

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 200 mg de sotagliflozina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, oval, azul com “2456” impresso a tinta preta numa face (comprimento do comprimido: 14,2 mm; largura do comprimido: 8,7 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zynquista é indicado como adjuvante da insulinoterapia para melhorar o controlo glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 1 com um Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² que não conseguiram obter o controlo glicémico adequado apesar de insulinoterapia otimizada.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Zynquista deve ser iniciada e supervisionada por um médico com experiência no tratamento da diabetes mellitus tipo 1.

Posologia

A dose recomendada é de 200 mg de sotagliflozina uma vez por dia antes da primeira refeição do dia. Depois de, pelo menos, três meses, se for necessário controlo glicémico adicional, em doentes que tolerem 200 mg de sotagliflozina, a dose pode ser aumentada para 400 mg uma vez por dia.

Antes de iniciar o tratamento com sotagliflozina 200 mg e antes de aumentar a dose para 400 mg de sotagliflozina:

- Os fatores de risco para cetoacidose diabética (CAD) devem ser avaliados e os níveis de corpos cetónicos devem ser avaliados conforme habitual. Se os níveis de corpos cetónicos estiverem elevados (leitura de beta-hidroxibutirato sanguíneo (BHB) superior a 0,6 mmol/L ou níveis de corpos cetónicos na urina com uma cruz (+)), o tratamento com sotagliflozina não deve ser iniciado nem deve ser aumentada a dose para 400 mg de sotagliflozina até os níveis de corpos cetónicos regressarem aos valores normais (ver secção 4.4).
- Recomenda-se que os doentes obtenham vários valores de linha de base dos níveis de corpos cetónicos no sangue ou na urina ao longo de uma a duas semanas antes de iniciar a terapêutica com sotagliflozina e os doentes devem familiarizar-se com a forma como os seus comportamentos e circunstâncias afetam os seus níveis de corpos cetónicos.

- Os doentes têm de ser capazes de efetuar o autocontrolo dos aspetos quotidianos da sua doença, incluindo a automonitorização dos níveis de glicose e de corpos cetónicos.
- Os doentes devem ser informados, numa sessão educativa especial, do risco de CAD, como reconhecer os factores de risco da CAD, sinais e sintomas, como e quando monitorizar os níveis de corpos cetónicos e que acções tomar quando os níveis dos corpos cetónicos estão elevados (ver secção 4.4).
- Recomenda-se a correção da depleção do volume antes de iniciar a sotagliflozina em doentes com esta condição (ver secção 4.4).

A sotagliflozina deve ser administrada apenas como adjuvante da insulina. De modo a evitar uma hipoglicemia com a primeira dose de sotagliflozina, pode ser ponderada uma redução de 20% no bolus de insulina administrado com a primeira refeição.

As doses de bolus subsequentes deverão ser ajustadas individualmente com base nos resultados da glicemia. Não é recomendada qualquer redução da insulina basal ao iniciar a sotagliflozina.

Subsequentemente, a insulina basal deve ser ajustada com base nos resultados de glicemia. Quando necessário, a redução da dose de insulina deve ser efetuada com cautela para evitar cetose e CAD.

Monitorização dos níveis de corpos cetónicos durante o tratamento:

Durante as primeiras uma a duas semanas de tratamento com sotagliflozina, os níveis de corpos cetónicos devem ser monitorizados em intervalos regulares.

Após iniciar a terapêutica, a frequência da análise dos níveis de corpos cetónicos (no sangue ou na urina) deve ser individualizada, de acordo com o estilo de vida e/ou os fatores de risco de cada doente (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser informados sobre as acções a tomar se os níveis de corpos cetónicos forem elevados. As acções recomendadas estão listadas na Tabela 1. A medição dos níveis de corpos cetónicos no sangue é preferível à medição na urina.

Tabela 1: Acções a tomar no caso de níveis de corpos cetónicos elevados

Situação clínica	Corpos cetónicos no sangue (beta-hidroxibutirato)	Corpos cetónicos na urina	Ações
Cetonemia ou Cetonúria	0,6-1,5 mmol/L	Vestígios ou reduzido +	O doente pode precisar de fazer insulina extra de ação rápida e de beber água. Devem ser ingeridos carboidratos adicionais se os níveis de glicose forem normais ou baixos. Os níveis de corpos cetónicos devem ser medidos novamente após duas horas. Monitorizar frequentemente os níveis de glicose para evitar hiperglicemia ou hipoglicemia. O doente deve procurar imediatamente aconselhamento médico e parar de tomar sotagliflozina se os níveis continuarem e os sintomas estiverem presentes.
CDA iminente	> 1,5-3,0 mmol/L	Moderado ++	O doente deve procurar imediatamente aconselhamento médico e parar de tomar

			<p>sotagliflozina.</p> <p>O doente pode precisar de fazer insulina extra de ação rápida e de beber água.</p> <p>Devem ser ingeridos carboidratos adicionais se os níveis de glicose forem normais ou baixos.</p> <p>Os níveis de corpos cetónicos devem ser medidos novamente após duas horas.</p> <p>Verifique frequentemente os níveis de glicose para evitar hiperglicemia ou hipoglicemia.</p>
CDA provável	> 3,0 mmol/L	Elevado a muito elevado +++ / ++++	<p>O doente deve ir imediatamente ao serviço de urgência e parar de tomar sotagliflozina.</p> <p>O doente pode precisar de fazer insulina extra de ação rápida e de beber água. Devem ser ingeridos carboidratos adicionais se os níveis de glicose forem normais ou baixos.</p>

Dose esquecida

Se for esquecida uma dose, a dose em falta deve ser tomada assim que o doente se lembrar. Não deve ser tomada uma dose a dobrar no mesmo dia.

Populações especiais

Idosos

Não é recomendado qualquer ajuste posológico com base na idade.

Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, deve ser tida em consideração a função renal e o risco acrescido de depleção do volume (ver secções 4.4 e 4.8). Devido à experiência terapêutica limitada em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, não se recomenda iniciar a terapêutica com sotagliflozina.

Compromisso renal

Recomenda-se a avaliação da função renal antes de iniciar sotagliflozina e, daí em diante, periodicamente (ver secção 4.4).

O início com sotagliflozina não é recomendado quando a TFGe é inferior a 60 ml/min/1,73 m² e deve ser descontinuada se a TFGe se mantiver persistentemente abaixo de 45 ml/min/1,73 m² (ver secções 4.4 e 4.8).

A sotagliflozina não deve ser utilizada em doentes com compromisso renal grave, doença renal em fase terminal (DRFT) ou em doentes a fazer diálise pois não foi estudada nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. A sotagliflozina não é recomendada em doentes com compromisso hepático moderado e grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da sotagliflozina em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

A sotagliflozina deve ser tomada uma vez por dia antes da primeira refeição do dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Cetoacidose diabética

Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) devem ser utilizados com precaução em doentes com risco acrescido de CAD. Nos ensaios clínicos (conjunto de dois ensaios controlados por placebo com 52 semanas de duração) de sotagliflozina, a incidência de cetoacidose diabética (CAD) foi superior no grupo de tratamento com sotagliflozina comparativamente ao grupo do placebo (ver secção 4.8).

Antes de iniciar a sotagliflozina

Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser avaliados quanto ao risco de CAD.

A sotagliflozina não deve ser iniciada se os doentes estiverem expostos a um risco mais elevado de CAD, tal como:

- Doentes com uma necessidade baixa de insulina.
- Doentes que não estão a fazer a dose otimizada de insulina ou que tenham tido problemas recentemente com o não cumprimento ou erros recorrentes com as doses de insulina e para os quais pareça improvável que mantenham doses de insulina adequadas.
- Doentes com história recente ou recorrente de CAD (ex. 1 episódio nos últimos 3 meses ou mais de 1 episódio nos passados 6 meses).
- Doentes com necessidades aumentadas de insulina devido a doença médica aguda ou cirurgia.
- Doentes com níveis elevados de corpos cetónicos (valor de BHB superior a 0,6 mmol/L ou uma cruz [+] de corpos cetónicos na urina). Se os níveis de corpos cetónicos estão elevados (valor de BHB superior a 0,6 mmol/L), o tratamento com sotagliflozina não deve ser iniciado até que os níveis de corpos cetónicos estejam normais (ver secção 4.2).
- Doentes incapazes ou não dispostos a monitorizar os níveis de corpos cetónicos.
- Doentes que insistem em manter uma restrição calórica, uma restrição de hidratos de carbono ou uma dieta cetogénica ou que cronicamente usam uma dose insuficiente de insulina (p. ex., para permanecer num estado lipolítico).
- Doentes com consumo excessivo de álcool ou que utilizam drogas ilícitas.

