

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynquista 200 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ovali, blu, miksija b'rita stampata b'"2456" b'linka sewda fuq naħa waħda (tul tal-pillola: 14.2 mm, wisgħa tal-pillola: 8.7 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zynquista huwa indikat biex jiżdied mat-terapija tal-insulina biex itejjeb il-kontroll glicemiku f'adulti b'dijabete mellitus tat-tip 1 b'Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI, Body Mass Index) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, li ma rnexxielhomx jiksibu kontroll glicemiku adegwat minkejja l-aħjar terapija bl-insulina.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b'Zynquista għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tad-dijabete mellitus tat-tip 1.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hija 200 mg sotagliflozin darba kuljum qabel l-ewwel ikla tal-jum. Wara mill-anqas tliet xhur, jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku addizzjonali, f'pazjenti li jkunu qed jittolleraw sotagliflozin 200 mg, id-doża tista' tiżdied għal 400 mg darba kuljum.

Qabel jinbeda t-trattament b'sotagliflozin 200 mg u qabel id-doża tiżdied għal sotagliflozin 400 mg:

- Għandhom jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal ketoacidozi tad-dijabete (DKA, ketoacidozi tad-dijabete) u l-livelli tal-keton għandhom jiġu evalwati li huma normali. Jekk il-livell tal-ketoni jkun għoli, (il-qari ta' beta-hydroxybutyrate fid-dem (BHB, blood beta-hydroxybutyrate) jkun aktar minn 0.6 mmol/L jew il-ketoni fl-awrina jkunu pless wieħed (+)) it-trattament b'sotagliflozin m'għandux jinbeda u lanqas m'għandha tiżdied id-doża għal sotagliflozin 400 mg sakemm il-livelli tal-keton jkunu normali (ara sezzjoni 4.4).
- Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiksibu diversi livelli tal-keton fl-awrina jew fid-dem fil-linja bażi fuq perjodu ta' ġimgħa sa ġimgħtejn qabel il-bidu ta' terapija b'sotagliflozin, u, l-pazjenti għandhom isiru familjari ma' kif il-komportamenti u ċ-ċirkustanzi tagħhom jaffettwaw il-livelli tal-keton.

- Il-pazjenti nfushom għandhom ikunu jistgħu jimmaniġjaw l-aspetti ta' kuljum tal-marda li jinkludu l-monitoraġġ tal-glucose u l-ketoni tagħhom.
- Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati, f'sessjoni ta' edukazzjoni apposta, dwar ir-riskju ta' DKA, kif tagħraf fatturi ta' riskju, sinjali jew sintomi ta' DKA, kif u meta timmonitorja l-livelli tal-keton u liema azzjonijiet għandhom jittieħdu meta l-livelli tal-keton jkunu għoljin (ara sezzjoni 4.4).
- Il-korrezzjoni ta' tnaqqis fil-volum qabel il-bidu ta' sotagliflozin huwa rakkomandat f'pazjenti b'din il-kondizzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Sotagliflozin għandu jingħata biss miżjud mal-insulina. Sabiex tiġi evitata l-ipoglicemija bl-ewwel doża ta' sotagliflozin jista' jitqies tnaqqis ta' 20% fl-ewwel insulina li tingħata f'daqqa waqt l-ikel. Doži sussegwenti li jingħataw f'daqqa għandhom jiġu aġġustati b'mod individwali abbażi tar-riżultati tal-glucose fid-demm. Ma huwa rakkomandat l-ebda tnaqqis fl-insulina tal-baži meta wiehed jibda sotagliflozin. Sussegwentement, l-insulina tal-baži għandha tiġi aġġustata abbażi tar-riżultati tal-glucose fid-demm. Meta jkun meħtieġ, it-tnaqqis fid-doża tal-insulina għandu jsir b'attenzjoni biex jiġi evitati ketoži u DKA.

Monitoraġġ tal-keton matul it-trattament:

Matul l-ewwel ġimgha sa ġimagħtejn ta' trattament b'sotagliflozin, il-ketoni għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari. Wara li tibda t-terapija, il-frekwenza tal-ittejtjar tal-livell tal-keton (fid-demm jew fl-awrina) għandha jiġi individwalizzata, skont l-istil ta' ħajja tal-pazjent u/jew il-fatturi ta' riskju (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar liema azzjonijiet għandhom jittieħdu jekk il-livelli tal-keton jkunu għoljin. L-azzjonijiet irrakkomandati huma elenkati f'Tabella 1. Il-kejl tal-livelli tal-keton fid-demm huwa ppreferut mill-kejl tal-livell tal-keton fl-awrina.

Tabella 1: Azzjonijiet li tiehu f'każ ta' livelli għoljin tal-keton

Stadju Kliniku	Keton fid-Demm (beta-hydroxybutyrate)	Keton fl-Awrina	Azzjonijiet
Ketonimja jew Ketonurja	0.6-1.5 mmol/L	Traccja jew ammont żgħir +	<p>Il-pazjent jista' jkun jeħtieġ jieħu aktar insulina li taħdem malajr u jixrob l-ilma. Għandhom jittieħdu aktar karboidrati jekk il-livelli tal-glucose jkunu normali jew baxxi.</p> <p>Il-livelli tal-keton għandhom jergħu jitkejlu wara saġħtejn. Içčekkja l-livelli tal-glucose b'mod frekwenti biex tevita iperglicemija jew ipoglicemija.</p> <p>Il-pazjent għandu jfittex parir mediku immedjatament u jieqaf jieħu sotagliflozin jekk il-livelli jippersistu u jkun hemm is-sintomi.</p>

DKA Imminenti	> 1.5-3.0 mmol/L	Ammont moderat ++	Il-pazjent għandu jfittex parir mediku immedjament u jieqaf jiehu sotagliflozin. Il-pazjent jista' jkun jeħtieġ jiehu aktar insulina li taħdem malajr u jixrob l-ilma. Għandhom jittieħdu aktar karboidrati jekk il-livelli tal-glucose jkunu normali jew baxxi. Il-livelli tal-keton għandhom jerġgħu jitkejlu wara saġtejn. Iċċekkja l-livelli tal-glucose b' mod frekwenti biex tevita iperglicemija jew ipoglicemija.
DKA Probabbli	> 3.0 mmol/L	Ammont kbir sa kbir ħafna +++ / ++++	Il-pazjent għandu jmur dipartiment tal-emergenza bla dewmien u jieqaf jiehu sotagliflozin. Il-pazjent jista' jkun jeħtieġ jiehu aktar insulina li taħdem malajr u jixrob l-ilma. Għandhom jittieħdu aktar karboidrati jekk il-livelli tal-glucose jkunu normali jew baxxi.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, hija għandha tittiehed malli l-pazjenti jiftakar fid-doża maqbuża. M'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa rrakomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbażi tal-età.

F'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandhom jitqiesu l-funzjoni tal-kliwi u ż-zieda fir-riskju ta' tnaqqis fil-volum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Minħabba l-esperjenza terapewtika limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar mhuwiex rakkomandat li tinbdea terapija b' sotagliflozin.

Indeboliment tal-kliwi

Hija rrakomandata l-istima tal-funzjoni tal-kliwi qabel jinbda sotagliflozin u kull tant żmien wara dan (ara sezzjoni 4.4).

Mhuwiex rakkomandat li jinbda sotagliflozin meta l-eGFR jkun inqas minn 60 ml/min/1.73 m² u għandu jitwaqqaf jekk l-eGFR jkun anqas minn 45 mL/min/1.73 m² b' mod persistenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Sotagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi, mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, end stage renal disease) jew f'pazjenti fuq id-dijalisi minħabba li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rrakomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. Sotagliflozin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sotagliflozin fi tfal u adolexxenti għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Sotagliflozin għandu jittiehed darba kuljum qabel l-ewwel ikla tal-jum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ketoacidozi tad-dijabete

Inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2) għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'riskju akbar ta' DKA. Fil-provi kliniċi (gabra ta' żewġ provi ta' 52 ġimgha kkontrollati bi placebo) b'sotagliflozin, l-inċidenza ta' ketoacidozi tad-dijabete (DKA, diabetic ketoacidosis) kienet ogħla fil-grupp ta' trattament b'sotagliflozin meta mqabbla mal-grupp tal-placebo (ara sezzjoni 4.8).

Qabel tibda sotagliflozin

Qabel tibda t-trattament, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati rigward ir-riskju ta' DKA. Sotagliflozin m'għandux jinbeda meta l-pazjenti jkunu f'riskju akbar ta' DKA, bħal:

- Pazjenti bi htieġa żgħira ta' insulina.
- Pazjent li ma jkunx fuq l-aħjar doża tal-insulina jew li kellu/ha problemi riċenti b'nuqqas ta' aderenza jew żbalji rikurrenti bl-għoti tad-doži tal-insulina u li x'aktarx mhuwiex se jkompli għaddej bl-għoti adegwat ta' doži tal-insulina.
- Pazjenti bi storja riċenti jew rikurrenti ta' DKA (eż. episodju 1 fl-aħħar 3 xhur jew aktar minn episodju 1 fl-aħħar 6 xhur).
- Pazjenti b'żieda fil-htieġa tal-insulina minhabba mard mediku akut jew operazzjoni.
- Pazjenti b'livelli għoljin ta' ketoni (qari ta' BHB jkun aktar minn 0.6 mmol/L jew ketoni fl-awrina pless wiehed (+)). Jekk il-ketoni jkunu għoljin (qari ta' BHB jkun aktar minn 0.6 mmol/L), it-trattament b'sotagliflozin m'għandux jinbeda sakemm il-livelli tal-keton jkunu normali (ara sezzjoni 4.2).
- Pazjenti li ma jkunux jistgħu jew iridu jimmonitorjaw il-ketoni.
- Pazjenti li jinsistu li jkomplu għaddejjin b'restrizzjoni tal-kaloriji, restrizzjoni tal-karboidrati jew dieta ketoġenika jew dawk li b'mod kroniku jiehdu doża inqas tal-insulina (eż. sabiex jibqgħu fi stat lipolitiku).
- Pazjenti li jikkunsmaw ammont eċċessiv ta' alkoħol jew dawk li jużaw id-drogi.

Pazjenti li jużaw pompa għall-infużjoni tal-insulina għandhom riskju akbar ta' DKA u għandu jkollhom esperjenza fl-użu tal-pompa, fl-strateġiji biex isolvu problemi komuni li jistgħu jinaqalgħu meta jsehh waqfien temporanju fl-għoti tal-insulina permezz tal-pompa (problemi bil-post fejn tidhol, pajpijiet miżduda, reservoir vojta, eċċ.) u fl-użu ta' injezzjonijiet supplimentari tal-insulina b'pinna jew siringa kif meħtieġ f'każ li l-pompa ma taħdimx. Il-pazjenti għandhom jikkunsidraw jimmonitorjaw il-livelli tal-keton minn tlieta sa erba' sigħat wara li jinbidlu l-materjali tal-pompa. Il-pazjenti li jużaw pompa għandhom jiċċekkjaw ukoll il-livelli tal-keton tagħhom ma' kwalunkwe suspett li jkollhom li l-

insulina waqfet, irrispettivament mill-livelli tal-glucose fid-demm. Ghandhom jinghataw injezzjonijiet tal-insulina fi żmien sagħtejn minn valur għoli tal-glucose fid-demm li ma jkunx jista' jiġi spjegat u t-trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf. Jekk il-ketoni jkunu għoljin segwi l-istruzzjonijiet mogħtija fuq f' Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Sotagliflozin għandu jinghata biss lill-pazjenti:

- b' aċċess għall-materjali ta' testjar tal-ketoni u aċċess immedjat għal tabib jekk il-livelli tal-keton fid-demm jew fl-awrina jkunu għoljin.
- li huma kapaċi jimmonitorjaw il-livelli tal-keton u li huma mgħallma dwar meta huwa l-aktar xieraq li dan isir.

