggio periodico eseguito almeno una volta all'anno (vedere paragrafo 4.2);
- prima dell'inizio del trattamento con medicinali concomitanti che possono ridurre la funzione renale e in seguito periodicamente.
- un monitoraggio della funzionalità renale più frequente, almeno 2-4 volte all'anno, è raccomandato nei pazienti con eGFR inferiore a 60 ml/min/1,73 m².

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica moderata e grave, l'esperienza nelle sperimentazioni cliniche è limitata. Sotagliflozin non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa, in quanto in questi pazienti l'esposizione a sotagliflozin è maggiore (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Ipotensione/Deplezione di volume

In base alla modalità d'azione degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), aumentando l'escrezione del glucosio attraverso le urine (UGE), sotagliflozin induce una diuresi osmotica che può ridurre il volume intravascolare e far diminuire la pressione arteriosa (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Sotagliflozin può causare una contrazione del volume intravascolare (vedere paragrafo 4.8). In seguito all'inizio del trattamento con sotagliflozin può verificarsi un'ipotensione sintomatica, in particolare negli anziani e nei pazienti con compromissione renale, con pressione arteriosa sistolica bassa e in terapia con diuretici. Prima di iniziare il trattamento con sotagliflozin, occorre valutare la contrazione del volume e, se indicato, lo stato volemico deve essere corretto. I pazienti devono essere monitorati per la presenza di segni e sintomi di ipotensione dopo l'inizio della terapia.

In caso di condizioni che potrebbero portare a una perdita di liquidi (es. malattia gastrointestinale), nei pazienti che assumono sotagliflozin si raccomanda un attento monitoraggio dello stato volemico (es. esame obiettivo, rilevamento della pressione arteriosa, analisi di laboratorio compreso l'ematocrito) e degli elettroliti. Occorre prendere in considerazione un'eventuale interruzione temporanea del trattamento con sotagliflozin fino alla correzione della perdita di liquidi.

Infezioni micotiche genitali

Coerentemente con il meccanismo di inibizione dell'SGLT2 e con l'aumento dell'UGE, sotagliflozin aumenta il rischio di infezioni micotiche genitali, come riscontrato nelle sperimentazioni cliniche (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con un'anamnesi di infezioni micotiche genitali ricorrenti o croniche hanno una maggiore probabilità di sviluppare infezioni micotiche genitali. I pazienti devono essere monitorati e opportunamente trattati.

Infezioni delle vie urinarie

Occorre prendere in considerazione un'eventuale interruzione temporanea della terapia con sotagliflozin quando si trattano casi di pielonefrite e urosepsi.

Pazienti anziani

Gli anziani possono essere a maggior rischio di deplezione di volume (vedere paragrafo 4.2).

Amputazioni degli arti inferiori

Negli studi clinici a lungo termine attualmente in corso con un altro inibitore di SGLT2 è stato riscontrato un aumento dei casi di amputazione dell'arto inferiore (soprattutto delle dita dei piedi). Non è noto se ciò costituisca un effetto della classe. Come per tutti i pazienti diabetici, è importante fornire ai pazienti una consulenza sulle cure preventive di routine per i piedi.

Fascite necrotizzante del perineo (gangrena di Fournier)

Sono stati riportati casi post-marketing di fascite necrotizzante del perineo (nota anche come gangrena di Fournier) in pazienti di ambo i sessi che assumevano altri inibitori di SGLT2. Si tratta di un evento raro, ma grave e potenzialmente fatale, che richiede urgente intervento chirurgico e trattamento antibiotico.

I pazienti devono essere istruiti di rivolgersi a un medico se presentano una combinazione di sintomi come dolore, dolorabilità, eritema o gonfiore dell'area genitale o perineale, con febbre o malessere. È necessario essere consapevoli che infezioni uro-genitali o accessi perineali possono precedere la fascite necrotizzante. In caso di sospetta gangrena di Fournier l'assunzione di sotagliflozin deve essere interrotta e deve essere immediatamente istituito un trattamento (compresi antibiotici e rimozione chirurgica).

Valutazioni di laboratorio delle urine

A causa del suo meccanismo d'azione, i pazienti che assumono sotagliflozin risulteranno positivi al test del glucosio nelle urine.

Interferenza con farmaci/analisi di laboratorio

Interferenza con il test dell'1,5-anidro-glucitolo (1,5-AG)

Il monitoraggio del controllo della glicemia attraverso il test dell'1,5-AG non è raccomandato, in quanto le misurazioni dell'1,5-AG non sono attendibili nella valutazione del controllo della glicemia nei pazienti che assumono medicinali che inibiscono SGLT2. Occorre utilizzare metodi alternativi per monitorare il controllo glicemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su sotagliflozin

La co-somministrazione di dosi multiple di rifampicina, un induttore di vari enzimi che metabolizzando l'uridina glucuronosiltransferasi (UGT) e il citocromo P450 (CYP), con una dose singola di sotagliflozin da 400 mg ha portato ad una riduzione dell'area sotto la curva (AUC_{0-inf}) e della concentrazione massima (C_{max}) di sotagliflozin, rispettivamente del 60% e del 40%. Questa riduzione nell'esposizione a sotagliflozin potrebbe ridurre l'efficacia. Se un induttore enzimatico (ad es. rifampicina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) deve essere co-somministrato con sotagliflozin, prendere in considerazione un monitoraggio frequente del livello di glucosio.

Studi di interazione condotti su volontari sani hanno indicato che metformina, metoprololo, midazolam, rosuvastatina e i contraccettivi orali non hanno alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di sotagliflozin.

Effetti di sotagliflozin su altri medicinali

Si osserva un aumento dell' AUC_{0-inf} e della C_{max} della digossina (rispettivamente del 27% e 52%) quando co-somministrata con sotagliflozin 400 mg a causa dell'inibizione della glicoproteina P (P-gp) da parte di sotagliflozin. I pazienti che assumono sotagliflozin in concomitanza con digossina devono essere monitorati in modo appropriato.

Un aumento nell'esposizione totale e nella C_{max} di rosuvastatina pari a circa 1,2 volte e 1,4 volte, rispettivamente, è stato dimostrato quando co-somministrata con sotagliflozin e non è da ritenersi clinicamente rilevante. Tuttavia, il meccanismo d'azione alla base del limitato aumento nell'esposizione non è stato del tutto chiarito in quanto sotagliflozin e M19 (sotagliflozin 3-O-glucuronide) sono caratterizzati come inibitori in vitro di BCRP e M19 anche come inibitore di OATP1B3 e OAT3. La rosuvastatina è un noto substrato di OATP, BCRP e OAT3. Non è possibile escludere che sotagliflozin possa interagire con altri substrati sensibili di OAT3, OATP e/o BCRP (es. fexofenadina, paclitaxel, bosentan, metotrexato, furosemide, benzilpenicillina), con conseguente aumento dell'esposizione potenzialmente maggiore di quanto osservato per la rosuvastatina. Bisogna valutare la necessità di un monitoraggio supplementare di sicurezza in caso di utilizzo di questi substrati.

In base ai dati in vitro, non è possibile escludere un'induzione di CYP2C9, CYP2B6 e CYP1A2. I substrati di questi enzimi devono essere monitorati per eventuali riduzioni nell'efficacia.

Studi di interazione condotti su volontari sani indicano che sotagliflozin non ha alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, metoprololo, midazolam e contraccettivi orali.

Insulina

L'insulina può aumentare il rischio di ipoglicemia. Potrebbe essere necessaria una dose minore di insulina per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia se usata in combinazione con sotagliflozin (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di sotagliflozin in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno dimostrato che sotagliflozin attraversa la placenta.

Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità e sulla gravidanza (vedere paragrafo 5.3). In uno studio su ratti in fase post-natale, corrispondente al secondo e terzo trimestre della gravidanza umana, sono state osservate variazioni renali reversibili di natura farmacologica (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, sotagliflozin non è raccomandato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Come misura precauzionale, laddove venga riscontrata una gravidanza, il trattamento con sotagliflozin deve essere interrotto.

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi all'escrezione di sotagliflozin nel latte umano.

Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di sotagliflozin nel latte.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Sotagliflozin non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di sotagliflozin sulla fertilità umana. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sotagliflozin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti del rischio di ipoglicemia poiché sotagliflozin viene usato in combinazione con l'insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza sono state infezioni micotiche ai genitali, chetoacidosi diabetica e diarrea.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante due sperimentazioni cliniche controllate con placebo, della durata di 52 settimane, descritte in precedenza. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza di insorgenza		
	Molto comune	Comune	Non comune
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Infezioni micotiche ai genitali femminili ^{*,a,†}	Infezioni micotiche ai genitali maschili ^{*,b,†} Infezioni delle vie urinarie ^{*,†}	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Chetoacidosi diabetica ^{*,†}	
<i>Patologie vascolari</i>		Deplezione di volume ^{*,c,†}	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Diarrea, flatulenza	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Aumento della minzione ^d creatinina ematica aumentata/filtrazione glomerulare ridotta [†]	
<i>Esami diagnostici</i>		Corpi chetonici ematici aumentati, lipidi sierici aumentati ^e , ematocrito aumentato ^f	

* Vedere paragrafo 4.4

† Vedere i sottoparagrafi di seguito per maggiori informazioni.

^a Raggruppamento degli eventi avversi, compresi, ma non limitati a infezione micotica vulvovaginale, infezione della vagina, vulvite, candidiasi vulvovaginale, infezione genitale, candidiasi genitale, infezione genitale micotica, vulvovaginite, infezione micotica urogenitale.

^b Raggruppamento degli eventi avversi, compresi, ma non limitati a balanopostite, infezione genitale micotica, balanite da candida, epididimite.

^c Raggruppamento degli eventi avversi, compresi disidratazione, ipovolemia, capogiro posturale, ipotensione ortostatica, ipotensione, sincope e presincope quando riportate nel contesto di deplezione di volume.

^d Raggruppamento di eventi avversi, compresi produzione di urina aumentata, polidipsia, urgenza della minzione, nicturia, pollachiuria e poliuria.

^e Le variazioni percentuali medie rispetto al basale per sotagliflozin 200 mg e 400 mg in confronto al placebo erano, rispettivamente: colesterolo HDL 3,3% e 4,2% rispetto a 0,5%; colesterolo LDL 5,0% e 6,1% rispetto a 3,3%; trigliceridi 5,7% e 5,4% rispetto a 2,7%.

^f La percentuale di pazienti che hanno soddisfatto i criteri di ematocrito >50% era maggiore nei gruppi con sotagliflozin 200 mg e 400 mg (6,7% e 8,2%) rispetto al gruppo placebo (2,7%).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Chetoacidosi diabetica

Nelle sperimentazioni cliniche di sotagliflozin controllate con placebo, ai pazienti è stato indicato di monitorare i chetoni urinari o ematici in caso di sintomi sospetti di DKA e richiedere consulenza/assistenza medica nel caso in cui il valore automisurato dei chetoni ematici fosse >0,6 mmol/l. Nei dati aggregati riferiti a un periodo di 52 settimane, l'incidenza di DKA aumentava in maniera dose-dipendente per sotagliflozin (2,9% e 3,8% per sotagliflozin 200 mg e 400 mg, rispettivamente) rispetto al placebo (0,2%). Il tasso di incidenza corretto per l'esposizione era 3,12, 4,19 e 0,21 soggetti per 100 anni-paziente rispettivamente per sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo. Quindici dei 35 casi (43%) presentavano DKA con valori di glucosio nell'intervallo glicemico di 8-14 mmol/l. Nel raggruppamento più ampio, comprendente tutti i pazienti con diabete mellito di tipo 1 negli studi di fase 2 e 3, il tasso di incidenza corretto per l'esposizione era 3,07, 5,29 e 0,76 soggetti per 100 anni-paziente, rispettivamente per sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo (vedere paragrafo 4.4).

Deplezione di volume

Sotagliflozin provoca una diuresi osmotica, che può portare a una contrazione del volume intravascolare e reazioni avverse correlate alla deplezione di volume. Reazioni avverse correlate alla deplezione di volume (es. ipovolemia, pressione arteriosa ridotta, pressione arteriosa sistolica diminuita, disidratazione, ipotensione, ipotensione ortostatica e sincope) sono state riportate dal 2,7%, 1,1% e 1,0% dei pazienti trattati rispettivamente con sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo. Sotagliflozin può aumentare il rischio di ipotensione nei pazienti a rischio di contrazione volumica (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni micotiche genitali

L'incidenza di infezioni genitali femminili (es. infezione micotica vulvovaginale, infezione della vagina, candidiasi vulvovaginale e vulvite) era maggiore nel gruppo trattato con sotagliflozin 200 mg and 400 mg (15% e 17%, rispettivamente) che nel gruppo placebo (4,7%). Nella maggior parte dei casi, gli eventi erano lievi o moderati e non è stato segnalato alcun caso grave. L'interruzione a causa di infezioni micotiche genitali si è verificata nell'1,2%, 1,1% e 0,8% dei pazienti trattati rispettivamente con sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo.

L'incidenza di infezioni genitali maschili (es. balanopostite, infezione genitale micotica) era maggiore per sotagliflozin 200 mg (3,0%), sotagliflozin 400 mg (6,3%) rispetto al placebo (1,1%). Tutti gli eventi erano di intensità lieve o moderata e non sono stati riportati casi gravi. L'interruzione a causa di infezioni micotiche genitali si è verificata nello 0%, 0,4% e 0,4% dei pazienti trattati rispettivamente con sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo.

Infezioni delle vie urinarie

La frequenza complessiva di infezioni delle vie urinarie riportate era del 7,1% e 5,5% per sotagliflozin 200 mg e sotagliflozin 400 mg rispetto al 6,1% per il placebo. L'incidenza di infezioni delle vie urinarie (IVU) riportate nei soggetti di sesso femminile era rispettivamente del 12%, 7,0% e 11% e l'incidenza di IVU nei soggetti di sesso maschile era rispettivamente del 2,3%, 4,0% e 1,8% con sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo. Tutti gli eventi di IVU erano di intensità lieve o moderata, escluso un caso severo (soggetto di sesso maschile nel gruppo trattato con sotagliflozin 400 mg). Sono stati riportati due casi gravi (2 casi di cistite) entrambi in soggetti di sesso maschile nel gruppo con sotagliflozin 400 mg.

Creatinina ematica aumentata/Filtrazione glomerulare ridotta ed eventi correlati ai reni

Sotagliflozin era associato a riduzioni nell'eGFR media alla settimana 4 (-4,0% e -4,3% per sotagliflozin 200 mg e 400 mg) rispetto al placebo (-1,3%), che sono state generalmente reversibili durante il trattamento continuo. Gli incrementi medi nei livelli di creatinina sierica dal basale alla settimana 4 erano del 4,0%, 4,3% e 1,4% rispettivamente per sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo. Alle settimane 24 e 52, la variazione rispetto al basale nei livelli di creatinina era pari o inferiore a 0,02 mg/dl sia per sotagliflozin 200 mg che per sotagliflozin 400 mg.

L'incidenza di eventi correlati ai reni era bassa e simile nei vari gruppi (1,5%, 1,5% e 1,3% rispettivamente per sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg e placebo).

Tabella 3: Variazioni rispetto al basale nei livelli di creatinina sierica e nell'eGFR nell'insieme dei due studi controllati con placebo della durata di 52 settimane

		Placebo (N = 526)	Sotagliflozin 200 mg (N = 524)	Sotagliflozin 400 mg (N = 525)
Valori medi al basale	N	526	524	525
	Creatinina (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Variazione media rispetto al basale alla settimana 4	N	511	502	505
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Variazione media rispetto al basale alla settimana 24	N	481	479	477
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Variazione media rispetto al basale alla settimana 52	N	374	392	380
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi multiple di 800 mg una volta al giorno sono state somministrate a volontari sani e sono risultate ben tollerate.

In caso di sovradosaggio, occorre avviare un'adeguata terapia di supporto se indicata in base allo stato clinico del paziente.

La rimozione di sotagliflozin mediante emodialisi non è stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati per il diabete, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), codice ATC: A10BK06

Meccanismo d'azione

Sotagliflozin è un inibitore duplice del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 1 (SGLT1) e SGLT2. L'inibizione locale di SGLT1 intestinale, il principale trasportatore per l'assorbimento del glucosio, ritarda e riduce l'assorbimento del glucosio nell'intestino tenue, determinando una riduzione e un ritardo dell'iperglicemia postprandiale. SGLT2 è responsabile, quale trasportatore principale, del riassorbimento del glucosio dal filtrato glomerulare nella circolazione. Inibendo SGLT2, sotagliflozin riduce il riassorbimento renale del glucosio filtrato e abbassa la soglia renale per il glucosio, aumentando così l'escrezione urinaria di glucosio.