Os doentes que usam uma bomba de infusão de insulina têm um risco aumentado de CDA e devem ser experientes com a utilização da bomba, estratégias comuns de resolução de problemas de infusão quando ocorrem interrupções na administração de insulina via bomba (problemas com o local de inserção, entupimento do tubo, reservatório vazio etc.) e uso de injeções suplementares de insulina com caneta ou seringa, conforme necessário, em caso de falha da bomba. Os doentes devem considerar monitorizar os níveis de corpos cetónicos três a quatro horas após a troca dos materiais da bomba. Os doentes que usam uma bomba também devem verificar os seus níveis de corpos cetónicos sempre que haja qualquer suspeita de interrupção de insulina, independentemente dos níveis de glicose

no sangue. As injeções de insulina devem ser administradas no prazo de 2 horas após um valor elevado e inexplicável de glicose no sangue e o tratamento com sotagliflozina deve ser interrompido. Se os níveis de corpos cetónicos forem elevados, siga as instruções fornecidas acima na Tabela 1 (ver secção 4.2).

A sotagliflozina só deve ser administrada a doentes:

- com acesso a materiais de teste dos níveis de corpos cetónicos e acesso imediato a um médico se os níveis de corpos cetónicos no sangue ou na urina estiverem elevados.
- que são capazes de monitorizar os níveis de corpos cetónicos e são educados quando é mais apropriado fazê-lo.

Durante uma sessão de aconselhamento com o doente no momento da primeira prescrição de sotagliflozina, apresentar o Cartão Guia do Doente/Cuidador e Cartão de Alerta do Doente, também disponível através do código QR ou do website. O Cartão de Alerta do Doente também é fornecido na embalagem do produto.

O doente deve ser informado:

- como reconhecer os fatores de risco que podem predispor à cetose e à CAD (incluindo, mas não limitado a, história recente ou recorrente de CAD, doses de insulina omissas ou reduzidas, diminuição da ingestão calórica ou desidratação grave, exercício vigoroso, doença intercorrente, cirurgia, abuso de álcool, e em doentes que usam uma bomba de perfusão de insulina, interrupção da perfusão de insulina),
- como reconhecer sinais ou sintomas de CDA, enfatizando que a CDA pode ocorrer mesmo quando os níveis de glicose no sangue estão abaixo de 14 mmol /L (250 mg / dL),
- quando descontinuar a terapêutica com sotagliflozina (ver secção 4.2),
- que ações tomar quando se suspeita de cetose/CDA.

Recomenda-se que os doentes obtenham vários valores de linha de base dos níveis de corpos cetónicos no sangue ou na urina ao longo de uma a duas semanas antes de iniciar a terapêutica com sotagliflozina e os doentes devem familiarizar-se com os comportamentos/circunstâncias associados a níveis elevados de corpos cetónicos e como lidar com os mesmos.

Controlo do risco de CAD

O risco de cetoacidose diabética tem que ser considerado no caso de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga fora do habitual e sonolência. É possível que os efeitos adversos que ocorrem com sotagliflozina sejam semelhantes aos sintomas de CAD. Os doentes devem ser avaliados imediatamente quanto a cetoacidose se estes sintomas ocorrerem, através da medição dos níveis de corpos cetónicos na urina ou no sangue, independentemente do valor da glicemia. Os episódios de CAD durante a utilização de sotagliflozina podem ser atípicos, com os doentes a não apresentarem valores de açúcar no sangue tão elevados como seria de esperar. Esta apresentação atípica de CAD (ou seja, níveis de glicemia normais ou ligeiramente elevados) pode atrasar o diagnóstico e o tratamento.

Durante o tratamento com sotagliflozina,

- O doente deve permanecer com a dose de insulina otimizada.
- Quando for necessário prevenir hipoglicemia, deve ser cautelosamente feita uma redução da dose de insulina para evitar cetose e CDA (ver secção 4.2).
- Considerar a descontinuação de sotagliflozina se no tratamento não se conseguir atingir uma adequada insulinização.

O tratamento com sotagliflozina deve ser interrompido nos doentes devido a procedimentos cirúrgicos major ou doenças médicas agudas graves.

Monitorização de corpos cetónicos durante o tratamento

Após iniciar sotagliflozina, durante a primeira ou segunda semanas devem monitorizar-se os níveis de corpos cetónicos de forma regular, depois a frequência da análise dos níveis de corpos cetónicos deve ser individualizada, de acordo com o estilo de vida e/ou os fatores de risco de cada doente. Para todos

os doentes, recomenda-se que os níveis de corpos cetónicos devam ser medidos quando ocorrem alterações na rotina normal, incluindo aporte reduzido de hidratos de carbono, doença intercorrente, reduções na dose total de insulina diária, atividade física e stress. Os níveis de corpos cetónicos devem ser medidos repetitivamente quando estão presentes quaisquer sinais ou sintomas consistentes com CAD ou CAD euglicémica. É preferível medir os níveis de corpos cetónicos no sangue do que na urina.

Os doentes devem ser informados acerca das acções a tomar se os níveis de corpos cetónicos estiverem elevados. As acções recomendadas estão listadas na tabela 1 (ver secção 4.2).

Gestão da CDA

Nos doentes em que a CDA é suspeita ou diagnosticada, o tratamento com sotagliflozina deve ser descontinuado imediatamente.

Com sotagliflozina, pode ocorrer CAD com níveis baixos, normais ou elevados de glicemia. A CDA deve ser tratada conforme o padrão de cuidados. Poderão ser necessários hidratos de carbono suplementares com base nos níveis de glicose para além de hidratação e insulina de ação rápida adicional (ver a Tabela 1 na secção 4.2).

Não se recomenda reiniciar sotagliflozina, a não ser que seja identificada e resolvida a causa da cetoacidose (p. ex., avaria da bomba, doença intercorrente aguda, redução excessiva da insulina).

Compromisso renal

Podem ocorrer alterações da função renal (aumento da creatinina sérica e diminuição da TFG_e) depois de iniciar sotagliflozina (ver secção 4.8). Os doentes com hipovolemia podem ser mais suscetíveis a estas alterações.

Não se deve iniciar sotagliflozina em doentes com uma TFG_e < 60 mL/min e deve ser descontinuada se a TFG_e for persistentemente inferior a 45 mL/min (ver secções 4.2 e 4.8).

A sotagliflozina não deve ser utilizada em doentes com compromisso renal grave, doença renal de fase terminal (DRFT) ou em doentes a fazer diálise pois não foi estudada nestes doentes (ver secção 4.2).

Recomenda-se a monitorização da função renal, da seguinte forma:

- Antes de iniciar a sotagliflozina e monitorizar periodicamente, pelo menos anualmente e daí em diante (ver secção 4.2).
- Antes de iniciar terapêutica concomitante com medicamentos que possam reduzir a função renal e periodicamente a partir daí.
- Recomenda-se uma monitorização da função renal mais frequentemente, pelo menos, 2 a 4 vezes por ano, em doentes com uma TFG_e inferior a 60 mL/min/1,73 m².

Compromisso hepático

A experiência em ensaios clínicos em doentes com compromisso hepático moderado e grave é limitada. Sotagliflozina não é recomendada em doentes com compromisso hepático moderado e grave, pois a exposição à sotagliflozina está aumentada nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Hipotensão/depleção de volume

Com base no modo de ação dos inibidores do co-transportador de sódio-glicose de tipo 2 (SGLT2), ao aumentar a excreção urinária de glicose (EUG), a sotagliflozina induz uma diurese osmótica que pode reduzir o volume intravascular e diminuir a pressão arterial (ver secções 4.8 e 5.1). A sotagliflozina pode causar contração do volume intravascular (ver secção 4.8). Pode ocorrer hipotensão sintomática depois de iniciar sotagliflozina, particularmente em doentes com compromisso renal, em idosos, em doentes com pressão arterial sistólica baixa e em doentes a tomar diuréticos. Antes de iniciar sotagliflozina, a contração do volume deve ser avaliada e o estado do volume deve ser corrigido, se

indicado. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hipotensão depois de iniciar a terapêutica.