Matul sessjoni apposta ta' għoti ta' pariri mal-pazjent fiż-żmien tal-ewwel riċetta ta' sotagliflozin, għandha tinghata l-kartuna ta' Gwida għall-Pazjent/Min Jieħu Ħsiebu u l-kartuna ta' Allert tal-Pazjent, li huma disponibbli wkoll permezz tal-kodiċi QR jew tas-sit elettroniku. Il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent hija pprovduta wkoll fil-pakkett tal-prodott.

Il-pazjent għandu jiġi infurmat:

- kif jagħraf il-fatturi ta' riskju li jistgħu jippredisponu għal ketozi u DKA (inklużi, iżda mhux biss, storja riċenti jew rikurrenti ta' DKA, dożi tal-insulina maqbużin jew imnaqqsa, tnaqqis fit-teħid kalorifiku jew deidratazzjoni severa, eżerċizzju qawwi, mard fl-istess waqt, operazzjoni, abbuż tal-alkoħol, u f' pazjenti li jużaw il-pompa għall-infużjoni tal-insulina, interruzzjoni tal-infużjoni tal-insulina),
- kif jagħraf sinjali jew sintomi ta' DKA, filwaqt li jiġi enfasizzat li DKA tista' sseħħ anke meta l-livelli tal-glucose fid-demm ikunu inqas minn 14-il mmol/L (250 mg/dL),
- meta għandu jwaqqaf it-terapija b'sotagliflozin (ara sezzjoni 4.2),
- x'azzjonijiet għandu jieħu meta tiġi ssuspettata ketozi/DKA.

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiksbu diversi livelli tal-keton fil-linja bażi fid-demm jew fl-awrina fuq perjodu ta' ġimgħa sa ġimagħtejn qabel il-bidu ta' terapija b'sotagliflozin u, l-pazjenti għandhom isiru familjari mal-komportamenti/maċ-ċirkustanzi assoċjati ma' livelli oġhla tal-keton u kif għandhom jiġu indirizzati.

Immaniġġjar tar-riskju ta' DKA

Ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, uġiġh fl-addome, għatx eċċessiv, diffikultà biex tieħu n-nifs, konfużjoni, għeja jew ngħas mhux tas-soltu. Huwa possibbli li l-effetti avversi li jseħħu b'sotagliflozin jistgħu jkunu jixbhu s-sintomi li jkollu l-pazjent b'DKA. Il-pazjenti għandhom jiġu stmati għal ketoacidozi immedjatament jekk isehħu dawn is-sintomi, permezz tal-kejl ta' ketoni fl-awrina u fid-demm, irrispettivament mill-livell tal-glucose fid-demm. Episodji ta' DKA waqt l-użu ta' sotagliflozin jistgħu ma jkunux tipiċi, b'pazjenti b'livelli ta' zokkor fid-demm li ma jkunux għoljin kemm mistenni. Dawn is-sintomi mhux tipiċi ta' DKA (i.e. livelli normali jew kemxejn għoljin ta' glucose fid-demm) jistgħu jdewmu d-dijanjozi u t-trattament.

Waqt it-trattament b'sotagliflozin

- Il-pazjent għandu jibqa' fuq l-aħjar doża tal-insulina.
- Meta jkun meħtieġ biex tiġi evitata ipoglicemija, it-tnaqqis fid-doża tal-insulina għandu jsir b'kawtela biex tiġi evitata ketozi u DKA (ara sezzjoni 4.2).
- Ikkunsidra li twaqqaf sotagliflozin jekk ma tistax tinkiseb insulizzazzjoni adegwata bit-trattament.

Trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiġu rikoverati l-isptar għal operazzjonijiet serji jew mard mediku akut serju.

Monitoraġġ tal-keton matul it-trattament

Wara li jinbada sotagliflozin il-ketoni għandhom jiġu mmonitorjati fuq bażi regolari matul l-ewwel ġimgħa sa ġimgħatejn, imbagħad il-frekwenza tal-ittejtjar tal-livell tal-keton għandha tiġi individwalizzata, skont l-istil ta' ħajja tal-pazjent u/jew skont il-fatturi ta' riskju. Għall-pazjenti kollha, huwa rakkomandat li l-ketoni għandhom jiġu mkejla f'bidliet mir-rutina normali, inklużi tnaqqis fit-tehid tal-karboidrati, mard fl-istess hin, tnaqqis fl-għoti tad-doża totali ta' kuljum tal-insulina, attività fiżika, u stress. Il-ketoni għandhom jitkejlu ripetittivament meta jkun hemm kwalunkwe sinjali jew sintomi konsistenti ma' DKA jew DKA b'livell normali ta' glucose fid-dem. Il-kejl tal-livelli tal-keton fid-dem huwa ppreferut minn kejl tal-livelli tal-keton fl-awrina.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar liema azzjonijiet wieħed għandu jieħu jekk il-livelli tal-keton ikunu għoljin. L-azzjonijiet irrakkomandati huma elenkati f' Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Immaniġġjar ta' DKA

F'pazjenti fejn DKA tiġi ssuspettata jew dijanjostikata, trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf immedjatament.

B'sotagliflozin DKA tista' tkun preżenti b'livelli baxxi, normali jew għoljin ta' glucose fid-dem. Id-DKA għandha tiġi ttrattata skont il-kura standard. Jistgħu jkunu jinhtieġu karboidrati supplimentari abbażi tal-livelli tal-glucose minbarra idratazzjoni u insulina addizzjonali li taħdem malajr (ara Tabella 1 f' sezzjoni 4.2).

Mhux rakkomandat li sotagliflozin jinbada mill-ġdid, hlief jekk il-kawża tal-ketoacidozi tiġi identifikata u solvuta (eż., il-pompa ma taħdimx sew, mard akut fl-istess hin, tnaqqis eċċessiv tal-insulina).

Indeboliment tal-kliewi

Anormalitajiet fil-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fis-serum u tnaqqis fl-eGFR) jistgħu jseħhu wara li jinbada sotagliflozin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'ipovolemja jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal dawn il-bidliet.

Sotagliflozin m'għandux jinbada f'pazjenti b'eGFR < 60 mL/min u għandu jitwaqqaf meta l-eGFR jkun anqas minn 45 mL/min b'mod persistenti (ara sezzjoni 4.2 u 4.8)

Sotagliflozin m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, (ESRD, end stage renal disease) jew f'pazjenti fuq id-dijalisi minħabba li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi hija rakkomadata kif ġej:

- Qabel jinbada sotagliflozin u kull tant żmien, mill-inqas kull sena, wara dan (ara sezzjoni 4.2).
- Qabel jinbdew prodotti mediċinali fl-istess waqt li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.
- Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi aktar frekwenti, mill-inqas darbtejn sa 4 darbiet fis-sena, f'pazjenti b'eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m².

Indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza limitata fi provi kliniċi f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied. Sotagliflozin mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, minħabba li f'dawn il-pazjenti jiżdied l-esponiment għal sotagliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pressjoni baxxa/Tnaqqis fil-volum

Abbażi tal-mod kif jaħdmu l-inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT-2, sodium glucose co-transporter 2), billi jżid it-tneħħija tal-glucose mal-awrina (UGE, urinary glucose

excretion), sotagliflozin jinduċi diġuresi osmotika li tista' tnaqqas il-volum intravaskulari u tbaixxi l-pressjoni tad-demm (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Sotagliflozin jista' jikkawża kontrazzjoni fil-volum intravaskulari (ara sezzjoni 4.8). Pressjoni baxxa bis-sintomi tista' sseħħ wara li jinbeda sotagliflozin b' mod partikolari f' pazjenti b' indeboliment tal-kliewi, fl-anzjani, f' pazjenti bi pressjoni sistolika tad-demm baxxa, u f' pazjenti fuq id-dijuretici. Qabel tibda sotagliflozin, għandha tiġi stmata l-kontrazzjoni fil-volum u l-istat tal-volum għandu jiġi kkoreġut jekk ikun indikat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tinbeda t-terapija.

F'każ ta' kondizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal telf ta' fluwidu (eż., mard gastrointestinali), huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istat tal-volum (eż., eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni tad-demm, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit) u tal-elettroliti għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu sotagliflozin. Waqfien temporanju tat-trattament b' sotagliflozin għandu jitqies sakemm it-telf tal-fluwidu jiġi kkoreġut.

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

B'konsistenza mal-mekkaniżmu ta' inibizzjoni ta' SGLT2 b'zieda fil-UGE, sotagliflozin iżid ir-riskju ta' infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali kif irrappurtat fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi kroniċi jew rikurrenti fil-ġenitali għandhom probabbiltà akbar li jiżviluppaw infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u ttrattati kif xieraq.

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

Għandu jitqies waqfien temporanju ta' sotagliflozin meta tkun qed tiġi ttrattata pajelonefrite u urosepsi.

Pazjenti anzjani

L-anzjani jistgħu jkunu f' riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum (ara sezzjoni 4.2).

Amputazzjonijiet fir-rigiel

Ġiet osservata zieda fil-każijiet ta' amputazzjoni fir-rigiel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) fi studji kliniċi fit-tul, b' inibitur ieħor ta' SGLT2. Mhux magħruf jekk dan huwiex effett tal-klassi tal-medicina. Bħal f' kull pazjent bid-dijabete huwa importanti li l-pazjenti jingħatalhom parir dwar il-kura preventiva ta' rutina tas-saqajn.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet wara t-tqegħid fis-saq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f' pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri oħra ta' SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurgiku urġenti u trattament antibijotiku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikellmu tabib jekk jesperjenzaw tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensitività, eritema jew nefha fiż-żona ġenitali jew perineali, flimkien ma' deni jew telqa. Kun konxju li qabel il-fasciitis nekrotika jistgħu jseħħu infezzjoni urogenitali jew axxess perineali. Jekk ikun hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, sotagliflozin għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tneħħija kirurgika tal-parti affettwata).

Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

Minħabba l-mod kif jaħdem, il-pazjenti li jkunu qed jieħdu sotagliflozin jkollhom riżultat pożittiv għat-test tal-glucose fl-awrina.

Interferenza bejn il-prodott mediċinali/t-test tal-laboratorju

Interferenza mal-Assaġġ 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Monitoraġġ tal-kontroll glicemiku bl-assaġġ 1,5-AG mhuwiex irrakkomandat minhabba li l-kejl ta' 1,5-AG mhuwiex affidabbli biex jiġi stmat il-kontroll glicemiku f'pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali li jinibixxu SGLT2. Metodi alternattivi għandhom jintużaw biex jiġi mmonitorjat il-kontroll glicemiku.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq sotagliflozin

L-ghoti fl-istess waqt ta' skeda ta' għoti ta' hafna dozi ta' rifampicin, induttur ta' diversi enzimi UGT u CYP li jimmetabolizzaw, ma' doża waħda ta' 400 mg sotagliflozin wasslet għal tnaqqis fl-AUC_{0-inf} (60%) u fis-C_{max} (40%) ta' sotagliflozin. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal sotagliflozin jista' jnaqqas l-effikaċja. Jekk induttur tal-enzimi (eż., rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) jkollu jingħata flimkien ma' sotagliflozin, qis il-monitoraġġ frekwenti tal-livell tal-glucose.

Studji dwar interazzjoni li saru f'voluntiera f'saħħithom urew li metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin u kontraċettivi orali ma kellhom l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' sotagliflozin.

Effetti ta' sotagliflozin fuq prodotti mediċinali oħra

Ikun hemm zieda fl-AUC_{0-inf} u fis-C_{max} ta' digoxin (27% u 52% rispettivament) meta jingħata flimkien ma' sotagliflozin 400 mg, minhabba inibizzjoni ta' P-gp permezz ta' sotagliflozin. Il-pazjenti li jieħdu sotagliflozin flimkien ma' digoxin għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq.