Effetti farmacodinamici

Escrezione urinaria di glucosio

In uno studio dose-ranging di 12 settimane, coerentemente con l'inibizione di SGLT2, la variazione rispetto al basale corretta per il placebo a 24 ore nell'escrezione urinaria di glucosio (UGE) è aumentata di 57,7 grammi ($p < 0,001$) e 70,5 grammi ($p < 0,001$) in pazienti con diabete di tipo 1 che assumevano rispettivamente 200 mg e 400 mg di sotagliflozin, risultato coerente con l'inibizione di SGLT2.

Riduzione di glucosio post-prandiale

In uno studio dose-ranging di 12 settimane, coerentemente con l'inibizione di SGLT1, la variazione corretta per il placebo rispetto al livello basale di glucosio post-prandiale (PPG) a 2 ore misurato dopo un pasto misto standardizzato è diminuita di 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) e 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) in pazienti che assumevano rispettivamente 200 mg e 400 mg di sotagliflozin, risultato coerente con l'inibizione di SGLT1.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di sotagliflozin in pazienti con diabete di tipo 1 non adeguatamente controllati in terapia insulinica in corso sono state valutate in tre studi in doppio cieco controllati con placebo. Nell'ambito di InTandem1 (studio 1) e InTandem2 (studio 2), sotagliflozin è stato impiegato come terapia aggiuntiva al regime insulinico ottimizzato, mentre in InTandem3 (studio 3) sotagliflozin è stato impiegato come terapia aggiuntiva a qualsiasi regime insulinico preesistente in pazienti non a target per HbA1c.

Studio 1 e studio 2

Durante una terapia di base con insulina ottimizzata, l'efficacia e la sicurezza di sotagliflozin 200 mg o 400 mg una volta al giorno rispetto all'insulina in monoterapia sono state valutate in due studi in doppio cieco controllati con placebo (studi 1 e 2) condotti su 1.575 pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con insulina assunta tramite pompa o iniezioni multiple giornaliere. Entrambi gli studi prevedevano una durata di 52 settimane, con endpoint primario e secondari principali a 24 settimane. A partire da 6 settimane prima della randomizzazione, la dose di insulina è stata aggiustata (ottimizzata) per raggiungere i seguenti obiettivi glicemici: glucosio ematico a digiuno/pre-prandiale auto-monitorato (SMBG) 4,4-7,2 mmol/l e glucosio SMBG post-prandiale a 2 ore/di picco < 10 mmol/l.

I pazienti sono stati quindi mantenuti in terapia con insulina ottimizzata e randomizzati a sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg o insulina in monoterapia. Per il primo pasto al giorno 1, ai pazienti è stato indicato di ridurre del 30% il loro bolo di insulina calcolato in base ai carboidrati del pasto (o abituale). L'ottimizzazione dell'insulina si è protratta per tutta la durata dello studio.

Nello studio 1, è stato arruolato un totale di 793 pazienti. L'età media dei pazienti era di 46 anni e l'8,1% di essi aveva 65 anni o più. La durata media del diabete era 24,4 anni, il 60% dei pazienti usava una pompa insulinica e il 40% assumeva insulina mediante iniezioni giornaliere multiple. Il 48% dei pazienti era di sesso maschile, il 92% era di razza bianca e l'84% dei pazienti randomizzati ha completato lo studio. L'eGFR media era 87 ml/min/1,73 m² e il 5,7% dei pazienti aveva un'eGFR compresa tra 45 e 60 ml/min/1,73 m². Il BMI medio era di 30 kg/m² e il 23% dei pazienti aveva una pressione del sangue sistolica (SBP) ≥ 130 mmHg. Allo screening, l'HbA1C era 8,21%, 8,26% e 8,20% rispettivamente per insulina, insulina + sotagliflozin 200 mg e insulina + sotagliflozin 400 mg.

Nello studio 2, sono stati arruolati un totale di 782 pazienti. L'età media dei pazienti era di 41 anni e il 4,2% di essi aveva 65 anni o più. La durata media del diabete era 18 anni, il 26% dei pazienti usava una pompa insulinica e il 74% assumeva insulina mediante iniezioni giornaliere multiple. Nello studio il 52% dei pazienti era di sesso maschile, il 96,2% era di razza bianca e l'87% dei pazienti randomizzati ha completato lo studio. L'eGFR media era 92 ml/min/1,73 m² e il 3,3% dei pazienti aveva un'eGFR compresa tra 45 e 60 ml/min/1,73 m². Il BMI medio era di 28 kg/m² e il 32% dei pazienti aveva una SBP ≥ 130 mmHg. Allo screening, l'HbA1C era 8,42%, 8,35% e 8,38% rispettivamente per insulina, insulina + sotagliflozin 200 mg e insulina + sotagliflozin 400 mg.

Alla settimana 24, il trattamento con sotagliflozin 200 mg o 400 mg ha determinato riduzioni statisticamente significative nell'HbA1C (valore $p < 0,001$) rispetto all'insulina in monoterapia. Inoltre, il trattamento con sotagliflozin ha ridotto il peso corporeo e il glucosio plasmatico a digiuno (FPG) rispetto all'insulina in monoterapia (vedere Tabella 4).

I principali risultati per la dose di insulina e il Questionario sulla soddisfazione del trattamento per il diabete e la Scala di screening della sofferenza nel diabete sono presentati nella Tabella 4.

Tabella 4: Risultati della sperimentazione a 24 settimane con sotagliflozin in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 non adeguatamente controllato che assumono insulina (Studio 1 - Studio 2)

	Studio 1			Studio 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Basale (dopo 6 settimane di ottimizza- zione dell'insu- lina), media	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Alla settimana 24, media	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Variazione rispetto al basale, media dei minimi quadrati (MQ)	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Differenza rispetto all'insulina in mono- terapia, media MQ [IC al 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% alla settimana 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Peso corporeo (kg)						
Basale, media	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Variazione rispetto al basale, media MQ	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Differenza rispetto all'insulina in mono- terapia, media MQ [IC al 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]
Dose dell'insulina di bolo (unità/die)						
Basale, media	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89

	Studio 1			Studio 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
Variazione % rispetto al basale, media MQ	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Differenza % rispetto all'insulina in mono- terapia, media corretta [IC al 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]
Questionario sulla soddisfazione del trattamento per il diabete						
Basale, media	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Differenza rispetto al placebo, media MQ [IC al 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]
Scala di screening della sofferenza nel diabete						
Punteggio al basale, media	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Differenza rispetto al placebo, media MQ [IC al 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]
Dose di insulina basale (unità/die)						
Basale, media	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Variazione % rispetto al basale, media MQ	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Differenza % rispetto all'insulina in mono- terapia, media MQ [IC al 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: tutti i pazienti randomizzati e trattati Medie MQ post-basale, differenze della media MQ, IC al 95% e valori p per ciascun singolo studio sono stati ottenuti dalla contabilizzazione dei dati mancanti *p<0,001 † p 0,12 ‡ p = 0,034</p>						

Non sono state riscontrate differenze nella riduzione di HbA1C tra i sottogruppi, compresi quelli per età, sesso, razza, regione geografica, BMI al basale, età alla diagnosi, HbA1C al basale, eGFR, durata della malattia e metodo di somministrazione dell'insulina.

Negli studi 1 e 2 combinati, i tassi di completamento dei pazienti a 24 settimane erano 89,5% nei pazienti che assumevano insulina in monoterapia, e 91,4% e 90,7% rispettivamente nei pazienti che assumevano 200 mg e 400 mg di sotagliflozin. I tassi di completamento a 52 settimane erano 84,2%, 86,6% e 85,3%, rispettivamente.

Efficacia nell'arco di un periodo di 52 settimane

Alla fine delle 24 settimane, la riduzione nell'HbA1c era rispettivamente dello -0,36% e -0,38% e a 52 settimane era rispettivamente dello -0,23% e -0,32% con sotagliflozin 200 mg e 400 mg. La percentuale di pazienti con A1C <7,0% a 24 settimane era del 19,0% per il placebo, 35,1% per sotagliflozin 200 mg, 40,4% per sotagliflozin 400 mg e a 52 settimane era del 18,3%, 28,6% e 31,6% rispettivamente per il placebo, sotagliflozin 200 mg e 400 mg.