No caso de condições que possam resultar em perda de líquidos (p. ex., doença gastrointestinal), recomenda-se monitorizar cuidadosamente o estado do volume (p. ex., exame físico, medições da pressão arterial, análises laboratoriais incluindo o hematócrito) e os eletrólitos para os doentes a receber sotagliflozina. Deve ser ponderada a interrupção temporária do tratamento com sotagliflozina até a perda de líquidos ser corrigida.

Infeções micóticas genitais

De modo consistente com o mecanismo de inibição do SGLT2 com aumento da EUG, a sotagliflozina aumenta o risco de infeções micóticas genitais, conforme observado em ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Os doentes com uma história de infeções micóticas genitais crónicas ou recorrentes têm maior probabilidade de desenvolver infeções micóticas genitais. Os doentes devem ser monitorizados e tratados, conforme apropriado.

Infeções do trato urinário

Deve ser ponderada a interrupção temporária de sotagliflozina durante o tratamento de pielonefrite ou de urosepsis.

Doentes idosos

Os doentes idosos podem ter um risco acrescido de depleção do volume (ver secção 4.2).

Amputações de membros inferiores

Tem sido observado um aumento do número de casos de amputação de membros inferiores (principalmente do dedo grande do pé) em estudos clínicos de longa duração a decorrer com outro inibidor do SGLT2. Desconhece-se se isto constitui um efeito de classe. Como para todas as pessoas com diabetes, é importante aconselhar os doentes quanto a cuidados podológicos preventivos quotidianos.

Fasceíte necrosante do períneo (gangrena de Fournier)

Foram notificados casos pós-comercialização de fasceíte necrosante do períneo (também conhecida como gangrena de Fournier) em doentes do sexo feminino e masculino que tomam outros inibidores do SGLT2. Este é um evento raro, mas grave e potencialmente fatal, que requer intervenção cirúrgica urgente e tratamento com antibióticos.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica se tiverem uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, eritema ou inchaço na área genital ou perineal, com febre ou mal-estar. Estar ciente de que a infeção urogenital ou o abscesso perineal podem preceder a fasceíte necrosante. Se se suspeitar de gangrena de Fournier, a sotagliflozina deve ser descontinuada e deve ser instituído tratamento imediato (incluindo antibióticos e desbridamento cirúrgico).

Análises laboratoriais da urina

Devido ao seu mecanismo de ação, os doentes a tomar sotagliflozina terão um resultado positivo para glicose na urina.

Interferência fármaco/análises laboratoriais

Interferência com o teste de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

A monitorização do controlo glicémico com o teste de 1,5-AG não é recomendada, uma vez que as medições de 1,5-AG não são fiáveis na avaliação do controlo da glicemia em doentes a tomar medicamentos que inibem o SGLT2. Devem ser usados métodos alternativos para monitorizar o controlo glicémico.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a sotagliflozina

A administração concomitante de um regime posológico múltiplo de rifampicina, um indutor de várias enzimas metabolizadoras do tipo UDP- glucuronosiltransferases (*UDP-glucuronosyltransferase*, UGT) e citocromo P (*cytochrome P*, CYP), com uma dose única de 400 mg de sotagliflozina resultou numa diminuição da AUC_{0-inf} (60%) e da C_{max} (40%) da sotagliflozina. Esta diminuição da exposição à sotagliflozina pode diminuir a eficácia. Se for necessário administrar concomitantemente um indutor enzimático (p. ex., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) com sotagliflozina, considerar monitorizar frequentemente o nível de glicose.

Estudos de interação em voluntários saudáveis mostraram que a metformina, o metoprolol, o midazolam, a rosuvastatina e os contraceptivos orais não tiveram efeito clinicamente relevante na farmacocinética da sotagliflozina.

Efeitos da sotagliflozina sobre outros medicamentos

Ocorre um aumento da AUC_{0-inf} e da C_{max} da digoxina (27% e 52%, respetivamente) quando esta é coadministrada com 400 mg de sotagliflozina devido à inibição da gp-P pela sotagliflozina. Os doentes a tomar sotagliflozina concomitantemente com digoxina devem ser monitorizados em conformidade.

Foi demonstrado um aumento da exposição total e da C_{max} da rosuvastatina de cerca de 1,2 e 1,4 vezes, respetivamente, quando coadministrada com sotagliflozina, não sendo considerado clinicamente relevante. Contudo, o mecanismo por detrás do aumento limitado da exposição não se encontra totalmente esclarecido, pois a sotagliflozina e o M19 (sotagliflozina 3-O-glucurónido) estão caracterizados como inibidores da BCRP *in vitro* e o M19 igualmente como inibidor da OATP1B3 e da OAT3. A rosuvastatina é um substrato conhecido da OATP, BCRP e da OAT3. Não se pode excluir que a sotagliflozina possa interagir com outros substratos sensíveis da OAT3, OATP e/ou BCRP (p. ex., fexofenadina, paclitaxel, bosentano, metotrexato, furosemida, benzilpenicilina) resultando em potenciais aumentos mais elevados da exposição do que o observado para a rosuvastatina. Deverá ser avaliado se é necessária monitorização adicional quando se usam estes substratos.

Com base em dados *in vitro*, não pode ser excluída uma indução da CYP2C9, CYP2B6 e da CYP1A2. Os substratos destas enzimas devem ser monitorizados quanto a decréscimos da eficácia.

Estudos de interação realizados em voluntários saudáveis mostram que a sotagliflozina não teve efeito clinicamente relevante na farmacocinética da metformina, do metoprolol, do midazolam e dos contraceptivos orais.

Insulina

A insulina pode aumentar o risco de hipoglicemia. Poderá ser necessária uma dose inferior de insulina para minimizar o risco de hipoglicemia quando utilizada em associação com a sotagliflozina (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da sotagliflozina em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram que a sotagliflozina atravessa a placenta.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade e à gravidez (ver secção 5.3). Foram observadas alterações renais reversíveis farmacologicamente relacionadas num estudo pós-natal em ratos, correspondendo ao segundo e ao terceiro trimestres da gravidez humana (ver secção 5.3). Por conseguinte, a sotagliflozina não é recomendada durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez.

Como medida de precaução, quando é detetada uma gravidez, o tratamento com sotagliflozina deve ser descontinuado.

Amamentação

Não existem dados disponíveis sobre a excreção de sotagliflozina no leite humano.

Os dados toxicológicos disponíveis em animais demonstraram excreção de sotagliflozina no leite.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A sotagliflozina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos sobre o efeito na fertilidade do ser humano para a sotagliflozina. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de sotagliflozina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Contudo, os doentes devem ser alertados quanto ao risco de hipoglicemia quando a sotagliflozina é utilizada em associação com a insulina.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram infeções micóticas genitais, cetoacidose diabética e diarreia.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas no conjunto de dois ensaios clínicos controlados por placebo com 52 semanas de duração acima descrito. As reações adversas são listadas a seguir segundo a classe de sistemas de órgãos (CSO) e a frequência. As categorias de frequência são definidas segundo a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Lista tabelada de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência da ocorrência		
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
<i>Infeções e infestações</i>	Infeções micóticas genitais femininas ^{*,a,†}	Infeções micóticas genitais masculinas ^{*,b,†} Infeções do trato urinário ^{*,†}	
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Cetoacidose diabética ^{*,†}	

<i>Vasculopatias</i>		Depleção do volume ^{*,c,†}	
<i>Doenças gastrointestinais</i>		Diarreia, flatulência	
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Aumento da frequência urinária ^d , aumento da creatinina no sangue/diminuição da filtração glomerular [†]	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		Aumento dos corpos cetônicos no sangue, aumento dos lípidos séricos ^e , aumento do hematócrito ^f	

* Ver secção 4.4

† Ver subsecções a seguir para obter informação adicional.

^a Agrupamento de acontecimentos adversos incluindo, entre outros, infecção micótica vulvovaginal, infecção vaginal, vulvite, candidíase vulvovaginal, infecção genital, candidíase genital, infecção fúngica genital, vulvovaginite, infecção fúngica urogenital.

^b Agrupamento de acontecimentos adversos incluindo, entre outros, balanopostite, infecções fúngicas genitais, balanite por *Candida*, epididimite.