Intweriet zieda ta' madwar 1.2 u 1.4 drabi, rispettivament, fl-esponiment totali u fis-C_{max} ta' rosuvastatin, meta ngħata flimkien ma' sotagliflozin li mhijiex meqjusa bħala rilevanti b'mod kliniku. Madankollu, l-mekkanizmu wara z-zieda limitata fl-esponiment għadu ma nstilitx kompletament minhabba li sotagliflozin u M19 (sotagliflozin 3-O-glucuronide) huma kkaratterizzati bħala inibituri ta' BCRP in vitro u M19 huwa inibitur ta' OATP1B3 u OAT3 ukoll. Rosuvastatin huwa magħruf bħala sustrat ta' OATP, BCRP u OAT3. Ma jistax jiġi eskluż li sotagliflozin jista' jkollu interazzjoni ma' sustrati sensitivi oħra ta' OAT3, OATP u/jew BCRP (eż.: fexofenadine, paclitaxel, bosentan, methotrexate, furosemide, benzylpenicillin) li possibbilment iwasslu għal zidiet akbar fl-esponiment minn dak li deher għal rosuvastatin. Għandu jiġi stmat jekk ikunx meħtieġ monitoraġġ addizzjonali ta' sigurtà meta jiġu wżati dawn is-sustrati.

Abbażi ta' *data* in vitro, ma tistax tiġi eskluża induzzjoni ta' CYP2C9, CYP2B6 u CYP1A2. Sustrati ta' dawn l-enzimi għandhom jiġu mmonitorjati għal tnaqqis fl-effikaċja.

Studji dwar interazzjoni li saru f'voluntiera f'saħħithom urew li sotagliflozin ma kellu l-ebda effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' metformin, metoprolol, midazolam u kontraċettivi orali.

Insulina

L-insulina tista' żżid ir-riskju ta' ipoglicemija. Tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta tintuża flimkien ma' sotagliflozin (ara sezzjoni 4.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' sotagliflozin f'nisa taqal.

Studji f'annimali urew li sotagliflozin jgħaddi minn ġol-plaċenta.

Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq il-fertilità u t-tqala (ara sezzjoni 5.3).

Bidliet reversibbli fil-kliewi b'rabta farmakoloġika ġew osservati fi studju wara t-twelid fil-far, li

jaqbel mat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, sotagliflozin mhuwiex rrakkomandat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala.

Bħala prekawzjoni, meta wiehed jinduna bit-tqala, it-trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf.

Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' sotagliflozin fil-ħalib tas-sider.

Dejta tossikologika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' sotagliflozin fil-ħalib tas-sider.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Sotagliflozin m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertilità tal-bniedem għal sotagliflozin. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sotagliflozin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu l-pazjenti, għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija minħabba li sotagliflozin jintuża flimkien mal-insulina.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti kienu infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali, ketoacidożi tad-dijabete u dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati minn gabra ta' żewġ provi kliniċi ta' 52 ġimgħa ikkontrollati bi placebo deskritti fuq. Ir-reazzjonijiet avversi elenkati taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, system organ class). Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi	Frekwenza li sehħew biha		
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Infezzjonijiet mikotici fil-ġenitali fin-nisa ^{*,a, †}	Infezzjonijiet mikotici fil-ġenitali fl-irġiel ^{*,b, †} infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina ^{*, †}	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>		Ketoacidozi tad-dijabete ^{*, †}	
<i>Disturbi vaskulari</i>		Tnaqqis fil-volum ^{*,c, †}	
<i>Disturbi gastrointestinali</i>		Dijarea, gass fl-istonku	
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>		Żieda fl-għamil tal-awrina ^d , żieda fil-kreatinina fid-demmm/ tnaqqis fil-filtrazzjoni mill-glomeruli [†]	
<i>Investigazzjonijiet</i>		Żieda fil-korpi tal-keton fid-demmm, żieda fil-lipidi fis-serum ^e , żieda fl-ematokrit ^f	

* Ara sezzjoni 4.4

† Ara s-sottosezzjonijiet taħt għal aktar informazzjoni.

^a Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi, iżda mhux limitat għal, infezzjoni mikotika fil-vulva u l-vagina, infezzjoni fil-vagina, vulvite, kandidjasi fil-vulva u l-vagina, infezzjoni fil-ġenitali, kandidjasi fil-ġenitali, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, vulvovaginite, infezzjoni bil-fungu fl-apparat tal-awrina u fil-ġenitali.

^b Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi, iżda mhux limitat għal, balanopostite, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, balanite bil-kandida, epididimite.

^c Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi deidratazzjoni, ipovolimja, sturdament skont il-pożizzjoni, pressjoni baxxa mal-waqqaf, pressjoni baxxa, sinkope u presinkope meta rrapportat fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum.

^d Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi żieda fl-ammont tal-awrina li tagħmel, polidipsja, urġenza biex tagħmel l-awrina, awrina bil-lejl, pollakijurja u poliurja

^e Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi għal sotagliflozin 200 mg u 400 mg versus placebo, rispettivament, kienu HDL-C 3.3% u 4.2% versus 0.5%; LDL-C 5.0% u 6.1% versus 3.3%; trigliceridi 5.7% u 5.4% versus 2.7%.

^f Il-proporzjon ta' individwi li ssodisfaw il-kriterja li l-ematokrit ikun >50% kien ogħla fil-gruppi ta' sotagliflozin 200 mg u 400 mg (6.7% u 8.2%) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (2.7%)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ketoacidozi tad-dijabete

Fi provi klinici ta' sotagliflozin ikkontrollati bi placebo, il-pazjenti ngħatalhom parir biex f'każ li jissuspettaw sintomi ta' DKA jimmonitorjaw il-ketoni fl-awrina u fid-demmm u jfittxu parir/attenzjoni medika jekk il-qari li hađu huma stess tal-ketone fid-demmm kien > 0.6 mmol/l. Fil-gabra ta' data ta' 52 ġimgħa, l-inċidenza ta' DKA żdiedet b'mod li jiddependi fuq id-doża għal sotagliflozin (2.9% u 3.8% għal sotagliflozin 200 mg u 400 mg, rispettivament) meta mqabbla mal-placebo (0.2%). Ir-rata ta' inċidenza aġġustata għall-esponiment kienet 3.12, 4.19 u 0.21 individwu għal kull 100 pazjent trattat għal sena b'sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo. Ħmistax mill-35 każ (43%) kellhom DKA b'valuri tal-glucose fil-medda glicemika 8 sa 14 mmol/L. Fil-gabra aktar wiesja, inkluzi

l-pazjenti kollha b' dijabete tat-tip 1 fl-istudji ta' fazi 2 u 3, ir-rata ta' incidenza agġustata għall-esponiment kienet 3.07, 5.29 u 0.76 individwu għal kull 100 pazjent trattat għal sena b' sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis fil-volum

Sotagliflozin jikkawża dijuresi osmotika, li tista' twassal għal tnaqqis fil-volum intravaskulari u reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum. Reazzjonijiet avversi marbuta mat-tnaqqis fil-volum (eż., tnaqqis fil-volum, tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demem, deidratazzjoni, pressjoni baxxa, pressjoni baxxa meta tqum bilwieqfa, u sinkope) ġew irrappurtati minn 2.7%, 1.1% u 1.0% tal-pazjenti ttrattati b' sotagliflozin 200 mg, b' sotagliflozin 400 mg u bil-placebo. Sotagliflozin jista' jżid ir-riskju ta' pressjoni baxxa f' pazjenti li huma f' riskju għal tnaqqis fil-volum (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

L-incidenza ta' infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali fin-nisa (eż. infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vagina, infezzjoni fil-vagina, kandidjasi fil-vulva u fil-vagina u vulvite) żdiedet fil-grupp ta' sotagliflozin 200 mg u 400 mg (15% u 17%, rispettivament) meta mqabbla mal-placebo (4.7%). Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati u ma ġie rrapportat l-ebda każ serju. It-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħħ f' 1.2%, 1.1% u 0.8% tal-pazjenti ttrattati b' sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo, rispettivament.

L-incidenza ta' infezzjonijiet fil-ġenitali fl-irġiel (eż. balanopostite, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali) żdiedet għal sotagliflozin 200 mg (3.0%), sotagliflozin 400 mg (6.3%) meta mqabbla mal-placebo (1.1%). L-avvenimenti kollha kienu ħfief jew moderati fl-intensità tagħhom u ma kienx hemm każijiet serji. It-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħħew f' 0%, 0.4% u 0.4% tal-pazjenti ttrattati b' sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo, rispettivament.

Infezzjonijiet fl-appart tal-awrina

Il-frekwenza totali rrapportata ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienet 7.1% u 5.5% għal sotagliflozin 200 mg u sotagliflozin 400 mg imqabbla ma' 6.1% għall-placebo. L-incidenza ta' UTI f' individwi nisa kienet 12%, 7.0% u 11% u l-incidenza ta' UTI f' individwi rġiel kienet 2.3%, 4.0% u 1.8% għal sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo, rispettivament. L-avvenimenti kollha ta' UTI kienu ħfief jew moderati fl-intensità tagħhom ħlief għal każ sever wiehed (individwu raġel fil-grupp ta' sotagliflozin 400 mg). Żewġ każijiet (2 każijiet ta' ċistite) kienu serji; it-tnejn li huma seħħew f' individwi rġiel fil-grupp ta' sotagliflozin 400 mg.

Żieda fil-kreatinina fid-demem/Tnaqqis fil-filtrazzjoni mill-glomeruli u avvenimenti marbuta mal-kliewi
Sotagliflozin ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-eGFR f' ġimgha 4 (-4.0% u -4.3% għal sotagliflozin 200 mg u 400 mg) versus placebo (-1.3%) li ġeneralment kien riversibbli waqt trattament kontinwu. Żidiet medji fil-kreatinina fis-serum mil-linja bażi sa ġimgha 4 kienu 4.0%, 4.3% u 1.4% għal sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo, rispettivament. F' ġimgha 24 u 52 il-bidla fil-kreatinina mil-linja bażi kienet ta' 0.02 mg/dL jew inqas kemm għal sotagliflozin 200 mg kif ukoll għal sotagliflozin 400 mg.

L-incidenza ta' avvenimenti marbuta mal-kliewi kienet baxxa u tixxiebah fil-gruppi kollha (1.5%, 1.5% u 1.3% għal sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u placebo).

Tabella 3: Bidliet mil-linja bażi fil-kreatinina fis-serum u l-eGFR f' ġabra ta' żewġ studji ta' 52 ġimgha ikkontrollati bi placebo

		Placebo (N=526)	Sotagliflozin 200 mg (N=524)	Sotagliflozin 400 mg (N=525)
Valuri medji tal-linja bażi	N	526	524	525
	Kreatinina (mg/dL)	0.85	0.85	0.85
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90.2	89.3	89.1
Bidla medja mil-linja bażi f' ġimgha	N	511	502	505
	Kreatinina (mg/dL)	0.01	0.03	0.04

4	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-1.15	-3.57	-3.81
Bidla medja mil-linja baži f' ġimgħa 24	N	481	479	477
	Kreatinina (mg/dL)	0.01	0.02	0.02
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-1.06	-1.79	-1.66
Bidla medja mil-linja baži f' ġimgħa 52	N	374	392	380
	Kreatinina (mg/dL)	0.01	0.02	0.01
	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	-0.70	-2.14	-0.57

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Hafna doži ta' 800 mg darba kuljum inghatat lill-voluntiera f' saħħithom u dawn id-doži ġew itollerati tajjeb.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandu jinbenda trattament xieraq ta' sostenn kif determinat mill-istat kliniku tal-pazjent.

It-tneħħija ta' sotagliflozin permezz tal-omodijalisi ma ġietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT2), Kodiċi ATC: A10BK06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sotagliflozin huwa inibitur doppju tal-kotrasportatur tat-tip 1 ta' sodium u glucose (SGLT1) u SGLT2. Inibizzjoni lokali fil-musrana ta' SGLT1, it-trasportatur prinċipali għall-assorbiment tal-glucose, idewwem u jnaqqas l-assorbiment tal-glucose fil-musrana prossimali, li jwassal għal dgħufija u dewmien tal-iperqliċemija ta' wara l-ikel. SGLT2 huwa t-trasportatur predominanti responsabbli għall-assorbiment mill-ġdid tal-glucose mill-filtrat tal-glomeruli lura għal ġoċ-ċirkulazzjoni. Permezz tal-inibizzjoni ta' SGLT2, sotagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid mill-kliewi ta' glucose iffiltrat u jbaxxi l-limitu tal-kliewi għall-glucose, u b'hekk iżid it-tneħħija tal-glucose mal-awrina.