Alla fine delle 52 settimane, sono state confermate la riduzione del peso corporeo, della dose media giornaliera del bolo di insulina e dell'FPG rispetto all'insulina in monoterapia.

Sottostudio CGM: PPG a 2 ore e tempo nell'intervallo

Dallo studio 1 e studio 2, 278 pazienti hanno partecipato a un sottostudio in cieco sul monitoraggio continuo del glucosio (CGM) (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Risultati del sottostudio CGM alla settimana 24 (dati raggruppati, studio 1 e studio 2)

Caratteristica	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Tempo percentuale nell'intervallo 3,9-10,0 mmol/l			
Basale (dopo 6 settimane di ottimizzazione dell'insulina), media MQ	52,30	52,19	50,66
Variazione rispetto al basale, media MQ	-1,26	4,09	10,45
Differenza rispetto all'insulina in monoterapia, media MQ % (valore p)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
Glucosio post-prandiale a 2 ore dopo un pasto misto standardizzato, mmol/l			
Basale (dopo 6 settimane di ottimizzazione dell'insulina), media	12,76	11,75	11,64
Variazione rispetto al basale, media MQ	-0,44	-2,37	-2,71
Differenza rispetto all'insulina in monoterapia, media MQ (valore p)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* 5,35% di tempo in più nell'intervallo, corrispondente a 1,3 ore			
† 11,71% di tempo in più nell'intervallo, corrispondente a 2,8 ore			

Studio 3

InTandem 3 (studio 3) era uno studio della durata di 24 settimane condotto durante una terapia di base di un regime insulinico preesistente in pazienti affetti da diabete di tipo 1 con HbA1C da ≥7,0% a ≤11,0% volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di sotagliflozin 400 mg una volta al giorno rispetto all'insulina in monoterapia.

Per il primo pasto al giorno 1, ai pazienti è stato indicato di ridurre del 30% il loro bolo di insulina calcolato in base ai carboidrati del pasto (o abituale).

L'età media dei pazienti era di 43 anni e il 7,2% di essi aveva 65 anni o più. La durata media del diabete era 20 anni, il 39% dei pazienti usava una pompa insulinica e il 61% era in terapia insulinica senza l'uso di pompe.

Nello studio il 50% dei pazienti era di sesso maschile, il 88 % era di razza bianca e l'87% dei pazienti randomizzati ha completato lo studio.

L'eGFR media era 92 ml/min/1,73 m² e il 5% dei pazienti aveva un'eGFR compresa tra 45 e 60 ml/min/1,73 m². Il BMI medio era di 28 kg/m² e il 29% dei pazienti aveva una SBP ≥130 mmHg.

Alla settimana 24, il trattamento con sotagliflozin 400 mg prima del primo pasto della giornata ha determinato un aumento statisticamente significativo del numero di pazienti che ottenevano l'endpoint primario di beneficio netto (percentuale di pazienti con HbA1c <7,0% alla settimana 24 e nessun episodio né di ipoglicemia severa né di DKA dalla randomizzazione alla settimana 24) rispetto all'insulina in monoterapia (28,6% vs 15,2%) (valore p <0,001), con riduzioni medie statisticamente significative dell'HbA1c (valore p <0,001).

Il trattamento con sotagliflozin ha determinato anche una riduzione del peso corporeo e della dose del bolo di insulina rispetto al trattamento con insulina in monoterapia (vedere la Tabella 6). Il trattamento con sotagliflozin ha determinato anche una riduzione del peso corporeo e della pressione sistolica (in pazienti con pressione arteriosa sistolica [SBP] al basale ≥ 130 mmHg) rispetto al trattamento con insulina in monoterapia (vedere la Tabella 6). I principali risultati relativi alla dose di insulina sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6: Risultati di efficacia di uno studio di 24 settimane controllato con placebo su sotagliflozin in aggiunta alla terapia insulinica in pazienti non a target perHbA1C (Studio 3):

Caratteristica	Insulina	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Basale, media MQ	8,21	8,26
Variazione rispetto al basale, media	-0,33	-0,79
Differenza rispetto all'insulina in monoterapia, media MQ [IC al 95%]	N/A	-0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c <7,0% alla settimana 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Peso corporeo (kg)		
Basale, media	81,55	82,40
Variazione rispetto al basale, media MQ	0,77	-2,21
Differenza rispetto all'insulina in monoterapia, media MQ [IC al 95%]	N/A	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Bolo di insulina		
Basale, media in unità	28,72	27,34
Variazione % rispetto al basale, media MQ	6,62	-5,71
Differenza % rispetto all'insulina in monoterapia, media MQ	N/A	-12,32†
Insulina basale		
Basale, media in unità/die	29,63	29,54
Variazione % rispetto al basale, media MQ	6,76	-3,11
Differenza % rispetto all'insulina in monoterapia, media MQ	N/A	-9,88†
Pressione arteriosa sistolica nei pazienti con SBP al basale ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Basale, media in mmHg	139,9	140,5
Variazione rispetto al basale, media MQ	-5,7	-9,2
Differenza rispetto all'insulina in monoterapia, media corretta [IC al 95%]	N/A	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*La pressione arteriosa sistolica è stata valutata alla settimana 16		
† p<0,001		
‡ p = 0,002		

Ipoglicemia

L'incidenza di ipoglicemia grave e i tassi di ipoglicemia documentata (generale e notturna) erano più bassi in terapia con sotagliflozin rispetto all'insulina in monoterapia negli studi di 52 settimane, come illustrato nella Tabella 7.

Tabella 7: Incidenza di ipoglicemia severa e tassi di eventi ipoglicemici (generali e notturni) documentati nei due studi clinici aggregati di 52 settimane controllati con placebo

	Insulina (N = 526)	Insulina + sotagliflozin 200 mg (N = 524)	Insulina + sotagliflozin 400 mg (N = 525)
Incidenza di ipoglicemia grave (%)*	7,4	5,7	4,4
Riduzione del rischio di ipoglicemia severa rispetto a insulina in monoterapia	-	24 ^a	41 ^b
Tasso di ipoglicemia documentata [†] (eventi per anno-paziente) per le soglie di $\leq 3,1$ o $\leq 3,9$ mmol/l	$\leq 3,1$ mmol/l: 19,0 $\leq 3,9$ mmol/l: 95,6	$\leq 3,1$ mmol/l: 14,9 $\leq 3,9$ mmol/l: 81,3	$\leq 3,1$ mmol/l: 15,0 $\leq 3,9$ mmol/l: 83,7
Riduzione del rischio di ipoglicemia documentata, rispetto a insulina in monoterapia per una soglia di $\leq 3,1$ mmol/l (%)		21 ^c	18 ^c
Tasso di ipoglicemia notturna [‡] documentata [†] (eventi per anno-paziente) per le soglie di $\leq 3,1$ o $\leq 3,9$ mmol/l	$\leq 3,1$ mmol/l: 2,7 $\leq 3,9$ mmol/l: 12,2	$\leq 3,1$ mmol/l: 2,3 $\leq 3,9$ mmol/l: 11,0	$\leq 3,1$ mmol/l: 2,3 $\leq 3,9$ mmol/l: 11,1
* Definito come un evento compatibile con ipoglicemia in cui il paziente necessita dell'aiuto di un'altra persona per riprendersi, presenta una perdita di coscienza o una crisi epilettica (indipendentemente dall'ottenimento della documentazione biochimica di un valore basso di glucosio). Tutti i casi di ipoglicemia severa presentati sono stati giudicati positivamente. [†] Definita come un valore SMBG documentato o un valore di glucosio ematico di laboratorio al di sotto o pari alla soglia di 3,1 o 3,9 mmol/l. [‡] Definito come un evento verificatosi tra le 00:00 e le 05:59. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01			

Nello studio 3, le incidenze di ipoglicemia grave a 24 settimane erano 2,4% e 3,0% rispettivamente con placebo e sotagliflozin 400 mg e la riduzione del tasso di eventi ipoglicemici a 24 settimane (glucosio ematico $\leq 3,1$ mmol/l) per sotagliflozin 400 mg era del 22% (p<0,001) rispetto all'insulina in monoterapia.