^c Agrupamento de acontecimentos adversos incluindo, entre outros, desidratação, hipovolemia, tonturas posturais, hipotensão ortostática, hipotensão, síncope e pré-síncope quando comunicados no contexto de depleção do volume.

^d Agrupamento de acontecimentos adversos incluindo, entre outros, aumento do débito urinário, polidipsia, urgência urinária, nictúria, polaquiúria e poliúria

^e As alterações percentuais médias desde o início do estudo para 200 mg e 400 mg de sotagliflozina versus placebo, respetivamente, foram lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C) 3,3% e 4,2% versus 0,5%; lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) 5,0% e 6,1% versus 3,3%; triglicéridos 5,7% e 5,4% versus 2,7%.

^f A proporção de participantes que cumpriram o critério de hematócrito >50% foi superior nos grupos de 200 mg e 400 mg de sotagliflozina (6,7% e 8,2%) comparativamente ao grupo do placebo (2,7%)

Descrição das reações adversas selecionadas

Cetoacidose diabética

Em ensaios clínicos de sotagliflozina controlados por placebo, os doentes foram aconselhados a monitorizar os corpos cetónicos na urina e no sangue no caso de sintomas suspeitos de CAD e a procurar aconselhamento/assistência médica se o valor de corpos cetónicos no sangue medido pelo próprio fosse >0,6 mmol/L. Nos dados agrupados de 52 semanas, a incidência de CAD aumentou de uma forma dependente da dose para a sotagliflozina (2,9% e 3,8% para 200 mg e 400 mg, respetivamente) comparativamente ao placebo (0,2%). A taxa de incidência ajustada para a exposição foi de 3,12; 4,19 e 0,21 participantes por 100 doentes-ano para 200 mg, 400 mg de sotagliflozina e placebo. Quinze dos 35 casos (43%) tiveram CAD com valores de glicose no intervalo glicémico de 8 a 14 mmol/L. No grupo mais vasto, incluindo todas as pessoas com diabetes mellitus tipo 1 nos estudos de Fase 2 e 3, a taxa de incidência ajustada para a exposição foi de 3,07; 5,29 e 0,76 participantes por 100 doentes-ano para 200 mg, 400 mg de sotagliflozina e placebo (ver secção 4.4).

Volume de depleção

A sotagliflozina causa uma diurese osmótica, a qual pode resultar em contração do volume intravascular e em reações adversas relacionadas com depleção do volume. Foram notificadas reações adversas relacionadas com o volume de depleção (p. ex., hipovolémia, diminuição da pressão arterial, diminuição da pressão arterial sistólica, desidratação, hipotensão, hipotensão ortostática e síncope) em 2,7%; 1,1% e 0% dos doentes tratados com 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina e placebo. A sotagliflozina pode aumentar o risco de hipotensão em doentes em risco de contração do volume (ver secção 4.4).

Infeções micóticas genitais

A incidência de infeções genitais femininas (p. ex., infecção micótica vulvovaginal, infecção vaginal, candidíase vulvovaginal e vulvite) aumentou nos grupos de 200 mg e 400 mg de sotagliflozina (15% e 17%, respetivamente) comparativamente ao placebo (4,7%). A maioria dos acontecimentos foram

ligeiros ou moderados e não foi notificado qualquer caso grave. Ocorreu descontinuação devido a infecções micóticas genitais em 1,2%; 1,1% e 0,8% dos doentes tratados com 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina e placebo, respetivamente.

A incidência de infecções genitais masculinas (p. ex., balanopostite, infeção fúngica genital) aumentou nos grupos de 200 mg de sotagliflozina (3,0%), 400 mg de sotagliflozina (6,3%) comparativamente ao placebo (1,1%). Todos os acontecimentos foram de intensidade ligeira ou moderada, sem casos graves. Ocorreu descontinuação devido a infecções micóticas genitais em 0%; 0,4% e 0,4% dos doentes tratados com 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina e placebo, respetivamente.

Infeções do trato urinário

A frequência global das infeções do trato urinário notificadas foi de 7,1% e 5,5% para 200 mg de sotagliflozina e 400 mg de sotagliflozina comparativamente a 6,1% para placebo. A incidência de infeções do trato urinário (ITU) nos indivíduos do sexo feminino foi de 12%; 7,0% e 11% e a incidência de ITU nos indivíduos do sexo masculino foi de 2,3%; 4,0% e 1,8% para 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina e placebo, respetivamente. Todos os acontecimentos de ITU foram de intensidade ligeira ou moderada, excetuando um caso grave (indivíduo do sexo masculino no grupo de 400 mg de sotagliflozina). Dois casos (2 casos de cistite) foram graves; ambos ocorreram em indivíduos do sexo masculino no grupo de 400 mg de sotagliflozina.

Aumento da creatinina no sangue/diminuição da filtração glomerular e acontecimentos de natureza renal

A sotagliflozina foi associada a decréscimos na TFGe média na semana 4 (-4,0% e -4,3% para 200 mg e 400 mg de sotagliflozina) versus placebo (-1,3%) que foram geralmente reversíveis durante o tratamento contínuo. Os aumentos médios da creatinina sérica entre o início do estudo e a semana 4 foram de 4,0%; 4,3% e 1,4% para 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina e placebo, respetivamente. Nas semanas 24 e 52, a alteração desde o início do estudo na creatinina era igual ou inferior a 0,02 mg/dL para 200 mg de sotagliflozina e 400 mg de sotagliflozina.

A incidência de eventos de natureza renal foi baixa e semelhante entre os grupos (1,5%; 1,5% e 1,3% para 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina e placebo).

Tabela 3: Alterações desde o início do estudo na creatinina sérica e na TFGe no conjunto de dois estudos controlados por placebo com 52 semanas de duração

		Placebo (N=526)	Sotagliflozina 200mg (N=524)	Sotagliflozina 400 mg (N=525)
Média dos valores da baseline	N	526	524	525
	Creatinina (mg/dL)	0.85	0.85	0.85
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	90.2	89.3	89.1
Alteração média na semana 4 em relação à baseline	N	511	502	505
	Creatinina (mg/dl)	0.01	0.03	0.04
	TFGe(ml/min/1., m ²)	-1.15	-3.57	-3.81
Alteração média na semana 24 em relação à baseline	N	481	479	477
	Creatinina (mg/dl)	0.01	0.02	0.02
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-1.06	-1.79	-1.66
Alteração média na semana 52 em relação à baseline	N	374	392	380
	Creatinina (mg/dl)	0.01	0.02	0.01
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-0.70	-2.14	-0.57

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses múltiplas de 800 mg uma vez por dia em voluntários saudáveis e estas doses foram bem toleradas.

No caso de uma sobredosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, ditado pelo estado clínico do doente.

A remoção da sotagliflozina através de hemodiálise não foi estudada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), código ATC: A10BK06

Mecanismo de ação

A sotagliflozina é um inibidor duplo do cotransportador de sódio e glicose 1 (SGLT1) e do SGLT2. A inibição intestinal local do SGLT1, o principal transportador para absorção de glicose, atrasa e reduz a absorção de glicose no intestino proximal, resultando na atenuação e no atraso da hiperglicemia pós-prandial. O SGLT2 é o transportador predominante responsável pela reabsorção da glicose do filtrado glomerular novamente para a circulação. Ao inibir o SGLT2, a sotagliflozina reduz a reabsorção renal da glicose filtrada e diminui o limiar renal da glicose, aumentando assim a excreção urinária de glicose.

Efeitos farmacodinâmicos

Excreção urinária de glicose

Num estudo de intervalo de dose com 12 semanas de duração, a alteração desde o início do estudo da excreção urinária de glicose (EUG) de 24 horas corrigida para placebo aumentou 57,7 g ($p<0,001$) e 70,5 g ($p<0,001$) em pessoas com diabetes tipo 1 a tomar 200 mg e 400 mg de sotagliflozina, respetivamente, o que é consistente com a inibição do SGLT2.