Effetti farmakodinamiċi

Tneħħija tal-glucose mal-awrina

Fi studju ta' 12-il ġimgħa b'firxa ta' doži, b'konsistenza ma' inibizzjoni ta' SGLT2, il-bidla fit-tneħħija tal-Glucose mal-Awrina (UGE, Urinary Glucose Excretion) f' 24 siegħa kkoreġuta bil-placebo żdiedet b'57.7 grammi (p<0.001) u 70.5 grammi (p<0.001) f'pazjenti b' dijabete tat-tip 1 li kienu qed jieħdu 200 mg u 400 mg sotagliflozin rispettivament, li huwa konsistenti ma' inibizzjoni ta' SGLT2.

Tnaqqis fil-glucose wara l-ikel

Fi studju ta' 12-il ġimgħa b'firxa ta' doži, b'konsistenza ma' inibizzjoni ta' SGLT1, bidla mil-linja baži ta' glucose saġhtejn wara l-ikel (PPG, post prandial glucose) ikkoreġuta bi plaċebo, imkejla wara ikla standard imhallta, tnaqqset b'1.52 mmol/L (p=0.15) u 2.73 mmol/L (p=0.006) f'pazjenti li kienu qed jieħdu 200 mg u 400 mg sotagliflozin rispettivament, li huwa konsistenti ma' inibizzjonijiet ta' SGLT1.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà u ta' sotagliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 li ma tkunx ikkontrollata b'mod adegwat bit-terapija attwali tagħhom tal-insulina ġew evalwati fi tliet studji kkontrollati bi plaċebo fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. F'InTandem1 (studju 1) u f'InTandem2 (studju 2) sotagliflozin intuża miżjud mal-aħjar doża tal-insulina u f'InTandem3 (Studju 3) sotagliflozin intuża miżjud ma' kwalunkwe skeda eżistenti tal-insulina f'pazjenti li ma kellhomx l-HbA1c intenzjonat.

Studju 1 u studju 2

Fuq sfond tal-aħjar doża tal-insulina, l-effikaċja u s-sigurtà ta' sotagliflozin 200 mg jew 400 mg darba kuljum versus l-insulina waħedha ġew evalwati f'żewġ studji kkontrollati bi plaċebo (studju 1 u 2) fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li saru f'1,575 pazjent b'dijabete tat-tip 1 li kienu fuq terapija b'pompa tal-insulina jew hafna injezzjonijiet kuljum. Kull studju dam 52 ġimgħa, bl-iskopijiet finali primarji u sekondarji f'ġimgħa 24.

Minn 6 ġimgħat qabel ma l-pazjenti ntaġħzlu b'mod arbitrarju, id-doża tal-insulina ġiet aġġustata (ingħatat l-aħjar doża) biex jinkisbu l-iskopijiet glicemiċi fi stat ta' sawm/wara l-ikel li ġejjin, glucose fid-demm immonitorjat mill-persuna nnifisha (SMBG, glucose self-monitored blood) 4.4-7.2 mmol/L u glucose SMBG saġhtejn wara/l-ogħla valur wara l-ikel <10 mmol/L.

Il-pazjenti inżammu fuq l-aħjar doża tal-insulina u ntaġħzlu b'mod arbitrarju għal sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg jew insulina waħedha. Għall-ewwel ikla f'Jum 1, il-pazjenti ingħatawllhom istruzzjonijiet biex inaqqsu l-insulina kkalkulata (jew tas-soltu) li tittiehed f'daqqa waqt l-ikel bil-karboidrati bi 30%. Lgħoti tal-aħjar doża tal-insulina tkompla matul l-istudju kollu.

Fi studju 1, ġew irregistrati total ta' 793 pazjent fl-istudju. L-età medja tal-pazjenti kienet 46 sena, 8.1% kellhom 65 sena jew aktar. Il-medja tat-tul ta' żmien tad-dijabete kienet 24.4 snin, 60% tal-pazjenti kienu qed jużaw pompa tal-insulina u 40% kienu qed jużaw hafna injezzjonijiet kuljum. Fl-istudju 48% kienu rġiel u 92% kienu Bojod u 84% tal-pazjenti magħzula b'mod arbitrarju temmew l-istudju. Il-medja tal-eGFR kienet 87 mL/min/1.73 m² u 5.7% tal-pazjenti kellhom eGFR bejn 45 u 60 mL/min/1.73 m². Il-medja tal-BMI kienet 30 kg/m² u 23% tal-pazjenti kellhom SBP ≥ 130 mmHg. Fl-eżami ta' qabel id-dhul fl-istudju l-HbA1c kien 8.21%, 8.26% u 8.20% għall-insulina, insulina+sotagliflozin 200 mg u insulina+sotagliflozin 400 mg.

Fl-istudju 2, ġew irregistrati total ta' 782 pazjent fl-istudju. Il-medja tal-età tal-pazjenti kienet 41 sena, 4.2% kellhom 65 sena jew aktar. Il-medja tat-tul ta' żmien tad-dijabete kienet 18-il sena, 26% tal-pazjenti kienu qed jużaw pompa tal-insulina u 74% kienu qed jużaw hafna injezzjonijiet kuljum. Fl-istudju 52% kienu rġiel u 96.2% kienu Bojod u 87% tal-pazjenti magħzula b'mod arbitrarju temmew l-istudju. Il-medja tal-eGFR kienet 92 mL/min/1.73 m² u 3.3% kellhom eGFR bejn 45 u 60 mL/min/1.73 m². Il-medja tal-BMI kienet 28 kg/m² u 32% tal-pazjenti kellhom SBP ≥ 130 mmHg. Fl-eżami ta' qabel id-dhul fl-istudju l-HbA1c kien 8.42%, 8.35% u 8.38% għall-insulina, insulina+sotagliflozin 200 mg u insulina+sotagliflozin 400 mg.

F'ġimgħa 24, it-trattament b'200 mg jew 400 mg sotagliflozin ipprova tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku f'HbA1c (valur p <0.001) meta mqabbel mal-insulina waħedha. It-trattament b'sotagliflozin wassal ukoll għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fl-FPG meta mqabbel mal-insulina waħdeha (ara Tabella 4).

Ir-riżultati prinċipali għad-doża tal-insulina u l-Kwestjonarju dwar Sodisfazzjon bit-Trattament tad-Dijabete u l-Iskala li Teżamina l-Ansjetà tad-Dijabete qed jiġu pprezentati f'Tabella 4.

Tabella 4: Rizultati ta' prova ta' 24 ġimgha b'sotagliflozin f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1 li mhijiex ikkontrollata b'mod xieraq bl-insulina (Studju 1 – Studju 2)

	Studju 1			Studju 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 (%)						
Linja bażi (wara 6 ġimghat ta' għoti tal-aħjar doża tal-insulina), medja	7.54	7.61	7.56	7.79	7.74	7.71
F'Ġimgha 24, medja	7.50	7.17	7.08	7.79	7.36	7.35
Bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	-0.07	-0.43	-0.48	-0.02	-0.39	-0.37
Differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS [95%CI]	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% f'ġimgha 24, n (%)	61 (22.8)	97 (36.9)	123(46.9)	39 (15.1)	87 (33.3)	89 (33.8)
Piż tal-Ġisem (kg)						
Linja bażi, medja	87.30	86.96	86.50	81.08	81.93	81.97
Bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	0.78	-1.57	-2.67	0.11	-1.88	-2.47
Differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS [95%CI]	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]
Doża f'daqqa tal-insulina (unitajiet/kuljum)						
Linja bażi, medja	31.72	30.27	30.75	32.08	31.12	31.89
% ta' bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	3.89	-1.80	-8.78	-5.90	-7.04	-10.47
% ta' differenza mill-insulina waħedha, medja aġġustata [95%CI]	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]
Kwestjonarju dwar Sodisfazzjon bit-Trattament tad-Dijabete						
Linja bażi, medja	28.9	28.4	29.2	28.2	28.3	28.4
Differenza mill-plaċebo, medja ta' LS [95%CI]	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]

	Studju 1			Studju 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozi n 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
Skala li Teżamina l-Ansjetà tad-Dijabete						
Punteġġ tal-linja bażi, medja	5.0	5.1	4.9	5.3	5.6	5.5
Differenza mill-plaċebo, medja ta' LS [95% CI]	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]
Doża tal-insulina tal-baži (unitajiet kuljum)						
Medja tal-linja baži	35.06	34.84	33.39	29.76	29.18	29.50
% ta' bidla mil-linja baži, medja ta' LS	3.77	-1.73	-5.35	1.66	-4.16	-3.01
% ta' differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS [95% CI]	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]
N: il-pazjenti kollha magħżula b' mod arbitrarju u trattati Medja ta' LS wara l-Linja Baži, Medja tad-differenzi f'LS, 95% CLs, u valuri p għal kull studju individwali inkisbu billi għet iġġustifikata dejta nieqsa *p <0.001 † p 0.12 ‡ p=0.034						

Ma setgħu jiġu nnutati l-ebda differenzi fit-tnaqqis fl-HbA1c fis-sottogruppi kollha inkluzi l-età, is-sess tal-persuna, ir-razza, ir-reġjun ġeografiku, BMI fil-linja baži, età meta saret id-dijanjosji, HbA1c fil-linja baži, eGFR, tul ta' żmien tal-marda u metodu ta' għoti tal-insulina.

Fl-istudji 1 u 2 flimkien, ir-rati ta' pazjenti li temmew l-24 ġimgħa kienu 89.5% fost il-pazjenti li kienu qed jieħdu l-insulina waħedha, u 91.4% u 90.7% fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu 200 mg u 400 mg ta' sotagliflozin, rispettivament. Ir-rati ta' pazjenti li temmew sa ġimgħa 52 kienu 84.2%, 86.6%, u 85.3% rispettivament.

Effiċċja fuq perjodu ta' 52 ġimgħa

Fit-tmiem tal-24 ġimgħa it-tnaqqis fl-HbA1c kien -0.36% u -0.38% u fit-52 ġimgħa kien -0.23% u -0.32% b' sotagliflozin 200 mg u 400 mg, rispettivament. Il-proporzjon tal-pazjenti b' A1C <7.0% fl-24 ġimgħa kien 19.0% għall-plaċebo, 35.1% għal sotagliflozin 200mg, 40.4% għal sotagliflozin 400mg u fit-52 ġimgħa kien 18.3%, 28.6% u 31.6% għal plaċebo, sotagliflozin 200 mg u sotagliflozin 400 mg rispettivament.

Fi tmiem it-52 ġimgħa it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem, fil-medja tad-doża tal-insulina li tingħata f' daqqa, fl-FPG, inżammu meta mqabbla mal-insulina waħedha.

Sottostudju CGM: PPG wara sagħtejn u hin fil-medda

Mill-istudju 1 u l-istudju 2, 278 individwu pparteċipaw f' sottostudju ta' monitoraġġ kontinwu tal-glucose (CGM, continuous glucose monitoring) fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża (ara Tabella 5).