Pazienti con compromissione renale

Nei 3 studi clinici randomizzati di fase 3 in pazienti con diabete di tipo 1, i pazienti con eGFR <45 ml/min/1,73 m² sono stati esclusi, 79 pazienti esposti a sotagliflozin presentavano un'eGFR <60 ml/min/1,73 m² e 841 pazienti presentavano un'eGFR da ≥ 60 a ≤ 90 ml/min/1,73 m². La riduzione dell'HbA1C osservata nei pazienti con eGFR da ≥ 60 a <90 ml/min/1,73 m² era comparabile alla riduzione dell'HbA1c osservata nei pazienti con eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Nei pazienti con eGFR <60 ml/min/1,73 m² è stata osservata una riduzione numerica di HbA1C. In generale, non sono state riscontrate differenze in termini di sicurezza tra il trattamento con sotagliflozin e l'insulina in monoterapia nei soggetti con eGFR compresa tra 45 e 60 ml/min/1,73 m².

Glucosio plasmatico a digiuno (FPG)

In un'analisi aggregata pre-specificata degli studi 1 e 2, il trattamento con sotagliflozin in aggiunta all'insulina ha determinato variazioni della media dei MQ rispetto al basale in termini di FPG pari a -0,56 mmol/l per sotagliflozin 200 mg e -0,87 mmol/l per sotagliflozin 400 mg rispetto all'insulina in monoterapia (0,32 mmol/l) alla settimana 24.

Nello studio 3 è stata osservata una riduzione significativa in termini di FPG pari a 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) con sotagliflozin 400 mg a 24 settimane rispetto all'insulina in monoterapia.

Pressione arteriosa

In un'analisi aggregata pre-specificata degli studi 1 e 2, il trattamento con sotagliflozin in aggiunta all'insulina ha determinato una riduzione della SBP (-0,6 mmHg per placebo, -2,6 mmHg per sotagliflozin 200 mg e -4,1 mmHg per sotagliflozin 400 mg) alla settimana 12. L'analisi aggregata della variazione nella SBP nei pazienti con SBP al basale ≥ 130 mmHg ha mostrato una maggiore riduzione della SBP alla settimana 12 (-5,4 mmHg per placebo, -9,0 mmHg per sotagliflozin 200 mg e -10,7 mmHg per sotagliflozin 400 mg).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zynquista in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di sotagliflozin è stata caratterizzata in soggetti sani e pazienti diabetici. Non sono emerse differenze clinicamente rilevanti tra le due popolazioni.

Assorbimento

Il T_{max} mediano variava da 1,25 a 3 ore, per la somministrazione di una dose singola compresa tra 400 e 2.000 mg. In seguito alla somministrazione di dosi multiple (dosi da 400 e 800 mg), i valori del T_{max} mediano variavano da 2,5 a 4 ore.

La frazione di farmaco assorbito in seguito alla somministrazione di una dose singola di [^{14}C]-sotagliflozin è stata stimata pari ad almeno il 71%, in base alla percentuale rilevata della dose di radioattività nelle urine e per i metaboliti di sotagliflozin nelle feci.

Quando le compresse di sotagliflozin sono state somministrate con una colazione a elevato contenuto di calorie, l'esposizione plasmatica a sotagliflozin misurata mediante C_{max} e AUC_{0-inf} era rispettivamente circa 2,5 e 1,5 volte maggiore rispetto alle condizioni di digiuno.

Distribuzione

Sia sotagliflozin sia il suo principale metabolita umano 3-O-glucuronide (M19) hanno mostrato un forte legame con le proteine plasmatiche umane in vitro (frazione non legata pari a circa il 2%), indipendentemente dalle concentrazioni di sotagliflozin e M19. Negli studi clinici, il forte legame proteico è stato confermato e non è stato influenzato da una ridotta funzionalità renale o epatica.

Il volume apparente di distribuzione di sotagliflozin in seguito alla somministrazione di una dose singola orale di 400 mg di [^{14}C]-sotagliflozin è apparso molto elevato, con un valore medio di 9.392 l.

Biotrasformazione

In soggetti sani, in seguito alla somministrazione di una dose singola di 400 mg di [^{14}C]-sotagliflozin, si è osservato che sotagliflozin è stato ampiamente metabolizzato, prevalentemente a M19 dove rappresentava il 94% della radioattività nel plasma.

La via primaria del metabolismo di sotagliflozin nell'uomo è la glucuronidazione da parte delle uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasi principalmente da parte di UGT1A9 e, in misura molto minore, da UGT1A1 e UGT2B7 nonché dall'ossidazione da parte del CYP3A4. In seguito all'incubazione di sotagliflozin con UGT1A9, M19 è stato il principale coniugato osservato. Non sono stati identificati acil glucuronidi di sotagliflozin.

In studi in vitro, sotagliflozin non ha causato l'inibizione dei citocromi CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4, né l'induzione di CYP 1A2, 2B6 o 3A4.

Sotagliflozin e M19 non hanno un potenziale significativo di inibire OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 e OATP1B3.

M19 è sia un induttore che un inibitore del citocromo CYP3A4 ed un inibitore del CYP2D6.

In vitro, sotagliflozin ha mostrato effetti inibitori sulla P-gp e sulla proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP). M19 ha dimostrato effetti inibitori contro OATP1B1/B3 e MRP2 *in vitro*.

Eliminazione/ escrezione

In seguito alla somministrazione di una dose singola da 400 mg di [¹⁴C]-sotagliflozin, è stata osservata l'escrezione del 57% e 37% della radioattività rispettivamente nelle urine e nelle feci, . Tali risultati indicano che la principale via di eliminazione di metaboliti del farmaco è stata quella renale.

Il principale metabolita rilevato nelle urine era M19, corrispondente a una media del 33% della dose radioattiva somministrata. [¹⁴C]-sotagliflozin inalterato è risultato il picco radioattivo predominante rilevato negli estratti fecali, corrispondente a una media del 23% della dose radioattiva totale somministrata. Nei volontari sani, la clearance media totale apparente (CL/F) di sotagliflozin variava da 261 a 374 l/h. La CL/F stimata utilizzando un'analisi PK di popolazione, che valutava per lo più pazienti con DMT1, era di 239 l/h. Il T_{1/2} terminale medio variava da 21 a 35 ore per sotagliflozin e da 19 a 26 ore per M19.

Linearità/Non linearità

La PK di sotagliflozin è apparsa proporzionale alla dose, nell'intervallo di dosaggio terapeutico compreso tra 200 mg e 400 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'esposizione di sotagliflozin è stata valutata in uno studio dedicato in soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CL_{cr}]: da 60 a <90 ml/min) e moderata (CL_{cr}: da 30 a <60 ml/min) e con funzionalità renale nella norma. Nei soggetti con compromissione renale, l'esposizione a sotagliflozin dopo una dose singola di 400 mg era circa 1,7 volte più alta nei soggetti con compromissione renale lieve e fino a 2,7 volte più alta nei soggetti con compromissione renale moderata rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma.

La clearance apparente di sotagliflozin si riduce al diminuire della funzionalità renale. Un modello di PK di popolazione che integra dati ottenuti da pazienti con compromissione renale e soggetti sani, ha stimato per soggetti con malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) allo stadio II (eGFR ≥60 e <90 ml/min/1,73 m²) e CKD allo stadio IIIa (eGFR ≥45 e <60 ml/min/1,73 m²), che le esposizioni di sotagliflozin erano 1,5 volte più alte rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. Per i soggetti con CKD allo stadio IIIb (eGFR ≥30 e <45 ml/min/1,73 m²) e CKD allo stadio IV (eGFR ≥15 e <30 ml/min/1,73 m²), le esposizioni di sotagliflozin erano 1,95 e 2,25 volte più alte che nei soggetti con funzionalità renale nella norma.

Compromissione epatica

In uno studio in soggetti con funzionalità epatica ridotta, l'AUC di sotagliflozin non era aumentata nei soggetti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A), ma aumentava di circa 3 volte nei soggetti

con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e circa 6 volte nei soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C).

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve.

Anziani

In base a un'analisi di PK di popolazione, l'età non esercita alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di sotagliflozin.

Peso corporeo

In base a un'analisi di PK di popolazione, è emerso che l'esposizione di sotagliflozin diminuisce all'aumentare del peso corporeo. Di conseguenza, i pazienti con peso basso possono manifestare un'esposizione leggermente aumentata e i pazienti con peso elevato un'esposizione leggermente diminuita. Tuttavia, le differenze nell'esposizione non sono state considerate clinicamente significative e, pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose in base al peso.