Redução da glicose pós-prandial

Num estudo de intervalo de dose com 12 semanas de duração, a alteração desde o início do estudo da glicose pós-prandial (GPP) às 2 horas corrigida para placebo e medida após uma refeição mista padronizada, sofreu uma redução de 1,52 mmol/L ($p=0,15$) e de 2,73 mmol/L ($p=0,006$) em doentes a tomar 200 mg e 400 mg de sotagliflozina, respetivamente, o que é consistente com a inibição do SGLT1.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de sotagliflozina em pessoas com diabetes tipo 1 não adequadamente controladas com o seu atual regime de insulino terapia foram avaliadas em três estudos controlados por placebo, em dupla ocultação. No InTandem1 (estudo 1) e no InTandem2 (estudo 2) a sotagliflozina foi utilizada como adjuvante de insulina otimizada e no InTandem3 (estudo 3) a sotagliflozina foi utilizada como adjuvante de qualquer regime de insulina existente em doentes que não tinham atingido o seu objetivo em termos de HbA1c.

Estudo 1 e estudo 2

Com um tratamento de basecom insulina otimizada, a eficácia e a segurança de 200 mg ou 400 mg de sotagliflozina uma vez por dia *versus* insulina isolada foram avaliadas em dois estudos controlados por placebo, em dupla ocultação (estudo 1 e estudo 2) efetuados em 1575 pessoas com diabetes tipo 1 com bomba de insulina ou terapêutica com múltiplas injeções diárias. Cada estudo teve uma duração de 52 semanas, com os parâmetros de avaliação primários e secundários principais às 24 semanas.

Com início 6 semanas antes da aleatorização, a dose de insulina foi ajustada (otimizada) para se alcançarem os seguintes objetivos glicémicos: glicemia em jejum/pré-prandial medida por automonitorização da glicemia (AMG) 4,4–7,2 mmol/L e AMG às 2 horas/pico pós-prandial <10 mmol/L.

Os doentes foram mantidos com insulina otimizada e aleatorizados para receber 200 mg de sotagliflozina, 400 mg de sotagliflozina ou insulina apenas. Para a primeira refeição no Dia 1, os doentes foram instruídos para diminuir em 30% o seu bolus de insulina da refeição baseado no conteúdo de hidratos de carbono calculado (ou habitual). A otimização da insulina foi mantida ao longo do estudo.

No estudo 1, um total de 793 doentes entraram no estudo. A média de idade dos doentes era de 46 anos, 8,1% tinham 65 anos ou mais. A duração média da diabetes era de 24,4 anos, 60% dos doentes utilizavam uma bomba de insulina e 40% utilizavam múltiplas injeções diárias. No estudo, 48% eram homens, 92% eram caucasianos e 84% dos doentes aleatorizados concluíram o estudo. A média da TFGe era de 87 mL/min/1,73 m² e 5,7% dos doentes tinham uma TFGe entre 45 mL/min/1,73 m² e 60 mL/min/1,73 m². O IMC médio era de 30 kg/m² e 23% dos doentes tinham TAS ≥130 mmHg. Na seleção, a HbA1c era de 8,21%; 8,26% e 8,20% para insulina, insulina + 200 mg de sotagliflozina e insulina + 400 mg de sotagliflozina.

No estudo 2, um total de 782 doentes entraram no estudo. A média de idade dos doentes era de 41 anos, 4,2% tinham 65 anos ou mais. A duração média da diabetes era de 18 anos, 26% dos doentes utilizavam uma bomba de insulina e 74% utilizavam múltiplas injeções diárias. No estudo, 52% eram homens, 96,2% eram caucasianos e 87% dos doentes aleatorizados concluíram o estudo. A média da TFGe era de 92 mL/min/1,73 m² e 3,3% dos doentes tinham uma TFGe entre 45 mL/min/1,73 m² e 60 mL/min/1,73 m². O IMC médio era de 28 kg/m² e 32% dos doentes tinham uma TAS ≥130 mmHg. Na seleção, a HbA1c era de 8,42%; 8,35% e 8,38% para insulina, insulina + 200 mg de sotagliflozina e insulina + 400 mg de sotagliflozina.

Na semana 24, o tratamento com 200 mg ou 400 mg de sotagliflozina proporcionou reduções estatisticamente significativas da HbA1c (valor p<0,001) comparativamente à insulina isolada. O tratamento com sotagliflozina também resultou numa redução do peso corporal e da glicose plasmática em jejum (GPJ) comparativamente à insulina isolada (ver Tabela 4).

Os principais resultados para a dose de insulina e o Questionário de Satisfação com o Tratamento da Diabetes e a Escala de rastreio de desconforto da diabetes (*Diabetes Distress Screening Scale*) são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Resultados às 24 semanas do ensaio com sotagliflozina em pessoas com diabetes mellitus tipo 1 com controlo inadequado (estudo 1 – estudo 2)

	Estudo 1			Estudo 2		
	Insulina	Insulina + 200 mg de sotagliflozina	Insulina + 400 mg de sotagliflozina	Insulina	Insulina + 200 mg de sotagliflozina	Insulina + 400 mg de sotagliflozina
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Início do estudo (após otimização da insulina durante 6 semanas), média	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Na semana 24, média	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Varição em relação ao início do estudo, média dos MQ	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Diferença em relação à insulina isolada, média dos MQ [IC 95%]	N/A	-0,36* [-0,45; -0,27]	‡ -0,41* [-0,50; -0,32]	N/A	‡ -0,37* [-0,48; -0,25]	-0,35* [-0,47; -0,24]
HbA1c <7,0% na semana 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Peso corporal (kg)						
Início do estudo, média	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Varição em relação ao início do estudo, média dos MQ	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Diferença em relação à insulina isolada, média dos MQ [IC 95%]	N/A	-2,35* [-2,85; -1,85]	-3,45* [-3,95; -2,94]	N/A	-1,98* [-2,53; -1,44]	-2,58* [-3,12; -2,04]
Dose de bolus de insulina (unidades/dia)						
Início do estudo, média, em unidades	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Varição % em relação ao início do estudo, média dos MQ	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Diferença % em relação à insulina isolada, média ajustada [IC 95%]	N/A	-5,70‡ [-12,82; 1,42]	-12,67* [-19,79; -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50; -5,38]	-16,37* [-23,90; -8,83]
Questionário de Satisfação com o Tratamento da Diabetes						
Média no início do estudo	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Diferença média dos MQ em relação ao placebo [IC 95%]	N/A	2,5 [1,7; 3,3]	2,5 [1,8; 3,3]	N/A	2,0 [1,3; 2,7]	1,7 [1,0; 2,4]

	Estudo 1			Estudo 2		
	Insulina	Insulina + 200 mg de sotagliflozina	Insulina + 400 mg de sotagliflozina	Insulina	Insulina + 200 mg de sotagliflozina	Insulina + 400 mg de sotagliflozina
Escala de rastreio de desconforto da diabetes						
Pontuação média no início do estudo	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Diferença média dos MQ em relação ao placebo [IC 95%]	N/A	-0,7* [-0,9; -0,4]	-0,8* [-1,0; -0,5]	N/A	-0,3 [-0,6; -0,0]	-0,4 [-0,7; -0,2]
Dose de insulina basal (unidades/dia)						
Início do estudo, média, em unidades/dia	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Variação % em relação ao início do estudo, média dos MQ	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Diferença % em relação à insulina isolada, média dos MQ [IC de 95%]	N/A	-5,51* [-8,71; -2,30]	-9,12* [-12,32; -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04; -1,59]	-4,67 [-8,88; -0,47]
N: todos os doentes aleatorizados e tratados MQ pós-linha de base significa que as diferenças médias de MQ, 95% de CLs e valores de p para cada estudo individual foram obtidos da contabilização de dados em falta *p<0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

Não foi possível detetar diferenças na descida da HbA1c entre os subgrupos, incluindo idade, sexo, raça, região geográfica, IMC no início do estudo, idade do diagnóstico, HbA1c no início de estudo, TFG_e, duração da doença e método de administração da insulina.

Nos estudos 1 e 2 combinados, as taxas de conclusão dos doentes na 24.^a semana eram de 89,5% entre os doentes a receber insulina apenas e de 91,4% e 90,7% entre os doentes a receber 200 mg e 400 mg de sotagliflozina, respetivamente. As taxas de conclusão na 52.^a semana foram de 84,2%; 86,6% e 85,3%, respetivamente.

Eficácia ao longo de um período de 52 semanas

No final das 24 semanas, a redução da HbA1c foi -0,36% e -0,38% e às 52 semanas foi de -0,23% e -0,32% com 200 mg e 400 mg de sotagliflozina, respetivamente. A proporção de doentes com HbA1c <7,0% às 24 semanas foi de 19,0% para placebo; 35,1% para 200 mg de sotagliflozina; 40,4% para 400 mg de sotagliflozina e às 52 semanas foi de 18,3%; 28,6% e 31,6% para placebo, 200 mg e 400 mg de sotagliflozina, respetivamente.