Tabella 5: Rizultati tas-sottostudju CGM f'gimgha 24 (Ġabra ta' data, studju 1 u studju 2)

Karatteristiċi	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Preċentwal ta' hin fil-medda minn 3.9-10.0 mmol/L			
Linja bażi (wara l-għoti tal-aħjar doża tal-insulina għal 6 ġimghat) , medja ta' LS	52.30	52.19	50.66
Bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	-1.26	4.09	10.45
Differenza mill-insulna waħedha, medja ta' LS % (valur p)	N/A	5.35 (0.026)*	11.71 (<0.001) †
Glucose sagħtejn wara ikla standardizzata mhallta, mmol/L			
Linja bażi (wara l-għoti tal-aħjar doża tal-insulina għal 6 ġimghat) , medja	12.76	11.75	11.64
Bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	-0.44	-2.37	-2.71
Differenza mill-insulna waħedha, medja ta' LS % (valur p)	N/A	-1.93 (0.004)	-2.27 (<0.001)
* 5.35% aktar hin fil-medda, jikkorrispondi għal 1.3 sigħat			
† 11.71% aktar hin fil-medda, jikkorrispondi għal 2.8 sigħat			

Studju 3

InTandem 3 (studju 3) kien studju li dam 24 ġimgha li sar fuq sfond ta' skeda eżistenti ta' insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 b'HbA1c fl-eżami tad-dhul fl-istudju $\geq 7.0\%$ sa $\leq 11.0\%$, biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' sotagliflozin 400 mg darba kuljum versus insulina waħedha. Għall-ewwel ikla f'Jum 1 il-pazjenti ngħataw istruzzjonijiet biex inaqqsu bi 30% l-insulina kalkulata (jew tas-soltu) li tittiehed f'daqqa waqt l-ikel li fih karboidrati.

Il-medja tal-età tal-pazjenti kienet 43 sena, 7.2% kellhom 65 sena jew aktar. Medja tat-tul ta' żmien tad-dijabete kienet 20 sena, 39% tal-pazjenti kienu qed jużaw pompa tal-insulina u 61% kienu qed jużaw terapija b'insulina mhux mill-pompa.

Fl-istudju 50% kienu rġiel u 88% kienu Bojod u 87% tal-pazjenti li ntaġħzlu b'mod arbitrarju temmew l-istudju. Il-medja tal-eGFR kienet 92 mL/min/1.73 m² u 5% kellhom eGFR bejn 45 u 60 mL/min/1.73 m². Il-medja tal-BMI kienet 28 kg/m² u 29% kellhom SBP ≥ 130 mmHg.

F'gimgha 24, trattament b'400 mg sotagliflozin qabel l-ewwel ikla tal-jum wassal għal numru sinifikanti b'mod statistiku akbar ta' pazjenti jiksbu l-iskop primarju ta' benefiċċju nett (proporzjon ta' pazjenti b'HbA1c $< 7.0\%$ f'gimgha 24 u l-ebda episodju ta' ipoglicemija severa, u l-ebda episodju ta' DKA mill-għażla arbitrarja sa Ġimgha 24) meta mqabbel mal-insulina waħedha (28.6% versus 15.2%) (valur p<0.001) u pprova tnaqqis medju sinifikanti b'mod statistiku fl-HbA1c (valur p <0.001).

It-trattament b'sotagliflozin wassal ukoll għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem u d-doża tal-insulina li tittiehed f'daqqa meta mqabbel mal-insulina waħedha (ara Tabella 6). It-trattament b'sotagliflozin wassal ukoll għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressjoni sistolika tad-demem (f'pazjenti b'SBP ≥ 130 mmHg fil-linja bażi) meta mqabbel mal-insulina waħedha (ara Tabella 6). Ir-rizultati prinċipali dwar id-doża tal-insulina huma pprezentati f'Tabella 6.

Tabella 6: Risultati tal-effikaċja tal-istudju ta' 24 ġimgha ta' sotagliflozin ikkontrollat bi placebo bhala terapija miżjuda mat-terapija tal-insulina f' pazjenti li ma kellhomx l-HbA1c intenzjonat (Studju 3):

Karatteristika	Insulina	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Linja bażi, medja ta' LS	8.21	8.26
Bidla mil-linja bażi, medja	-0.33	-0.79
Differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS [95% CI]	N/A	- 0.46† [-0.54, -0.38]
HbA1c < 7.0% f' ġimgha 24, n (%)	111 (15.8)	207 (29.6)
Piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi, medja	81.55	82.40
Bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	0.77	-2.21
Differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS [95% CI]	N/A	- 2.98† [-3.31, -2.66]
Insulina li tingħata f'daqqa		
Linja bażi, medja f' unitajiet	28.72	27.34
% ta' bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	6.62	-5.71
% ta' differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS	N/A	-12.32†
Insulina tal-baži		
Linja bażi, medja f' unitajiet/jum	29.63	29.54
% ta' bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	6.76	-3.11
% ta' differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS	N/A	-9.88†
Pressjoni sistolika tad-demem f' dawm b' SBP ≥ 130 mmHg* fil-linja baži		
N	203	203
Linja bażi, medja f' mmHg	139.9	140.5
Bidla mil-linja bażi, medja ta' LS	-5.7	-9.2
Differenza mill-insulina waħedha, medja aġġustata [95% CI]	N/A	-3.5‡ [-5.7, -1.3]
* Il-pessjoni sistolika tad-demem ġiet stmata f' ġimgha 16		
† p < 0.001		
‡ p = 0.002		

Ipoglicemija

L-incidenza ta' ipoglicemija severa u r-rati ta' ipoglicemija ddokumentata (totali u bil-lejl) kienu aktar baxxi fuq sotagliflozin meta mqabbla mal-insulina waħedha fl-istudju ta' 52 ġimgha, kif muri fit-Tabella 7.

Tabella 7: Incidenza ta' ipoglicemija severa u rati ta' avvenimenti ipoglicemiċi (totali u bil-lejl) dokumentati minn ġabra ta' żewġ studji kliniċi ta' 52 ġimgha kkontrollati bi placebo

	Insulina (N=526)	Insulina + sotagliflozin 200 mg (N=524)	Insulina + sotagliflozin 400 mg (N=525)
Incidenza ta' ipoglicemija severa (%)*	7.4	5.7	4.4
Tnaqqis fir-riskju ta' ipoglicemija severa meta mqabbel mal-insulina waħedha (%)	-	24 ^a	41 ^b
Rata ta' ipoglicemija dokumentata† (avvenimenti)	≤3.1 mmol/L: 19.0 ≤3.9 mmol/L: 95.6	≤3.1 mmol/L: 14.9 ≤3.9 mmol/L: 81.3	≤3.1 mmol/L: 15.0 ≤3.9 mmol/L: 83.7

għal kull sena li l-pazjenti damu fuq it-trattament) b'limiti ta' ≤ 3.1 jew ≤ 3.9 mmol/L			
Tnaqqis fir-riskju ta' ipoglicemija dokumentata mqabbel mal-insulina waħedha b'limitu ta' ≤ 3.1 mmol/L (%)		21 ^c	18 ^c
Rata ta' ipoglicemija dokumentata [†] bil-lejl [‡] (avvenimenti għal kull sena li l-pazjenti damu fuq it-trattament) b'limiti ta' ≤ 3.1 jew ≤ 3.9 mmol/L	≤ 3.1 mmol/L: 2.7 ≤ 3.9 mmol/L: 12.2	≤ 3.1 mmol/L: 2.3 ≤ 3.9 mmol/L: 11.0	≤ 3.1 mmol/L: 2.3 ≤ 3.9 mmol/L: 11.1
<p>* Definita bħala avveniment konsistenti ma' ipoglicemija fejn il-pazjent kien jeħtieg l-assistenza ta' persuna oħra biex jirkupra, intilef minn sensih, jew tatu aċċessjoni (irrispettivament jekk inkisbitx dokumentazzjoni bijokimika ta' valur baxx tal-glucose). L-ipoglicemija severa kollha pprezentata giet aġġudikata b'mod pożittiv.</p> <p>† Definita bħala valur dokumentat ta' SMBG jew ta' glucose fid-demmm tal-laboratorju daqs jew anqas mil-limitu ta' 3.1 jew 3.9 mmol/L.</p> <p>‡ Definita bħala avveniment li seħħ bejn 00:00 u 05:59 ta' filgħodu.</p> <p>^a p=0.28 ^b p=0.04 ^c p<0.01</p>			

Fi studju 3 f'gimgha 24 l-inciċenzi ta' ipoglicemija severa kienu 2.4% u 3.0% fuq placebo u sotagliflozin 400 mg, rispettivament u t-tnaqqis fir-rata ta' avvenimenti ta' ipoglicemija f'gimgha 24 (glucose fid-demmm ≤ 3.1 mmol/L) għal sotagliflozin 400 mg kien 22% (p<0.001) meta mqabbel mal-insulina waħedha.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Fit-3 studji kliniċi arbitrarji ta' Fażi 3 f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1, pazjenti b'eGFR < 45 mL/min/1.73 m² ġew esklużi, 79 tal-pazjenti esposti għal sotagliflozin kellhom eGFR < 60 mL/min/1.73 m² u 841 pazjent kellhom eGFR ≥ 60 sa ≤ 90 mL/min/1.73 m². It-tnaqqis fl-HbA1c osservat f'pazjenti b'eGFR ≥ 60 sa <90 mL/min/1.73 m² kien kumparabbli mat-tnaqqis fl-HbA1c osservat f'pazjenti b'eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m². F'pazjenti b'eGFR <60 mL/min/1.73 m² ġie osservat tnaqqis numeriku fl-HbA1c. Globalment ma kienu osservati l-ebda differenzi fis-sigurtà bit-trattament b'sotagliflozin meta mqabbel mal-insulina waħedha f'individwi b'eGFR bejn 45 u 60 mL/min/1.73 m².

Glucose fil-plasma waqt is-sawm

F'gabra ta' analiżi speċifikata minn qabel ta' studju 1 u studju 2, it-trattament b'sotagliflozin miżjud mal-insulina wassal għal bidliet fil-medja ta' LS mil-linja bażi ta' -0.56 mmol/l għal sotagliflozin 200 mg u -0.87 mmol/l għal sotagliflozin 400 mg fl-FPG meta mqabbel mal-insulina waħedha (0.32 mmol/l) f'gimgha 24.

Fl-istudju 3 kien hemm tnaqqis sinifikanti ta' 0.79 mmol/L (p<0.001) fl-FPG b'sotagliflozin 400 mg f'gimgha 24 meta mqabbel mal-insulina waħedha.

Pressjoni tad-demmm

F'gabra ta' analiżi speċifikata minn qabel ta' studju 1 u studju 2, it-trattament b'sotagliflozin miżjud mal-insulina wassal għal tnaqqis fl-SBP (-0.6 mmHg għall-placebo, -2.6 mmHg għal sotagliflozin 200 mg u -4.1 mmHg għal sotagliflozin 400 mg) f'gimgha 12. Gabra ta' analiżi ta' bidla fl-SBP f'pazjenti b'SBP ≥ 130 mmHg fil-linja bażi uriet tnaqqis akbar fl-SBP f'gimgha 12 (-5.4 mmHg għall-placebo, -9.0 mmHg għal sotagliflozin 200 mg u -10.7 mmHg għal sotagliflozin 400 mg).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Zynquista f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus tat-tip 1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK, pharmacokinetics) ta' sotagliflozin ġiet karatterizzata f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti diabetiċi. Ma ġew innutati l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku bejn iż-żewġ popolazzjonijiet.

Assorbiment

Il-medjan tat- T_{max} kien ivarja bejn 1.25 u 3 sigħat, fuq medda ta' doża waħda bejn 400 u 2000 mg. Wara għoti ta' hafna dozi (doża ta' 400 u 800 mg), il-valuri tal-medjan tat- T_{max} kienu jvarjaw minn 2.5 sa 4 sigħat.

Il-proporzjon ta' medicina assorbita wara għoti ta' doża waħda ta' sotagliflozin [^{14}C] ġiet stmata li hija mill-inqas 71%, abbażi tal-perċentwal tad-doża ta' radjuattività nnutat fl-awrina u għall-metaboliti ta' sotagliflozin fl-ippurjar.

Meta pilloli ta' sotagliflozin ingħataw ma' kolazzjon b'hafna kaloriji, l-esponiment għal sotagliflozin fil-plasma kif imkejje mis- C_{max} u l- AUC_{0-inf} kien madwar 2.5 u 1.5 drabi oghla, rispettivament, meta mqabbel mal-istat ta' sawm.