Genere e razza

In base a un'analisi di PK di popolazione, il genere e la razza non esercitano alcun effetto clinicamente significativo sulla PK di sotagliflozin.

Pazienti pediatrici

Non ci sono dati disponibili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di carcinogenicità nei ratti, è stato osservato un aumento statisticamente significativo del carcinoma follicolare della tiroide nei maschi, alla dose massima valutata di 75 mg/kg/die, corrispondente a circa 14 volte la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD). In uno studio a dosi ripetute per valutare i potenziali meccanismi responsabili della maggiore incidenza del carcinoma della tiroide osservata nello studio di carcinogenicità sui ratti, è stato concluso che tale aumento era associato a un incremento dell'ormone tireostimolante (TSH) correlato a sotagliflozin. Nei ratti, il TSH è stato considerato il cancerogeno primario, mentre sotagliflozin il cancerogeno secondario. Queste variazioni non sono state considerate rilevanti per l'uomo, poiché il TSH non è cancerogeno nell'uomo.

Sotagliflozin non è risultato mutagenico o clastogenico.

In uno studio sulla fertilità nei ratti, sotagliflozin non ha avuto effetti su capacità riproduttiva, fertilità e vitalità embrio-fetale.

In uno studio tossicologico su ratti giovani, sono state osservate alterazioni a livello renale quando sotagliflozin è stato somministrato in un periodo di sviluppo renale corrispondente alla fine del secondo trimestre e al terzo trimestre della gravidanza umana. L'esposizione era circa 5 volte (nei maschi) e 11 volte (nelle femmine) superiore rispetto all'esposizione clinica alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) e ha causato una dilatazione reversibile dei tubuli renali.

In studi sullo sviluppo embrio-fetale su ratti e conigli, sotagliflozin è stato somministrato per via orale a dosi fino a 350 mg/kg nei ratti e 200 mg/kg nei conigli. Nello studio sui ratti, sono stati osservati mortalità embrionale ed effetti sulla crescita del feto insieme ad anomalie cardiovascolari e scheletriche, a un multiplo di esposizione di 158 volte superiore rispetto all'esposizione umana a 400 mg/die. Gli eventi avversi sullo sviluppo embrio-fetale alla dose di 350 mg/kg/die erano associati a tossicità materna (perdita di peso corporeo/riduzione dell'aumento di peso e riduzione del cibo assunto dal 6° all'8° giorno di gestazione [GD]). Nei ratti, l'esposizione al livello senza effetti avversi osservabili era 40 volte superiore rispetto all'esposizione alla MRHD. Non è stata osservata nei conigli alcuna forma di tossicità nello sviluppo a dosi fino a 200 mg/kg/die, ossia fino a 9 volte superiori rispetto all'esposizione umana alla MRHD.

In uno studio sullo sviluppo pre/post-natale nei ratti, non sono stati osservati effetti avversi associati a sotagliflozin nelle femmine in fase di gravidanza e allattamento, né sullo sviluppo della prole. In uno studio di valutazione dei potenziali effetti di sotagliflozin sullo sviluppo di ratti giovani, non è stata osservata tossicità associata a sotagliflozin in seguito alla somministrazione orale di dosi fino a 18 e 31 volte la MRHD (400 mg/die) rispettivamente per animali di sesso maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)
Sodio croscaramelloso
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Talco

Film di rivestimento

Alcol polivinilico
Macrogol
Biossido di titanio (E171)
Talco
Indigo carminio lacca di alluminio (E132).

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister opachi in PVC/PCTFE/alluminio.

Confezioni da 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 compresse rivestite con film e un multipack da 200 compresse rivestite con film (2 confezioni da 100 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zynquista 200 mg compresse rivestite con film:

EU/1/19/1363/001 10 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/002 20 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/003 30 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/004 60 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/005 90 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/006 100 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/007 180 compresse rivestite con film

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) compresse rivestite con film (confezione multipla)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F – 33565 Carbon Blanc Cedex
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presenti nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Ulteriori attività di minimizzazione del rischio

Il titolare AIC prima del lancio di Zynquista (sotaglifozin), in aggiunta alla terapia insulinica per migliorare il controllo glicemico in adulti con diabete mellito di tipo 1 con indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) ≥ 27 kg/m² che non hanno raggiunto un controllo glicemico adeguato nonostante una terapia insulinica ottimale, in ogni Stato Membro, deve concordare, con l'Autorità Competente Nazionale, il contenuto e il formato del programma educativo per sotagliflozin, incluso la comunicazione ai media, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma. I materiali

educazionali sono volti a fornire indicazioni su come gestire il rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) in pazienti con diabete di tipo 1.

Il titolare AIC si deve adoperare affinché, in ogni Stato Membro in cui sotagliflozin è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e pazienti/chi li assiste e quindi a coloro che potrebbero prescrivere, somministrare o utilizzare il prodotto abbiano accesso a:

- una guida per gli operatori sanitari, inclusa una checklist per il prescrittore,
- una guida per il paziente/chi li assiste,
- scheda di allerta per il paziente.

La guida per gli operatori sanitari, inclusa la checklist per il prescrittore deve contenere i seguenti elementi chiave:

- sotagliflozin non sostituisce l'insulina (e non altera la sensibilità all'insulina).
- Il rischio di DKA aumenta con il trattamento con sotagliflozin.
- Se trattati con sotagliflozin, i livelli di glucosio non rifletteranno adeguatamente il fabbisogno di insulina e la DKA può verificarsi in pazienti trattati con sotagliflozin anche se i livelli di glucosio nel sangue sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl). Pertanto, il monitoraggio del glucosio deve essere completato con il monitoraggio dei chetoni.
- I pazienti con DKA euglicemica possono aver bisogno di glucosio in aggiunta allo standard di cura per DKA e il trattamento con sotagliflozin deve essere interrotto se si verifica DKA.
- Indicazioni al medico per valutare se il paziente è idoneo per la prescrizione di sotagliflozin, ad esempio criteri di selezione del paziente inclusi aderenza al trattamento insulinico e soglie di insulina, beta idrossibutirrato (BHB) del paziente <0.6 mmol/L o chetoni urinari $<1+$, BMI ≥ 27 kg/m², assenza di fattori di rischio per DKA.
- Indicazioni al medico per valutare se il paziente è preparato e pronto a eseguire test dell'automonitoraggio dei chetoni prima e durante la terapia.
- Riepilogo delle raccomandazioni per i pazienti, in particolare per quanto riguarda la misurazione dei chetoni nel sangue e il comportamento in caso di malattie intercorrenti.
- Per utilizzatori di pompa: limitare la prescrizione di sotagliflozin ai pazienti con esperienza nell'uso della pompa, strategie comuni di risoluzione dei problemi quando si verificano interruzioni della somministrazione di insulina tramite pompa a seguito di guasto della pompa.
- Consigliare il paziente e valutare la sua aderenza al monitoraggio dei chetoni mentre stabilisce il suo livello basale di chetoni da 1 a 2 settimane prima dell'inizio del trattamento e assicurarsi che il paziente:
 - Abbia ricevuto istruzione/formazione sui test chetonici e sull'interpretazione/azione sui risultati dei test.
 - Sia disposto/in grado di eseguire test dei chetoni come prescritto.
 - Sia adeguatamente informato relativamente al comportamento in caso di malattie intercorrenti
- Assicurarsi che il paziente segua una terapia insulinica ottimale prima di iniziare il trattamento con sotagliflozin.
- Il trattamento con sotagliflozin deve essere temporaneamente sospeso prima di procedure chirurgiche o in caso di ospedalizzazione per malattia acuta grave.
- Se l'aggiunta di sotagliflozin porta ad una marcata riduzione del fabbisogno insulinico, si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con sotagliflozin per evitare un alto rischio di DKA.