No final das 52 semanas, as reduções do peso corporal, da dose média diária de bolus de insulina e a GPJ mantiveram-se comparativamente à insulina isolada.

Subestudo MCG: GPP às 2 h e tempo no alvo

Do estudo 1 e do estudo 2, 278 indivíduos participaram num subestudo de monitorização contínua da glicose (MCG) em ocultação (ver Tabela 5).

Tabela 5: Resultados do subestudo MCG na semana 24 (dados agrupados, estudo 1 e estudo 2)

Característica	Insulina	Insulina + 200 mg de sotagliflozina	Insulina + 400 mg de sotagliflozina
N	93	89	96
Porcentagem de tempo no alvo 3,9–10,0 mmol/L			
Início do estudo (após otimização da insulina durante 6 semanas), média dos MQ	52,30	52,19	50,66
Varição em relação ao início do estudo, média dos MQ	-1,26	4,09	10,45
Diferença em relação à insulina isolada, média dos MQ (valor p)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) [‡]
Glicose pós-prandial às 2 horas após uma refeição mista padronizada, mmol/L			
Início do estudo (após otimização da insulina durante 6 semanas), média	12,76	11,75	11,64
Varição em relação ao início do estudo, média dos MQ	-0,44	-2,37	-2,71
Diferença em relação à insulina isolada, média dos MQ (valor p)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* 5,35% mais tempo no alvo, corresponde a 1,3 horas			
[‡] 11,71% mais tempo no alvo, corresponde a 2,8 horas			

Estudo 3

O InTandem 3 (estudo 3) foi um estudo com 24 semanas de duração efetuado em pessoas com diabetes tipo 1, que estivessem a fazer insulino-terapia antes do início do estudo com uma HbA1c $\geq 7,0\%$ a $\leq 11,0\%$ na seleção, para avaliar a eficácia e a segurança de 400 mg de sotagliflozina uma vez por dia versus insulina isolada.

A média de idade dos doentes era de 43 anos, 7,2% tinham 65 anos ou mais. A duração média da diabetes era de 20 anos, 39% dos doentes utilizavam uma bomba de insulina e 61% utilizavam múltiplas injeções diárias.

No estudo, 50% eram homens, 88% eram caucasianos e 87% dos doentes aleatorizados concluíram o estudo.

A média da TFGe era de 92 mL/min/1,73 m² e 5% dos doentes tinham uma TFGe entre 45 mL/min/1,73 m² e 60 mL/min/1,73 m². O IMC médio era de 28 kg/m² e 29% dos doentes tinham uma TAS ≥ 130 mmHg.

Na semana 24, o tratamento com 400 mg de sotagliflozina antes da primeira refeição do dia resultou, de forma estatisticamente significativa em mais doentes a atingir o parâmetro de avaliação primário de benefício final (proporção de doentes com HbA1c $< 7,0\%$ na semana 24 e sem qualquer episódio de hipoglicemia grave e sem qualquer episódio de CAD entre a aleatorização e a semana 24) comparativamente à insulina isolada (28,6% versus 15,2%) (valor p $< 0,001$) e proporcionou reduções médias estatisticamente significativas da HbA1c (valor p $< 0,001$).

O tratamento com sotagliflozina também resultou na redução do peso corporal e da dose de bolus de insulina quando comparada com a insulina isolada (ver Tabela 6). O tratamento com sotagliflozina também resultou na redução do peso corporal e da pressão arterial sistólica (em doentes com valores de referência de PAS ≥ 130 mmHg) em comparação com a insulina isolada (ver Tabela 6). Os principais resultados em relação à dose de insulina são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados da eficácia de um estudo de 24 semanas, controlado por placebo de sotagliflozina como adjuvante da insulino-terapia em doentes fora do objetivo da HbA1c (estudo 3):

Característica	Insulina	Insulina + 400 mg de sotagliflozina
N	703	699
HbA1c (%)		
Início do estudo, média dos MQ	8,21	8,26

Varição em relação ao início do estudo, média	-0,33	-0,79
Diferença em relação à insulina isolada, média dos MQ [IC 95%]	N/A	-0,46‡ [-0,54; -0,38]
HbA1c <7,0% na semana 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Peso corporal (kg)		
Início do estudo, média	81,55	82,40
Varição em relação ao início do estudo, média dos MQ	0,77	-2,21
Diferença em relação à insulina isolada, média dos MQ [IC 95%]	N/A	-2,98‡ [-3,31; -2,66]
Bolus de insulina		
Início do estudo, média em unidades	28,72	27,34
Varição % em relação ao início do estudo, média dos MQ	6,62	-5,71
Diferença % em relação à insulina isolada, média dos MQ	N/A	-12,32†
Insulina basal		
Início do estudo, média em unidades/dia	29,63	29,54
Varição % em relação ao início do estudo, média dos MQ	6,76	-3,11
Diferença % em relação à insulina isolada, média dos MQ	N/A	-9,88†
Pressão arterial sistólica nos doentes com TAS ≥130 mmHg no início do estudo*		
N	203	203
Início do estudo, média em mmHg	139,9	140,5
Varição em relação ao início do estudo, média dos MQ	-5,7	-9,2
Diferença % em relação à insulina isolada, média ajustada [IC 95%]	N/A	-3,5‡ [-5,7; -1,3]
*A pressão arterial sistólica foi avaliada na semana 16		
† p<0,001		
‡ p=0,002		

Hipoglicemia

A incidência de hipoglicemia grave e as taxas de hipoglicemia documentada (global e noturna) foram inferiores com a sotagliflozina comparativamente à insulina isolada nos estudos de 52 semanas, tal como demonstrado na Tabela 7.

Tabela 7: Incidência de hipoglicemia grave e taxas de acontecimentos hipoglicémicos documentados (global e noturna) no conjunto de dois estudos clínicos controlados por placebo com 52 semanas de duração

	Insulina (N=526)	Insulina + 200 mg de sotagliflozina (N=524)	Insulina + 400 mg de sotagliflozina (N=525)
Incidência de hipoglicemia grave (%)*	7,4	5,7	4,4
Redução do risco de hipoglicemia grave comparado com insulina isolada (%)	-	24 ^a	41 ^b
Taxa de hipoglicemia documentada‡ (acontecimentos por doente-ano) nos limiares de ≤3,1 mmol/L ou ≤3,9 mmol/L	≤3,1 mmol/L: 19,0 ≤3,9 mmol/L: 95,6	≤3,1 mmol/L: 14,9 ≤3,9 mmol/L: 81,3	≤3,1 mmol/L: 15,0 ≤3,9 mmol/L: 83,7
Redução do risco de	-	21 ^c	18 ^c

hipoglicemia documentada, comparado com insulina isolada no limiar de $\leq 3,1$ mmol/L (%)			
Taxa de hipoglicemia [‡] documentada noturna [‡] (acontecimentos por doente-ano) nos limiares de $\leq 3,1$ mmol/L ou $\leq 3,9$ mmol/L	$\leq 3,1$ mmol/l: 2,7 $\leq 3,9$ mmol/l: 12,2	$\leq 3,1$ mmol/l: 2,3 $\leq 3,9$ mmol/l: 11,0	$\leq 3,1$ mmol/l: 2,3 $\leq 3,9$ mmol/l: 11,1
<p>* Definida como um acontecimento consistente com hipoglicemia em que o doente necessitou de assistência de outra pessoa para recuperar, perdeu a consciência ou teve uma convulsão (independentemente de ter sido obtida documentação bioquímica de um valor baixo de glicose). Todos os casos de hipoglicemia grave foram positivamente declarados.</p> <p>[‡] Definida como um valor de glicemia obtido por AMG ou em laboratório, igual ou inferior ao limiar de 3,1 mmol/L ou 3,9 mmol/L.</p> <p>[‡] Definida como um acontecimento ocorrido entre as 0h00 e as 5h59.</p> <p>^a p=0.28 ^b p=0.04 ^c p<0.01</p>			

No estudo 3 às 24 semanas, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,4% e 3,0% com placebo e 400 mg de sotagliflozina, respectivamente, e a redução na taxa de episódios hipoglicémicos às 24 semanas (glicose no sangue $\leq 3,1$ mmol/L) para 400 mg de sotagliflozina foi de 22% (p <0,001) em comparação com a insulina sozinha.