Distribuzzjoni

Kemm sotagliflozin kif ukoll il-metabolit prinċipali 3-O-glucuronide (M19) fil-bniedem, urew irbit qawwi mal-proteini tal-plasma tal-bniedem in vitro (proporzjon mhux marbut madwar 2%) li ma kienx dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' sotagliflozin u M19. Fi studji kliniċi l-irbit qawwi mal-proteini ġie kkonfermat u ma kienx influwenzat minn funzjoni mnaqqsa tal-kliewi jew tal-fwied.

Il-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' sotagliflozin wara għoti ta' doża waħda ta' 400 mg sotagliflozin [^{14}C] mill-ħalq insab li kien għoli hafna b'valur medju ta' 9,392 L.

Bijottransformazzjoni

F'individwi f'saħħithom l-għoti ta' doża waħda ta' 400 mg sotagliflozin [^{14}C] indikat li sotagliflozin jiġi metabolizzat b'mod estensiv l-aktar f'M19 li rrapreżenta 94% tar-radjuattività fil-plasma.

Ir-rotta primarja tal-metaboliżmu ta' sotagliflozin fil-bniedem hija l-glukuronidazzjoni permezz tal-uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases primarjament permezz ta' UGT1A9, u fi grad hafna inqas permezz ta' UGT1A1 u UGT2B7 kif ukoll ossidazzjoni, permezz ta' CYP3A4.

Meta sotagliflozin inżamm taħt kondizzjonijiet favorevoli ma' UGT1A9, M19 kien il-konjugat prinċipali li ġie osservat. Ma kienu identifikati l-ebda glukuronidi ta' acyl ta' sotagliflozin.

Fi studji in vitro, sotagliflozin ma inibixxiex CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, jew 3A4, u lanqas induċa CYP 1A2, 2B6, jew 3A4.

Sotagliflozin u M19 ma kellhom l-ebda potenzjal sinifikanti li jinibixxu OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 u OATP1B3.

M19 huwa induttur u inibitur ta' CYP3A4 u inibitur ta' CYP2D6.

In vitro sotagliflozin intwera li għandu effetti inibitorji fuq P-gp u fuq il-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein). M19 wera effetti inibitorji kontra OATP1B1/B3 u MRP2 in vitro.

Eliminazzjoni/tneħħija

Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 400 mg sotagliflozin [^{14}C], intwera li 57% u 37% tar-radjuattività tneħħew mal-awrina u mal-ippurjar, rispettivament. Dawn ir-riżultati juru li r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' materjal marbut mal-medicina kienet mill-kliewi.

Il-metabolit predominanti nnutat fl-awrina kien M19, li jirrapreżenta 33% tad-doża radjuattiva mogħtija. Sotagliflozin [^{14}C] mhux mibdul kien l-aktar valur radjuattiv predominanti nnutat fl-ippurġar b'rappreżentazzjoni ta' medja ta' 23% tad-doża radjuattiva totali mogħtija. F'voluntiera f'saħħithom, medja tat-tneħħija totali apparenti ta' sotagliflozin mill-ġisem (CL/F) kienet fuq firxa minn 261 sa 374 L/siegħa. Is-CL/F stmata permezz ta' PK ta' popolazzjoni, li l-parti kbira tagħha stmat pazjenti T1DM, kienet 239 L/siegħa. Medja tat- $T_{1/2}$ terminali kienet fuq firxa minn 21 sa 35 siegħa għal sotagliflozin u minn 19 sa 26 siegħa għal M19.

Linearità/nuqqas ta' linerità

Il-PK ta' sotagliflozin dehret li hija fi proporzjon mad-doża fil-firxa tad-doża terapewtika ta' 200 mg sa 400 mg QD.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

L-esponiment għal sotagliflozin ġie vvalutat fi studju apposta ta' individwi b'indeboliment hafif (tneħħija tal-kreatinina [CL_{cr}]: 60 sa inqas minn 90 mL/min) u moderat (CL_{cr} : 30 sa inqas minn 60 mL/min) tal-kliewi u b'funzjoni normali tal-kliewi. F'individwi b'indeboliment tal-kliewi, l-esponiment għal sotagliflozin wara doża waħda ta' 400 mg kien madwar 1.7 drabi oghla f'individwi b'indeboliment hafif u sa 2.7 drabi oghla f'individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi meta mqabbel ma' funzjoni normali tal-kliewi.

It-tneħħija apparenti ta' sotagliflozin tonqos ma tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi. Mudell PK ta' popolazzjoni li għaqqad flimkien *data* minn pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u individwi f'saħħithom stmata għal individwi b'CKD fl-Istadju II (eGFR ≥ 60 u < 90 mL/min/1.73 m²) u CKD fl-Istadju IIIa (eGFR ≥ 45 u < 60 mL/min/1.73 m²) li l-esponimenti għal sotagliflozin kienu 1.5 drabi oghla meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Għal individwi b'CKD fl-Istadju IIIb (eGFR ≥ 30 u < 45 mL/min/1.73 m²) u CKD fl-Istadju IV (eGFR ≥ 15 u < 30 mL/min/1.73 m²) l-esponimenti għal sotagliflozin kienu 1.95 u 2.25 drabi oghla meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju f'individwi b'funzjoni mnaqqsa tal-fwied, l-AUC ta' sotagliflozin ma żdiditx f'individwi b'indeboliment hafif (Child Pugh A) tal-fwied, iżda żdiedet bi ~ 3 drabi aktar b'indeboliment moderat (Child Pugh B) tal-fwied u b' ~ 6 drabi aktar f'individwi b'indeboliment sever (Child Pugh C) tal-fwied.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied.

Anzjani

Abbaži ta' analiżi ta' PK ta' popolazzjoni, l-età ma kellha l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' sotagliflozin.

Piż tal-ġisem

Abbaži ta' analiżi PK ta' popolazzjoni, l-esponiment għal sotagliflozin instab li jonqos ma żieda fil-piż tal-ġisem. Konsegwenza ta' dan, pazjenti b'piż baxx jista' jkollhom xi ftit żieda fl-esponiment u pazjenti b'piż għoli jkollhom xi ftit tnaqqis fl-esponiment. Madankollu, id-differenzi fl-esponiment ma kinux meqjusa li għandhom sinifikat kliniku u għalhekk ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbaži tal-piż.

Sess tal-persuna u r-razza

Abbaži ta' analiżi ta' PK ta' popolazzjoni is-sess tal-persuna u r-razza ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-PK ta' sotagliflozin.

Pazjenti pedjatriċi

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studju dwar riskju ta' kaġun ta' kanċer fil-far, ġiet osservata zieda sinifikanti b'mod statistiku fil-karċinoma taċ-ċellula follikulari tat-tirojde f'irġiel b'75 mg/kg/jum, madwar 14-il darba l-MRHD, l-oghla doża evalwata. Fi studju dwar doži ripetuti li evalwa l-mekkaniżmi li setgħu kienu responsabbli għaż-zieda fl-inċidenza ta' karċinoma tat-tirojde osservata fl-istudju dwar kaġun ta' kanċer fil-far, ġie konkluż li ż-zieda kienet assoċjata maż-żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH, thyroid stimulating hormone) marbut ma' sotagliflozin. Fil-far, it-TSH tqies bħala s-sustanza primarja li tikkawża l-kanċer b'sotagliflozin li jiffunzjona bħala sustanza sekondarja li tikkawża l-kanċer. Dawn il-bidliet ma kinux meqjusa rilevanti għall-bnedmin minhabba li t-TSH mhuwix sustanza li tikkawża l-kanċer fil-bnedmin.

Sotagliflozin ma kienx mutageniku jew klastogeniku.

Fi studju dwar il-fertilità fil-firien, sotagliflozin ma kellu l-ebda effett fuq il-kapaċità riproduttiva, il-fertilità u l-vijabilità tal-embriju u tal-fetu.

Fi studju dwar tossikoloġija fil-firien żgħażaġh, ġew osservati bidliet fil-kliewi meta sotagliflozin inġhata matul perjodu ta' żvilupp tal-kliewi li jaqbel ma' tard fit-tien u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem. L-esponiment kien madwar 5 darbiet (irġiel) u 11-il darba (nisa) aktar mill-esponiment kliniku bid-Doża Massima Rrakomandata għall-Bniedem (MRHD, Maximum Recommended Human Dose) u kkawża dilatazzjoni riversibbli fit-tubuli tal-kliewi.

Fl-istudji tal-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fil-firien u l-fniek, sotagliflozin inġhata mill-ħalq b'doži sa 350 mg/kg fil-firien u 200 mg/kg fil-fniek. Fl-istudju tal-far, ġew osservati mewt tal-embriju, effetti fuq it-tkabbir tal-fetu flimkien ma' anormalitajiet kardjovaskulari u skelettriċi b'esponiment li kien multiplu ta' 158 darba aktar mill-esponiment fil-bniedem bid-doża ta' 400 mg/kuljum. L-effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu bi 350 mg/kg/jum kienu assoċjati ma' tossiċità fl-omm (telf ta' piż tal-ġisem/tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fil-konsum tal-ikel waqt il-jiem (GD, gestation day) 6 sa 8 tat-tqala). L-esponiment f'livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett fil-far kien 40 darba aktar mill-esponiment bl-MRHD. Ma ġiet osservata l-ebda tossiċità bid-doži sa 200 mg/kg/jum fil-fenek, li kienet sa 9 darbiet aktar mill-esponiment uman bl-MRHD.

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid, ma kienu osservati l-ebda effetti avversi marbuta ma' sotagliflozin f'nisa tqal u li qed iredgħu u fl-iżvilupp tal-frieh fil-firien.

Fi studju li evalwa l-effetti possibbli ta' sotagliflozin fuq l-iżvilupp ta' firien żgħażaġh, ma kienet osservata l-ebda tossiċità marbuta ma' sotagliflozin wara l-għoti ta' doži orali sa madwar 18 u 31 darba aktar minn dik tal-MRHD (400 mg/jum) għall-irġiel u n-nisa, rispettivament

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)
Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate
Talc

Kisa tar-rita

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Talc

Indigo carmine aluminium lake (E132).

Linka tal-istampar

Shellac

Iron oxide black (E172)

Propylene glycol

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji opaki tal-PVC/PCTFE/Aluminju.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 pillola miksijin b'rita, u pakkett b'ħafna ta' 200 pillola miksijin b'rita (2 pakketti ta' 100 pillola miksijin b'rita).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Zynquista 200 mg pilloli miksija b'rita:

EU/1/19/1363/001 10 pilloli miksija b'rita

EU/1/19/1363/002 20 pillola miksija b'rita

EU/1/19/1363/003 30 pillola miksija b'rita

EU/1/19/1363/004 60 pillola miksija b'rita

EU/1/19/1363/005 90 pillola miksija b'rita

EU/1/19/1363/006 100 pillola miksija b'rita

EU/1/19/1363/007 180 pillola miksija b'rita

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) pillola miksija b'rita (pakkett multiplu)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 April 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Zynquista (sotagliflozin), bhala zieda mat-terapija tal-insulina biex itejjeb il-

kontroll glicemiku f' adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 1 b' Indici tal-Massa tal-Ġisem (BMI, Body Mass Index) ≥ 27 kg/m², li ma kisbux kontroll glicemiku xieraq minkejja l-aħjar terapija bl-insulina, f' kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv għal sotagliflozin, inklużi l-mezz ta' komunikazzjoni, il-mod ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-iskop tal-materjal edukattiv huwa li jipprovdi gwida dwar kif timmaniġġja r-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete (DKA, diabetic ketoacidosis) f' pazjenti b' dijabete tat-tip 1.