La guida per il paziente/chi li assiste deve contenere i seguenti elementi chiave:

- sotagliflozin non sostituisce l'insulina
- DKA può verificarsi in pazienti trattati con sotagliflozin anche se i livelli di glucosio nel sangue sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl), cioè una spiegazione del concetto di DKA euglicemica

- Segni/sintomi della DKA - se la DKA non è adeguatamente gestita può essere grave e fatale.
- Come misurare i chetoni, come interpretare i risultati e cosa fare in caso di iperchetonemia/DKA (contattare immediatamente il medico se BHB > 0,6 mmol/L con sintomi o se BHB >1,5 mmol/L con o senza sintomi).
- La riduzione della dose di insulina durante il trattamento deve essere eseguita solo quando è necessario per prevenire l'ipoglicemia e deve essere eseguita con cautela per evitare chetosi e DKA.
- Non iniziare una dieta ipocalorica o limitare l'assunzione di carboidrati durante il trattamento con sotagliflozin.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- La scheda di allerta per il paziente deve essere presentata a qualsiasi operatore sanitario consultato.
- DKA può verificarsi in pazienti trattati con sotagliflozin anche se i livelli di glucosio nel sangue sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Segni/ sintomi di DKA.
- I pazienti con DKA euglicemica dovrebbero ricevere glucosio, insulina e fluidi per DKA, il trattamento con sotagliflozin deve essere sospeso
- Sotagliflozin deve essere temporaneamente sospeso prima di procedure chirurgiche o di ospedalizzazione per gravi malattie acute.
- Dettagli di contatto del "prescrittore" di sotagliflozin e del "Nome del paziente".

Obbligo di effettuare misure post-autorizzative

Il MAH deve completare, nell'intervallo di tempo stabilito, le misure indicate di seguito:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di stimare l'incidenza della DKA nei pazienti con DMT1 trattati con sotagliflozin per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio implementate in Europa, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio di coorte osservazionale utilizzando fonti di dati esistenti nei paesi europei dove verrà lanciato sotagliflozin per il DMT1.	31/12/2024

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA (con blue box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynquista, compresse rivestite con film da 200 mg
sotagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di sotagliflozin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
10 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – Confezione multipla (con Blue Box)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynquista, compresse rivestite con film da 200 mg
sotagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di sotagliflozin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 200 (2 confezioni da 100) di compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1363/008 200 compresse rivestite con film (2 confezioni da 100)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA senza Blue Box****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zynquista, compresse rivestite con film da 200 mg
sotagliflozin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 200 mg di sotagliflozin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

100 compresse rivestite con film
Componente di una confezione multipla; non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 confezioni da 100 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynquista, compresse da 200 mg
sotagliflozin

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guidehouse Germany GmbH

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Scheda di Allerta per il paziente

Scheda di Allerta per il paziente

Questa scheda contiene importanti informazioni di sicurezza sulla chetoacidosi diabetica (DKA).

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato: [Da adattare a seconda del Paese (includere numero telefonico...)]

Informazioni per il paziente:

Porti questa scheda sempre con sé e la mostri a qualsiasi operatore sanitario al quale si rivolge, allo scopo di informarlo del suo attuale trattamento con ZYNQUISTA.

Per maggiori informazioni su quanto discusso con il medico in merito all'assunzione di Zynquista e ai rischi di DKA la invitiamo a consultare la Guida per il paziente/chi li assiste. Per informazioni complete e istruzioni per l'uso leggere il foglio illustrativo di Zynquista.

Informazioni per gli operatori sanitari:

Questo paziente sta usando ZYNQUISTA per il trattamento del diabete mellito di tipo 1 (DMT1). Questo trattamento è indicato in aggiunta alla terapia insulinica per migliorare il controllo glicemico in adulti con DMT1 con un BMI ≥ 27 kg/m² che non hanno ottenuto un controllo glicemico adeguato nonostante una terapia insulinica ottimale.

- ZYNQUISTA aumenta il rischio di DKA. La DKA può insorgere in pazienti trattati con Zynquista anche se i livelli ematici di glucosio sono inferiori a 14 mmol/l (250 mg/dl). Questa presentazione atipica della DKA può ritardare la diagnosi e il trattamento.
- Nei pazienti che assumono ZYNQUISTA il glucosio non è un marcatore affidabile della DKA e deve essere integrato dal monitoraggio dei chetoni.
- I segni e sintomi di DKA includono:
 - nausea, vomito o dolore addominale
 - anoressia
 - sete eccessiva
 - stanchezza o sonnolenza insolite
 - difficoltà di respirazione
 - confusione
- Sospendere immediatamente la terapia con Zynquista se il livello di BHB del paziente è $>0,6$ mmol/l (chetoni urinari 1+) con sintomi o se BHB $>1,5$ mmol/l (chetoni urinari 2+) con o senza sintomi.
- I pazienti con DKA euglicemica devono ricevere glucosio, insulina e liquidi per la gestione della DKA; la terapia con sotagliflozin deve essere interrotta.
- L'assunzione di ZYNQUISTA deve essere sospesa temporaneamente prima di interventi chirurgici o di ricoveri per patologie acute gravi.

Nome del paziente:-----

Data della prima prescrizione di ZYNQUISTA:-----

Nome del centro:-----

Medico curante:-----

Numero telefonico del medico curante:-----

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zynquista, compresse rivestite con film da 200 mg sotagliflozin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zynquista e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zynquista
3. Come prendere Zynquista
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zynquista
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zynquista e a cosa serve

Zynquista contiene il principio attivo sotagliflozin, un medicinale che abbassa i livelli di glucosio ematico (zucchero nel sangue). Sotagliflozin agisce rallentando e riducendo l'assorbimento di glucosio dal cibo e aumentando la quantità di glucosio che viene espulsa nelle urine. Insieme, queste azioni aiutano a ridurre la maggiore quantità di glucosio nel sangue che si verifica nei pazienti con diabete.

Zynquista è usato in aggiunta al trattamento con insulina negli adulti con diabete di tipo 1 con un indice di massa corporea (BMI) superiore o uguale a 27. Il BMI è una misura del peso corporeo in relazione all'altezza. Il diabete di tipo 1 è una malattia in cui il sistema immunitario dell'organismo distrugge le cellule che producono insulina nel pancreas e l'organismo non produce affatto o produce una quantità insufficiente di insulina, l'ormone che normalmente controlla il livello di zucchero nel sangue.

È importante che continui a seguire i consigli del medico, del farmacista o dell'infermiere sul tipo di dieta e attività fisica e sul trattamento con insulina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zynquista

Non prenda Zynquista

- se è allergico a sotagliflozin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

La chetoacidosi diabetica (diabetic ketoacidosis, DKA) è un disturbo potenzialmente letale, che può comparire nei pazienti affetti da diabete a causa dell'aumento dei livelli di "corpi chetonici" nelle urine o nel sangue, riscontrabili nelle analisi di laboratorio. Se sviluppa i sintomi, contatti il medico o

si rechi immediatamente all'ospedale più vicino.

Il rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica può aumentare in caso di digiuno prolungato, consumo eccessivo di alcool, abuso di sostanze stupefacenti, disidratazione, riduzione improvvisa della dose di insulina o maggiore necessità di insulina a causa di interventi chirurgici importanti, malattie gravi o infezioni. Vedere anche paragrafo 4.

In aggiunta a questo foglio illustrativo, nella confezione è inclusa una scheda di allerta per il paziente contenente importanti informazioni sulla sicurezza cui deve attenersi prima e durante il trattamento con Zynquista. Il medico organizzerà un incontro formativo dedicato per discutere il rischio di DKA, come riconoscere i fattori di rischio, i segni o i sintomi di DKA, come e quando monitorare i livelli di chetoni e quali azioni intraprendere se i livelli di chetoni sono elevati.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Zynquista e durante il trattamento:

- se presenta i seguenti sintomi, che possono essere segni di una patologia grave, la chetoacidosi diabetica (**vedere anche paragrafo 4**):
 - nausea, vomito o dolore addominale
 - sete eccessiva
 - costante sensazione di stanchezza
 - livelli elevati di chetoni nelle analisi delle urine o di betaidrossibutirrato (beta-hydroxybutyrate, BHB) negli esami del sangue
 - respirazione difficoltosa/rapida, respiro profondo
 - odore fruttato nel respiro
 - difficoltà a concentrarsi o confusione
 - rapido calo ponderale
- se soffre di una malattia acuta o se deve sottoporsi a un intervento chirurgico
- se non ha accesso a materiali per l'esame dei chetoni o non ha accesso immediato a un medico qualora i chetoni ematici o urinari fossero elevati
- se sta usando una bassa dose di insulina
- se sta seguendo una dieta ipocalorica, restrizione dei carboidrati o una dieta chetogenica
- se ha un'anamnesi recente o ricorrente di chetoacidosi diabetica (cioè 1 episodio negli ultimi 3 mesi o più di 1 episodio negli ultimi 6 mesi)
- se ha patologie renali
- se ha patologie epatiche
- se ha un'infezione dei reni o del tratto urinario. Il medico potrebbe chiederle di interrompere l'assunzione di Zynquista fino alla completa guarigione
- se ha sofferto in passato di infezioni fungine genitali croniche o ricorrenti (candidosi);
- se potrebbe essere a rischio di disidratazione (per esempio, se sta assumendo medicinali che aumentano la produzione di urina [diuretici] o che riducono la pressione arteriosa o se ha più di 65 anni). Si informi dei modi per prevenire la disidratazione
- se sviluppa una combinazione di sintomi quali dolore, dolorabilità, rossore o gonfiore dei genitali o dell'area tra i genitali e l'ano con febbre o una sensazione di malessere generale. Questi sintomi potrebbero essere un segno di un'infezione rara ma grave o persino potenzialmente fatale, chiamata fascite necrotizzante del perineo o gangrena di Fournier, che distrugge il tessuto sotto la pelle. La gangrena di Fournier deve essere trattata immediatamente.