Doentes com compromisso renal

Nos 3 estudos clínicos de Fase 3 aleatorizados em pessoas com diabetes tipo 1, os doentes com uma TFGe <45 mL/min/1,73 m² foram excluídos, 79 doentes expostos à sotagliflozina tinham uma TFGe <60 mL/min/1,73 m²; e 841 doentes tinham uma TFGe entre ≥ 60 e ≤ 90 mL/min/1,73 m². A redução de HbA1c observada em doentes com uma TFGe entre ≥ 60 e <90 mL/min/1,73 m² foi comparável à redução de HbA1c observada em doentes com uma TFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m². Em doentes com uma TFGe <60 mL/min/1,73 m² foi observada uma redução numérica da HbA1c. Não foram observadas diferenças globais na segurança com o tratamento com sotagliflozina comparativamente à insulina isolada em participantes com uma TFGe entre 45 mL/min/1,73 m² e 60 mL/min/1,73 m².

Glicose plasmática em jejum

Numa análise agrupada pré-especificada do estudo 1 e do estudo 2, o tratamento com sotagliflozina como adjuvante da insulina resultou em alterações médias dos MQ desde o início do estudo na GPJ de -0,56 mmol/L para 200 mg de sotagliflozina e de -0,87 mmol/L para 400 mg de sotagliflozina comparativamente à insulina isolada (0,32 mmol/L) na semana 24. No estudo 3 verificou-se uma redução significativa da GPJ de 0,79 mmol/L (p<0,001) com 400 mg de sotagliflozina às 24 semanas comparativamente à insulina isolada.

Pressão arterial

Numa análise agrupada pré-especificada do estudo 1 e do estudo 2, o tratamento com sotagliflozina como adjuvante da insulina resultou numa redução da TAS (-0,6 mmHg para placebo, -2,6 mmHg para 200 mg de sotagliflozina e -4,1 mmHg para 400 mg de sotagliflozina) na semana 12. A análise agrupada da alteração da TAS em doentes com uma TAS ≥ 130 mmHg no início do estudo demonstrou uma redução superior na TAS na semana 12 (-5,4 mmHg para placebo, -9,0 mmHg para 200 mg de sotagliflozina e -10,7 mmHg para 400 mg de sotagliflozina).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zynquista em um ou mais subgrupos da população pediátrica na diabetes mellitus tipo 1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (FC) da sotagliflozina foi caracterizada em indivíduos saudáveis e em pessoas com diabetes. Não se verificaram diferenças clinicamente relevantes entre as duas populações.

Absorção

A mediana do T_{max} variou entre 1,25 horas e 3 horas, ao longo de um intervalo de dose única de 400 mg a 2000 mg. Após a administração de doses múltiplas (dose de 400 mg e 800 mg), os valores da mediana do T_{max} variaram entre 2,5 horas e 4 horas.

A fração de fármaco absorvido após a administração de uma dose única de [^{14}C]-sotagliflozina foi calculada como sendo de, pelo menos, 71%, com base na percentagem detetada de dose de radioatividade na urina e para os metabolitos da sotagliflozina nas fezes.

Quando os comprimidos de sotagliflozina foram administrados com um pequeno-almoço altamente calórico, a exposição plasmática à sotagliflozina medida pela C_{max} e a AUC_{0-inf} foi cerca de 2,5 e 1,5 vezes superior, respectivamente, em comparação com as condições em jejum.

Distribuição

Tanto a sotagliflozina como o seu principal metabolito humano 3-O-glucuronido (M19), apresentaram uma elevada ligação às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (fração não ligada de aprox. 2%), não dependente da concentração de sotagliflozina e M19. Em estudos clínicos, a elevada ligação às proteínas foi confirmada e não foi influenciada pela função renal ou hepática diminuídas.

O volume aparente de distribuição da sotagliflozina após a administração por via oral de uma dose única de 400 mg de [^{14}C]-sotagliflozina foi considerado muito elevado, com um valor médio de 9392 L.

Biotransformação

Em indivíduos saudáveis, após a administração de uma dose única de 400 mg de [^{14}C]-sotagliflozina, verificou-se que a sotagliflozina foi extensamente metabolizada, predominantemente para M19 representando 94% da radioatividade no plasma.

A via principal do metabolismo da sotagliflozina em humanos é a glucuronidação pela uridina-5'-difosfato-glucuronosiltransferases primeiramente pela UGT1A9, e em grau muito menor pela UGT1A1 e UGT2B7 bem como pela oxidação pela CYP3A4.

Quando a sotagliflozina foi incubada com a UGT1A9, o M19 foi o principal conjugado observado. Não foram identificados acilglucuronidos da sotagliflozina.

Em estudos *in vitro*, a sotagliflozina não inibiu as enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4, nem induziu as CYP 1A2, 2B6 ou 3A4.

A sotagliflozina e o M19 não têm potencial significativo para inibir a OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 e a OATP1B3.

O M19 é um indutor e inibidor da CYP3A4 e um inibidor da CYP2D6.

Foi demonstrado *in vitro* que a sotagliflozina tem efeitos inibitórios na gp-P e na proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). M19 demonstrou *in vitro* efeitos inibitórios contra OATP1B1/B3 e MRP2.

Eliminação/excreção

Após a administração de uma dose única de 400 mg de [^{14}C]-sotagliflozina, verificou-se que 57% e 37% da radioatividade foi excretada na urina e nas fezes, respetivamente. Estes resultados indicam que a principal via de eliminação de material relacionado com o fármaco foi a via renal.

O metabolito predominante detetado na urina foi o M19, representando uma média de 33% da dose radioativa administrada. A [^{14}C]-sotagliflozina inalterada foi o pico radioativo predominante detetado em extratos fecais, representando uma média de 23% da dose radioativa administrada total. Em voluntários saudáveis, a aparente depuração corporal total média (CL/F) da sotagliflozina variou entre 261 e 374 L/h. A CL/F calculada utilizando uma FC populacional, que avaliou essencialmente

para pessoas com diabetes mellitus tipo 1, foi de 239 L/h. O $T_{1/2}$ terminal médio variou entre 21 e 35 horas para a sotagliflozina e entre 19 e 26 horas para o M19.

Linearidade/não linearidade

A FC da sotagliflozina aparentou ser proporcional à dose no intervalo posológico terapêutico de 200 mg a 400 mg 1 vez dia..

Populações especiais

Compromisso renal

A exposição à sotagliflozina foi avaliada num estudo dedicado de indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CL_{cr}]: 60 a menos de 90 mL/min e moderado (CL_{cr} : 30 a menos de 60 mL/min) e com função renal normal. Em participantes com compromisso renal, a exposição à sotagliflozina após uma dose única de 400 mg foi aproximadamente 1,7 vezes superior em participantes com compromisso renal ligeiro e até 2,7 vezes superior em participantes com compromisso renal moderado comparativamente a participantes com função renal normal. A depuração aparente da sotagliflozina diminuiu com o decréscimo da função renal. Um modelo de FC populacional integrando dados de doentes com compromisso renal e participantes saudáveis calculado para participantes com doença renal crónica (DRC) de estágio II ($TFGe \geq 60$ e < 90 mL/min/1,73 m²) e DRC de estágio IIIa ($TFGe \geq 45$ e < 60 mL/min/1,73 m²) mostrou que as exposições à sotagliflozina eram 1,5 superiores comparativamente aos indivíduos com função renal normal. Para os indivíduos com DRC de estágio IIIb ($TFGe \geq 30$ e < 45 mL/min/1,73 m²) e DRC de estágio IV ($TFGe \geq 15$ e < 30 mL/min/1,73 m²), as exposições à sotagliflozina eram 1,95 e 2,25 vezes superiores comparativamente aos indivíduos com função renal normal.

Compromisso hepático

Num estudo com indivíduos com função hepática reduzida, a AUC da sotagliflozina não aumentou em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), mas aumentou cerca de 3 vezes em indivíduos com compromisso renal moderado (Child-Pugh B) e cerca de 6 vezes em indivíduos com compromisso renal grave (Child-Pugh C).

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro.

Idosos

Com base numa análise de FC populacional, a idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética da sotagliflozina.