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn sotagliflozin ikun fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/min jieħu ħsiebhom li jkunu mistennija li jordnawh b' riċetta, jagħtuh b' riċetta jew jużaw il-prodotti kollhom aċċess għal:

- Gwida għall-Professjonijisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa inkluża l-lista li jiċċekkja magħha t-tabib
- Gwida tal-Pazjent/tal-Persuna li tieħu Ħsiebu
- Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

Il-gwida għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa inkluża l-lista li t-tabib jeċċekkja magħha għandu jkollha l-elementi l-aktar importanti li ġejjin:

- Sotagliflozin mhuwiex sostitut tal-insulina (u huwa ma jibdilx is-sensittività għall-insulina).
- Ir-riskju ta' DKA jiżdided bi trattament b' sotagliflozin.
- Jekk wieħed jiġi trattat b' sotagliflozin, il-livelli tal-glucose ma jiriflettux b' mod xieraq il-htieġa għall-insulina, u DKA tista' sseħħ f' pazjenti trattati b' sotagliflozin anke jekk il-livelli tal-glucose jkunu taħt 14-il mmol/l (250 mg/dl). Għaldaqstant, il-monitoraġġ tal-glucose għandu jkun supplimentat mill-monitoraġġ tal-ke-ton.
- Pazjenti b' DKA b' livell normali ta' glucose fid-demm jistgħu jkunu jeħtieġu glucose barra mill-kura standard għal DKA u sotagliflozin għandu jitwaqqaf jekk isseħħ DKA.
- Gwida għat-tabib biex jistma jekk il-pazjenti huwiex eliġibbli biex jordalu sotagliflozin, eż. kriterji tal-għażla tal-pazjent jinkludu li wieħed iżomm mat-trattament tal-insulina u mal-ammonti tal-insulina li inqas minnha ma jkunx hemm rispons xieraq, il-beta-hydroxybutyrate (BHB) tal-pazjent < 0.6 mmol/L jew il-ke-toni fl-awrina $< 1+$, BMI ≥ 27 kg/m², in-nuqqas ta' fatturi ta' riskju għal DKA.
- Gwida għat-tabib biex jistma jekk il-pazjent huwiex ippreparat u interessat li jittestja l-ke-toni tiegħu stess qabel u matul it-terapija.
- Sommarju tar-rakkomandazzjonijiet għall-pazjenti, b' mod partikolari dwar il-kejl tal-ke-ton fid-demm u l-immaniġġjar tal-ġranet meta jkun ma jiflaħx.
- Għal dawk li jużaw il-pompa: ordna sotagliflozin biss lil dawk il-pazjenti li għandhom esperjenza fl-użu tal-pompa, fl-strateġiji biex isolvu problemi komuni li jistgħu jinaqalghu meta jseħħ waqfien temporanju fl-għoti tal-insulina permezz tal-pompa minhabba ħsara fil-pompa.
- Aġti parir lill-pazjent u istma l-aderenza tagħhom mal-monitoraġġ tal-ke-ton filwaqt li tistabilixxi l-livell tal-ke-ton tal-linja bażi tagħhom minn ġimgħa sa ġimagħtejn qabel il-bidu tat-trattament u aċċerta ruhek li l-pazjent
 - Irċieva edukazzjoni/taħriġ fl-ittestjar tal-ke-ton u dwar l-interpretazzjoni/u l-azzjoni li għandu jieħu fuq ir-riżultati tat-test.
 - Huwa lest li/kapaċi jagħmel l-ittestjar tal-ke-ton kif ordnat.
 - Huwa infurmat b' mod xieraq dwar kif jimmaniġġja il-ġranet meta jkun ma jiflaħx.
- Aċċerta ruhek li l-pazjent qieghed fuq l-aħjar doża tal-insulina qabel jinbeda t-trattament b' sotagliflozin.
- It-trattament b' sotagliflozin għandu jitwaqqaf b' mod temporanju qabel operazzjonijiet jew f' każ ta' rikoverar l-isptar għal mard akut serju.
- Jekk iż-zieda ta' sotagliflozin twassal għal tnaqqis kbir fil-htieġa tal-insulina, għandu jitqies it-twaqqif ta' sotagliflozin biex jiġi evitat ir-riskju ta' DKA.

Il-gwida tal-pazjent/tal-persuna li tieħu ħsiebu għandha jkun fiha l-elementi l-aktar importanti li ġejjin:

- Sotagliflozin mhuwiex sostitut tal-insulina.

- DKA tista' ssehh f' pazjenti ttrattati b' sotagliflozin anke jekk il-livelli tal-glucose huma taht l-14-il mmol/l (250 mg/dl), i.e. spjegazzjoni tal-kuncett ta' DKA b'livell normali ta' glucose fid-dem.
- Sinjali/sintomi ta' DKA – jekk ma tigix immaniġġjata b' mod xieraq DKA tista' tkun severa u fatali.
- Kif tkejjel il-ketoni, kif tinterpreta r-riżultati u x'għandek tagħmel f'każ ta' ketoni għoljin/DKA (ikuntattja Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Sahha immedjatament jekk BHB > 0.6 mmol/L bis-sintomi jew jekk BHB > 1.5 mmol/L bis-sintomi jew mingħajrhom).
- Tnaqqis tad-doża tal-insulina matul it-trattament għandu jsir biss meta jkun meħtieġ biex tevita l-ipoglicemija u għandu jsir b'kawtela biex tevita ketozi u DKA.
- Tibdiex restrizzjoni tal-kaloriji jew tal-karboidrati waqt li tkun qed tigi ttrattat b' sotagliflozin.

Il-kartuna ta' allert tal-pazjent għandu jkun fiha l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Il-kartuna ta' allert tal-pazjent għandha tigi pprezentata lil kwalunkwe Professjonist fil-Qasam tal-Kura tas-Sahha li jiġi kkonsultat.
 - DKA tista' ssehh b' sotagliflozin anke jekk il-livelli tal-glucose jkunu taht l-14-il mmol/l (250 mg/dl).
 - Sinjali/sintomi ta' DKA.
 - Pazjenti b'DKA b'livell normali ta' glucose fid-dem għandhom jirċievu glucose, insulina u fluwidi għal DKA, sotagliflozin għandu jitwaqqaf.
 - Sotagliflozin għandu jitwaqqaf b' mod temporanju qabel operazzjonijiet jew rikoverar l-isptar għal mard akut serju.
 - Dettalji biex tikkuntattja 'min ordna' sotagliflozin u 'L-isem tal-pazjent'.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
PASS mhux intervenzjonali: Sabiex tigi stmata l-incidenta ta' DKA pazjenti b'T1DM ittrattati b' sotagliflozin biex tigi stmata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju implimentati fl-Ewropa, l-MAH għandu jagħmel u jissottometti riżultati minn studju ta' osservazzjoni ta' koorti bl-użu ta' sorsi eżistenti ta' dejta f' pajjiżi Ewropej fejn sotagliflozin se jiġi mniedi għal T1DM.	31/12/2024

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA bil-kaxxa ċ-ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynquista 200 mg pilloli miksijin b'rita
sotagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksijin b'rita

20 pillola miksijin b'rita

30 pillola miksijin b'rita

60 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

100 pillola miksijin b'rita

180 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1363/001 (200 mg – 10 pilloli miksija b'rita)
EU/1/19/1363/002 (200 mg – 20 pillola miksija b'rita)
EU/1/19/1363/003 (200 mg – 30 pillola miksija b'rita)
EU/1/19/1363/004 (200 mg – 60 pillola miksija b'rita)
EU/1/19/1363/005 (200 mg – 90 pillola miksija b'rita)
EU/1/19/1363/006 (200 mg – 100 pillola miksija b'rita)
EU/1/19/1363/007 (200 mg – 180 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA b'pakkett b'hafna (bil-Kaxxa ċ-Ċelesti)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynquista 200 mg pilloli miksijin b'rita
sotagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 200 (2 pakketti ta' 100) pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1363/008 200 pillola miksijin b'rita (2 pakketti ta' 100)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ <IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA minghajr il-Kaxxa è-Ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynquista 200 mg pilloli miksijin b'rita
sotagliflozin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

100 pillola miksijin b'rita
Komponent ta' pakkett b'hafna, ma jistax jinbiegħ separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 pakketti ta' 100 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynquista 200 mg pilloli
sotagliflozin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Guidehouse Germany GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

Din il-kartuna fiha informazzjoni importanti ta' sigurtà dwar il-ketoacidozi tad-dijabete (DKA, diabetic ketoacidosis)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effetti sekondarji li jista' jkollok: [Għandha tiġi aġġustata kont il-Pajjiż (inkludi numru tat-telefon...)]

Informazzjoni għall-pazjent:

Jekk jogħġbok dejjem gorr din il-kartuna fuqek u uriha lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professional) li inti tikkonsulta sabiex tinformhom dwar it-trattament li inti qed tieħu bħalissa b'ZYNQUISTA.

Jekk jogħġbok ikkonsulta l-Gwida għall-Pazjent/għall-Persuna li Tieħu Hsieb lill-Pazjent għal aktar informazzjoni diskussa mat-tabib tiegħek dwar it-teħid ta' Zynquista u r-riskju ta' DKA. Aqra l-fuljett ta' tagħrif ta' Zynquista għal informazzjoni kompluta u struzzjonijiet dwar l-użu.

Informazzjoni għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa:

Dan il-pazjent qiegħed juża' ZYNQUISTA għat-trattament tad-Dijabete Mellitus tat-Tip 1 (T1DM Type 1, Diabetes Mellitus). Dan it-trattament huwa indikat biex jiżdied mat-terapija tal-insulina sabiex itejjeb il-kontroll glicemiku f'adulti b'T1DM li għandhom BMI ≥ 27 kg/m², li ma kisbux kontroll glicemiku xieraq minkejja l-aħjar terapija bl-insulina.

- ZYNQUISTA jzid ir-riskju ta' DKA. DKA tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati b'Zynquista anke jekk il-livelli tal-glucose fid-demm ikunu inqas minn 14-il mmol/l (250 mg/dl). Din il-preżentazzjoni mhux tipika ta' DKA tista' tittardja d-dijanjozi u t-trattament.
- Għall-pazjenti li jkunu qed jieħdu ZYNQUISTA, il-glucose mhuwiex markatur affidabbli għal DKA u għandu jiġi supplimentat b'monitoraġġ għall-ke-ton
- Sinjali u sintomi ta' DKA jinkludu:
 - nawsjja, rimettar, jew uġiġħ fl-addome
 - anoreksja
 - għatx eċċessiv
 - għeja jew ngħas mhux tas-soltu
 - diffikultà biex jittieħed in-nifs
 - konfużjoni
- Waqqaf Zynquista immedjatament jekk il-livell ta' BHB tal-pazjent jkun > 0.6 mmol/L (keton fl-awrina 1+) bis-sintomi jew jekk BHB jkun > 1.5 mmol/L (keton fl-awrina 2+) bis-sintomi jew mingħajrhom.
- Pazjenti li jkollhom DKA b'livell normali ta' glucose fid-demm għandhom jirċievu glucose, insulina u fluwidi għall-immaniġġjar tad-DKA, sotagliflozin għandu jitwaqqaf.
- ZYNQUISTA għandu jitwaqqaf b'mod temporanju qabel operazzjonijiet jew rikoverar l-isptar għal mard akut serju.

L-isem tal-pazjent:-----

Id-data meta ZYNQUISTA ġie ordnat b'riċetta l-ewwel darba:-----

In-numru taċ-ċentru:-----

L-isem tal-HCP li qed jitratta:-----

In-numru ta' kuntatt tal-HCP li qed jitratta:-----

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zynquista 200 mg pilloli miksiġin b'rita sotagliflozin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Zynquista u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zynquista
3. Kif għandek tiehu Zynquista
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zynquista
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zynquista u għalxiex jintuża

Zynquista fih is-sustanza attiva sotagliflozin, mediċina li tbaxxi l-livell tal-glucose fid-demm (zokkor fid-demm). Sotagliflozin jahdem billi jdewwem u jnaqqas l-assorbiment tal-glucose mill-ikel, u billi jżid l-ammont ta' glucose li jitneħħa mal-awrina. Flimkien dawn l-azzjonijiet jgħinu biex ibaxxu ż-żieda fl-ammont ta' glucose fid-demm li jseħħ f'pazjenti bid-dijabete.