Cura dei piedi

Per tutti i pazienti diabetici è importante controllare regolarmente i piedi e continuare a seguire i consigli del personale medico o infermieristico sulla cura dei piedi.

Glucosio nelle urine

A causa del meccanismo d'azione di Zynquista durante l'assunzione di questo medicinale il test per la presenza di glucosio nelle urine sarà positivo.

Bambini e adolescenti

Zynquista non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, poiché non è stato studiato in questi pazienti.

Altri medicinali e Zynquista

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- digossina o digitossina (medicinali usati per problemi cardiaci). Potrebbe essere necessario controllare il livello di digossina o digitossina nel sangue se questi medicinali sono assunti con Zynquista.
- fenitoina o fenobarbital (medicinali usati per controllare le crisi epilettiche)
- ritonavir (medicinale usato per trattare l'infezione da HIV)
- rifampicina (un antibiotico usato per trattare la tubercolosi e alcune altre infezioni).

Poiché sotagliflozin viene assunto insieme all'insulina, durante il trattamento può comparire ipoglicemia.

Il medico potrebbe ridurre la dose di insulina.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Consulti il medico riguardo al metodo migliore per controllare il glucosio nel sangue durante la gravidanza. Zynquista non deve essere usato durante gli ultimi sei mesi di gravidanza.

Se ha intenzione di allattare o se sta allattando con latte materno, consulti il medico prima di assumere questo medicinale. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Non deve assumere questo medicinale se sta allattando con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zynquista non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, Zynquista viene assunto insieme all'insulina, che può ridurre i livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia) provocando sintomi come tremolio, sudorazione e alterazioni della vista e ciò può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non guidi veicoli e non usi attrezzi o macchinari se è in preda a capogiri durante il trattamento per il diabete.

3. Come prendere Zynquista

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista o l'infermiere.

Quanto medicinale prendere

La dose raccomandata di Zynquista è una compressa da 200 mg una volta al giorno prima del primo pasto della giornata. Il medico può decidere di aumentare la dose a 400 mg una volta al giorno.

Il medico prescriverà la dose giusta per ciascun paziente. Non cambi la dose senza che glielo abbia detto il medico.

Assunzione del medicinale

- Zynquista deve essere preso una volta al giorno per via orale.
- La compressa deve essere assunta prima del primo pasto della giornata.
- Segua le istruzioni del medico sulla dose di insulina durante l'assunzione di Zynquista.

Il medico prescriverà Zynquista in associazione al trattamento con insulina per ridurre la quantità di zuccheri nel sangue. Per ottenere i migliori risultati per la salute, segua le istruzioni del medico per l'assunzione di questo(i) altro(i) medicinale(i).

Se prende più Zynquista di quanto deve

Se prende più compresse di Zynquista di quanto deve, consulti immediatamente il medico o si rechi subito in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Zynquista

Se dimentica una dose, la assuma appena si ricorda della dose saltata.

Non prenda una dose doppia di Zynquista per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Zynquista

Non interrompa l'assunzione di Zynquista senza prima parlarne con il medico. I livelli di zucchero nel sangue possono aumentare quando interrompe il trattamento con Zynquista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente un medico o l'ospedale più vicino se manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

Chetoacidosi diabetica (DKA), osservata comunemente (**può interessare fino a 1 persona su 100**)

I segni e i sintomi di chetoacidosi diabetica (si veda anche il paragrafo 2, "Avvertenze e precauzioni") sono i seguenti:

- nausea, vomito o dolore addominale
- sete eccessiva
- costante sensazione di stanchezza
- livelli elevati di chetoni nelle analisi delle urine o di betaidrossibutirrato (BHB) negli esami del sangue
- respirazione difficoltosa/rapida, respiro profondo
- odore fruttato nel respiro
- difficoltà a concentrarsi o confusione
- rapido calo ponderale.

Durante il trattamento con Zynquista, il rischio di DKA è maggiore e può verificarsi con livelli di glucosio ematico bassi, normali o elevati. Controllare regolarmente i chetoni durante le prime due settimane di trattamento con Zynquista. Se manifesta uno di questi sintomi o se si trova in una situazione che può aumentare il rischio di DKA, deve controllare i chetoni nel sangue o nelle urine. Se fa uso di una pompa insulinica, controlli i livelli di chetoni tre-quattro ore dopo aver cambiato i materiali della pompa.

In caso di potenziale DKA o di livelli elevati di chetoni, contatti immediatamente il medico o si rechi subito nell'ospedale più vicino. Il medico può decidere di interrompere temporaneamente il trattamento con Zynquista.

Durante un incontro dedicato a discrezione del medico, discuta come gestire i livelli elevati di chetoni per prevenire la DKA (vedere paragrafo 2).

Si assicuri di avere sempre con sé la Scheda di Allerta per il paziente ricevuta dal medico e inclusa anche nella confezione del prodotto. La mostri a tutti i medici, infermieri o farmacisti quando necessita di un qualunque trattamento. La Scheda di Allerta per il paziente può essere ottenuta anche scannerizzando il codice QR o visitando il sito Web sottostante:

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- infezione da funghi (candidosi) della vagina (i segni possono includere irritazione, prurito, perdite o odori insoliti)

Comuni (possono interessare più di 1 persona su 100)

- diarrea
- elevati livelli di chetoni nel sangue
- infezione da funghi (candidosi) del pene (i segni possono includere irritazione, prurito, perdite o odori insoliti)
- minzione più abbondante o più frequente del solito
- infezione delle vie urinarie, con segni che includono sensazione di bruciore durante la minzione, urina torbida, dolore pelvico o dolore a metà schiena (se i reni sono infetti)
- disidratazione (perdita di troppa acqua dal corpo, con sintomi che includono bocca secca, sensazione di capogiri, sensazione di testa vuota o debolezza, specialmente alzandosi in piedi, svenimento)
- flatulenza
- le analisi del sangue possono indicare un aumento della quantità di colesterolo cattivo (chiamato LDL, un tipo di grasso presente nel sangue)
- le analisi del sangue possono indicare un aumento della quantità di globuli rossi nel sangue (chiamata ematocrito)
- le analisi del sangue possono indicare un aumento dei valori di parametri correlati alla funzione renale (come la “creatinina”).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zynquista

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non usi questo medicinale se nota segni visibili di deterioramento o manomissione della confezione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zynquista

- Il principio attivo è sotagliflozin.
Ogni compressa contiene 200 mg di sotagliflozin.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460i), sodio croscarmellosso, silice colloidale anidra; stearato di magnesio; talco.
 - Rivestimento: poli(alcool vinilico); macrogol; biossido di titanio (E 171); talco; lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

- Inchiostro da stampa: gommalacca; ossido di ferro nero (E172); glicole propilenico.

Descrizione dell'aspetto di Zynquista e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (compresse) di Zynquista 200 mg sono ovali, di colore blu, con "2456" inciso su un lato con inchiostro nero (lunghezza della compressa: 14,2 mm; larghezza della compressa: 8,7 mm).

Zynquista è disponibile in blister opachi di PVC/PCTFE/alluminio.

Confezioni di 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 compresse rivestite con film e confezione multipla da 200 compresse rivestite con film (2 confezioni da 100 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Germania

Produttore:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>.

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>