Zynquista jintuża miżjud mat-trattament tal-insulina f'adulti bid-dijabete tat-tip 1 b'indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) ta' 27 jew aktar. BMI huwa kejl tal-piż tiegħek b'rabta mat-tul tiegħek. Dijabete tat-tip 1 hija marda fejn is-sistema immuni tal-ġisem tiegħek teqred iċ-ċelloli li jipproduċu l-insulina fil-frixa u l-ġisem jipproduċi ftit li xejn insulina, l-ormon li s-soltu jikkontrolla l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek.

Huwa importanti li inti tkompli wkoll bil-pjan tad-dieta u tal-eżerċizzju tiegħek u t-trattament tal-insulina kif miftiehem mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zynquista

Tihux Zynquista:

- Jekk inti allergiku għal sotagliflozin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Ketoacidozi tad-dijabete (DKA) hija possibbilment problema ta' theddida għall-ħajja li jista' jkollok bid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi tal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demm tiegħek, li jidhru mit-testijiet. Jekk tiżviluppa dawn is-sintomi kkuntattja lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb spjar

minnufih.

Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidożi tad-dijabete jista' jiddied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, abbuż tad-droga, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa tad-doża tal-insulina, jew bżonn akbar ta' insulina minħabba operazzjoni serja, mard serju jew infezzjoni. Ara wkoll sezzjoni 4.

Barra minn dan il-fuljett, kartuna ta' allert tal-pazjent hija inkluża fil-pakkett li fiha informazzjoni importanti dwar sigurtà li inti teħtiegħ qabel u matul it-trattament b'Zynquista. It-tabib tiegħek se jiskedalek sessjoni apposta ta' edukazzjoni, biex jiddiskuti r-riskju ta' DKA, kif tagħraf fatturi ta' riskju, sinjali jew sintomi ta' DKA, kif u meta timmonitorja l-livelli tal-ke-ton u liema azzjonijiet għandhom jittieħdu meta l-livelli tal-ke-ton jkunu għoljin.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Zynquista, u matul it-trattament:

- jekk inti għadek is-sintomi li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjal ta' kondizzjoni serja, ketoacidożi tad-dijabete (**ara wkoll sezzjoni 4**):
 - nawsja, rimettar jew uġiġh fl-addome
 - għatx eċċessiv
 - tħossok għajjen il-ħin kollu
 - livelli għoljin ta' ketoni fit-testijiet tal-awrina jew ta' beta-hydroxybutyrate (BHB) fit-testijiet tad-demmm
 - diffikultà biex tieħu n-nifs/teħid tan-nifs mgħaġġel, fil-fond
 - nifs b'riħa ta' frott
 - diffikultà toqgħod attent/a, jew konfużjoni
 - telf ta' piż f'daqqa
- jekk għandek mard mediku akut jew tagħmel operazzjoni
- jekk m'għandekx aċċess għall-materjali tal-ittestjar tal-ke-ton jew l-ebda aċċess immedjat għal tabib jekk il-livelli tal-ke-ton fid-demmm jew fl-awrina jkunu għoljin
- jekk inti qed tuża doża baxxa tal-insulina
- jekk inti qieghed fuq dieta b'restrizzjoni tal-kaloriji, restrizzjoni tal-karboidrati jew dieta ketoġenika
- jekk kellek storja riċenti jew rikurrenti ta' ketoacidożi tad-dijabete (eż. episodju 1 fl-aħħar 3 xhur jew aktar minn episodju 1 fl-aħħar 6 xhur)
- jekk għandek problemi fil-kliewi
- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek infezzjoni fil-kilwa jew fil-passaġġ tal-awrina. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tieqaf tieħu Zynquista sakemm tirkupra
- jekk għandek storja ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikurrenti fil-ġenitali bil-ħmira (traxx)
- jekk tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiki] jew ibaxxu l-pressjoni jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena). Staqsi dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- jekk tiżviluppa tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensittività, ħmura, jew nefħa tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejħa fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi ttrattata immedjatament.

Kura tas-saqajn

Għall-pazjenti kollha bid-dijabete huwa importanti li tiċċekkja saqajk b'mod regolari u ssegwi kwalunkwe parir ieħor fuq il-kura tas-saqajn mingħand it-tabib jew l-infermier tiegħek.

Glucose fl-awrina

Minħabba kif jaħdem Zynquista, l-awrina tiegħek se tagħti riżultat pożittiv għaz-zokkor waqt li inti tkun qed tieħu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Zynquista mhuwiex rrakkomandat għal tfal u adolexxenti li għandhom taħt it-18-il sena, minħabba li ma ġiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Zynquista

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- digoxin jew digitoxin (mediċini użati għall-problemi tal-qalb). Il-livell ta' digoxin jew digitoxin fid-demm tiegħek jista' jkun jeħtieġ jiġi ċċekkjat jekk inti tieħu dawn il-mediċini ma' Zynquista.
- phenytoin jew phenobarbital (mediċini tal-epilessija użati biex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- ritonavir (mediċina użata biex tittrata infezzjoni tal-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex tiġi trattata t-tuberekulozi u xi infezzjonijiet oħra).

Minħabba li sotagliflozin jittieħed flimkien mal-insulina, tista' sseħħ ipoglicemija waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-insulina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif għandek tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek waqt li inti tqila. Zynquista m'għandux jintuża waqt l-aħħar sitt xhur tat-tqala.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina jekk inti tixtieq tredda' jew jekk inti qed tredda'. Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix ġol-ħalib tas-sider. Inti m'għandekx tieħu din il-mediċina jekk inti qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

X'aktarx li Zynquista mhux se jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Zynquista jittieħed mal-insulina, li tista' tikkawża l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jitbaxxew wisq (ipoglicemija) li twassal għal sintomi bħal roġħda, għaraq, u bidla fil-vista, u dan jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex inti ssuq u tuża magni. Issuqx u tużax għodod jew magni, jekk thossok stordut waqt it-trattament tad-dijabete.

3. Kif għandek tieħu Zynquista

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

Id-doża rakkomandata ta' Zynquista hija pillola waħda ta' 200 mg darba kuljum qabel l-ewwel ikla tal-jum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk iżidlekx id-doża għal 400 mg dabra kuljum.

It-tabib tiegħek se jordnalek id-doża li hija tajba għalik. Tibdilx id-doża sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Kif tieħu din il-mediċina

- Zynquista għandu jittieħed darba kuljum mill-ħalq.
- Il-pillola għandha tittieħed qabel l-ewwel ikla tal-jum
- Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar id-doża tal-insulina waqt li tkun qed tieħu Zynquista.

It-tabib tiegħek se jordnalek Zynquista flimkien ma' trattament tal-insulina biex ibaxxi l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek. Segwi l-istruzzjonijiet dwar kif għandek tieħu din (dawn) il-mediċina(i) l-oħra biex tikseb l-aħjar riżultati għal saħħtek.

Jekk tieħu aktar Zynquista milli suppost

Jekk tieħu aktar pilloli Zynquista milli suppost, kellem tabib jew mur fi sptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-mediċini miegħek.

Jekk tinsa tiehu Zynquista

Jekk tinqabeż doża, hija għandha tittiehed kemm jista jkun malajr malli tiftakar fid-doża li tkun insejt tiehu.

Tihux doża doppja ta' Zynquista biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Zynquista

Tiqafx tiehu Zynquista mingħajr mal-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta inti tieqaf tiehu Zynquista.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Ketoacidozi tad-dijabete (DKA), tidher b'mod komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

Dawn huma s-sinjali u s-sintomi ta' ketoacidozi tad-dijabete (ara wkoll sezzjoni 2 taht, '**Twissijiet u prekawzjonijiet**):

- nawsja, rimettar, jew ugiġh fl-addome
- għatx eċċessiv
- tħossok għajjen/a l-hin kollu
- livelli għoljin ta' ketoni fit-testijiet tal-awrina jew beta-hydroxybutyrate (BHB) fit-testijiet tad-demmm
- diffikultà bit-tehid tan-nifs /tehid tan-nifs mgħaġġel, fil-fond
- nifs b'riha ta' frott
- diffikultà toqghod attent/a, jew konfużjoni
- telf ta' piż f'daqqa.

Waqt li tkun qed tiġi ttratat/a b'Zynquista r-risku ta' DKA jiżdied u tista' ssehh b'livell baxx, normali jew għoli ta' glucose fid-demmm. Iċċekkja l-ketoni b'mod regolari matul l-ewwel ġimagħtejn wara li tibda Zynquista. Jekk għandek kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi, jew jekk qieghed/da f'sitwazzjoni li tista' żzidlek ir-riskju ta' DKA, inti għandek tiċċekkja l-ketoni tiegħek, jew fid-demmm jew inkella fl-awrina. Jekk inti qed tuża pompa tal-insulina, immonitorja l-livelli tal-keton tiegħek wara li tibdel il-materjali tal-pompa.

F'każ ta' possibbiltà ta' DKA jew jekk il-livelli tal-keton ikunu għoljin ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fl-eqreb sptar minnufih. It-tabib jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Zynquista b'mod temporanju.

Matul sessjoni apposta li t-tabib tiegħek jista' jiskeda, iddiskuti kif għandek timmaniġġja livelli għoljin ta' ketoni biex tevita DKA (ara sezzjoni 2).

Qis li ġgħorr fuqek il-hin kollu l-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent, li ngħatatlek mit-tabib tiegħek u li qegħda wkoll ġol-pakkett tal-prodott. Uriha lit-tobba, lill-infermiera u l-ispizjara kollha tiegħek meta tiġi bżonn xi trattament. Tista' tikseb ukoll il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent billi tiskenja l-kodiċi QR jew billi żzur is-sit elettroniku taht:

Effetti sekundarji ohra:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni bil-ħmira (traxx) fil-vagina (sinjali jistghu jinkludu irritazzjoni, ħakk, tnixxija jew riħa mhux tas-soltu)

Komuni (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100)

- dijarea
- livelli għoljin tal-ketoni fid-demm tiegħek
- infezzjoni bil-ħmira (traxx) fil-pene (sinjali jistghu jinkludu irritazzjoni, ħakk, tnixxija jew riħa mhux tas-soltu)
- tagħmel awrina aktar mis-soltu jew bżonn li tagħmilha aktar ta' spiss
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina, is-sinjali jinkludu sensazzjoni ta' ħruq meta tagħmel l-awrina, awrina li tidher imdardra, uġiġħ fil-pelviċi, jew uġiġħ f'nofs id-dahar (meta jkunu infettati l-kliewi)
- deidratazzjoni (titlef wisq ilma minn ġismek, is-sintomi jinkludu ħalq xott, tħossok stordut/a, jagħtik mejt, jew tħossok dgħajjef/a, speċjalment meta tqum bil-wieqfa, ħass ħażin)
- gass
- testijiet tad-demm jistghu juru zieda fl-ammont ta' kolesterol ħażin fid-demm (imsejjaħ LDL – tip ta' xaħam fid-demm tiegħek)
- testijiet tad-demm jistghu juru zieda fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (imsejjaħ emoglobina)
- testijiet tad-demm jistghu juru zieda marbuta mal-funzjoni tal-kliewi (bħal 'kreatinina').

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zynquista

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għadhiex bżonn kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-pakkett fih xi ħsara jew fih xi sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Zynquista

- Is-sustanza attiva hija sotagliflozin.

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin

- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460i), croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica; magnesium stearate; talc.
 - kisja tar-rita: poly(vinyl alcohol); macrogol; titanium dioxide (E 171); talc; indigo carmine aluminium lake (E132).

- linka tal-istampar: shellac; iron oxide black (E172); propylene glycol.

Kif jidher Zynquista u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Zynquista 200 mg miksija b'rita (pilloli) huma blu, ovali b'“2456” fuq naħa waħda stampata b'linka sewda (tul tal-pillola: 14.2 mm, wisa' tal-pillola: 8.7 mm).

Zynquista huwa disponibbli f'folji opaki tal-PVC/PCTFE/Aluminju.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 pillola miksija b'rita, u pakkett multiplu ta' 200 pillola miksija b'rita (2 pakketti ta' 100 pillola miksija b'rita).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jkollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

il-Ġermanja

Manifattur

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>