Peso corporal

Com base numa análise de FC populacional, constatou-se que a exposição à sotagliflozina diminuiu com o aumento do peso corporal. Consequentemente, os doentes com baixo peso podem ter um ligeiro aumento da exposição e os doentes com peso elevado podem ter uma ligeira diminuição da exposição. Contudo, as diferenças na exposição não foram consideradas clinicamente significativas e, por conseguinte, não é necessário qualquer ajuste posológico baseado no peso.

Sexo e raça

Com base numa análise de FC populacional, o sexo e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo na FC da sotagliflozina.

Doentes pediátricos

Não existem dados disponíveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo de carcinogenicidade em ratos, observou-se um aumento estatisticamente significativo de carcinoma folicular da tiroide em machos com 75 mg/kg/dia, aproximadamente 14 vezes a dose máxima recomendada em humanos, a dose mais elevada avaliada. Num estudo de dose repetida para avaliação dos potenciais mecanismos responsáveis pelo aumento da incidência de carcinoma da tiroide observado no estudo de carcinogenicidade em ratos, concluiu-se que o aumento estava associado a um

aumento da tirotrópina (*thyroid stimulating hormone*, TSH) relacionado com a sotagliflozina. No rato, a TSH foi considerada o principal carcinogénio, com a sotagliflozina a funcionar como carcinogénio secundário. Estas alterações não foram consideradas relevantes para os humanos uma vez que a TSH não é carcinogénica nos mesmos.

A sotagliflozina não foi mutagénica nem clastogénica.

Num estudo de fertilidade em ratos, a sotagliflozina não teve qualquer efeito no desempenho reprodutivo, na fertilidade e na viabilidade embrionária/fetal.

Num estudo de toxicologia juvenil em ratos, foram observadas alterações renais quando a sotagliflozina foi administrada durante um período de desenvolvimento renal correspondente ao final do segundo e ao terceiro trimestres da gravidez humana. A exposição foi de aproximadamente 5 vezes (machos) e 11 vezes (fêmeas) a exposição clínica à Dose Máxima Recomendada em Humanos (DMRH) e causou dilatação tubular renal reversível.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, a sotagliflozina foi administrada por via oral em doses até 350 mg/kg em ratos e 200 mg/kg em coelhos. No estudo com ratos, observou-se letalidade embrionária, efeitos no crescimento fetal com anomalias cardiovasculares e esqueléticas a um múltiplo de exposição de 158 vezes a exposição humana a 400 mg/dia. Os efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal a 350 mg/kg/dia foram associados a toxicidade materna (perda de peso corporal/diminuição do ganho de peso corporal e redução do consumo de alimentos durante os dias da gestação 6 a 8). A exposição ao nível sem efeitos adversos observados nos ratos foi de 40 vezes a exposição à dose máxima recomendada em humanos. Não se observou qualquer toxicidade de desenvolvimento em doses até 200 mg/kg/dia nos coelhos, que foi de até 9 vezes a exposição à DMRH.

Num estudo de desenvolvimento pré/pós-natal em ratos, não foram observados efeitos adversos relacionados com a sotagliflozina em fêmeas prenhas e a amamentar e no desenvolvimento das crias. Num estudo de avaliação dos potenciais efeitos da sotagliflozina no desenvolvimento de ratos juvenis, não foi observada toxicidade relacionada com a sotagliflozina após a administração de doses orais de até aproximadamente 18 e 31 vezes a DMRH (400 mg/dia) para machos e fêmeas, respetivamente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460i)
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio
Talco

Película de revestimento

Álcool poli(vinílico)
Macrogol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Carmim de índigo (E132)

Tinta de impressão

Goma-laca
Óxido de ferro negro (E172)

Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters opacos de PVC/PCTFE/alumínio.

Embalagens de 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimidos revestidos por película e uma embalagem múltipla de 200 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 100 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película:

EU/1/19/1363/001 10 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/002 20 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/003 30 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/004 60 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/005 90 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/006 100 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/007 180 comprimidos revestidos por película

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) comprimidos revestidos por película (embalagem múltipla)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 Abril 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA (S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE (S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável (veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.ºc (7) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de Zynquista (sotagliflozina), como adjuvante da insulinoterapia para melhorar o controlo glicémico em adultos com diabetes mellitus tipo 1 com um Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ que não conseguiram obter o controlo glicémico adequado apesar de insulinoterapia otimizada, em cada estado membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar o conteúdo e formato dos materiais educacionais para a sotagliflozina, incluindo meios

de comunicação, modalidades de distribuição, e qualquer outro aspeto do programa, com as Autoridades Nacionais Competentes.

Os materiais educacionais são destinados a fornecer orientações sobre como gerir o risco de cetoacidose diabética (CAD) em pessoas com diabetes tipo 1.

O TAIM deve assegurar que em cada Estado Membro onde a sotagliflozina é comercializada, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que possam prescrever, dispensar ou usar o medicamento têm acesso a:

- Guia para o Profissional de Saúde incluindo uma lista de verificação do prescritor
- Guia do Doente/Cuidador
- Cartão de Alerta do Doente

O guia para profissionais de saúde, incluindo a lista de verificação do prescritor, deve conter os seguintes elementos-chave:

- Sotagliflozina não é um substituto da insulina -(e não altera a sensibilidade à insulina).
- O risco de CAD está aumentado com o tratamento com sotagliflozina.
- Se tratado com sotagliflozina, os níveis de glucose não vão reflectir adequadamente as necessidades de insulina, e pode ocorrer CDA em doentes tratados com sotagliflozina mesmo se os níveis de glicemia forem inferiores a 14 mmol/L (250 mg/dl). Portanto, a monitorização da glucose deve ser complementada pela monitorização do nível de corpos cetónicos.
- Os doentes com CAD euglicémica podem precisar de glucose, além do tratamento padrão para a CAD, e a sotagliflozina deve ser descontinuada se ocorrer CAD..
- Orientação ao médico para avaliar se o doente é elegível para prescrição de sotagliflozina, ex. critérios de seleção de doentes, incluindo adesão ao tratamento com insulina e início de insulina, beta-hidroxibutirato (BHB) <0,6 mmol/L ou níveis de corpos cetónicos urinários <1+, IMC \geq 27 kg/m², ausência de fatores de risco para a CAD.
- Orientação ao médico para avaliar se o doente está preparado e envolvido para realizar auto-monitorização do nível de corpos cetónicos antes e durante a terapêutica.
- Resumo das recomendações para os doentes, particularmente no que se refere à medição do nível de corpos cetónicos no sangue e à gestão de dias de doença.
- Para utilizadores de bombas: restrinja a prescrição de sotagliflozina a doentes com experiência no uso de bombas, estratégias comuns de resolução de problemas quando interrupções do fornecimento de insulina via bomba ocorrem em caso de falha da bomba.
- Aconselhe o doente e avalie sua adesão à monitorização do nível de corpos cetónicos enquanto estabelece seu nível de corpos cetónicos na linha de base 1 a 2 semanas antes do início do tratamento e assegure que o doente
 - Recebeu formação/treino na medição do nível de corpos cetónicos e em como interpretar/atuar de acordo com os resultados do teste.
 - Está disposto/ato a realizar o teste dos corpos cetónicos conforme prescrito.
 - Está adequadamente informado em como gerir os dias de doença.
- Assegure-se de que o doente está em insulino terapia otimizada antes do início do tratamento com sotagliflozina.
- O tratamento com sotagliflozina deve ser temporariamente interrompido antes de procedimentos cirúrgicos ou em caso de hospitalização por doença aguda grave.
- Se a adição de sotagliflozina levar a uma redução acentuada da necessidade de insulina, a descontinuação da sotagliflozina deve ser considerada para evitar o risco elevado de CAD.

O guia do doente/cuidador deve conter os seguintes elementos chave:

- Sotagliflozina não é um substituto da insulina.
- Pode ocorrer CDA nos doentes tratados com sotagliflozina mesmo que os níveis de glicemia sejam inferiores a 14 mmol/L (250 mg/dl), i.e. uma explicação do conceito de CDA euglicémica.
- Sinais/sintomas de CDA – se não for adequadamente gerida a CAD pode ser grave e fatal..
- Como medir o nível de corpos cetónicos, como interpretar os resultados e o que fazer em caso de hipercetonemia/CDA (entre imediatamente em contato com PS se BHB > 0,6 mmol/L com

- sintomas ou se BHB > 1,5 mmol/l com ou sem sintomas).
- A redução da dose de insulina durante o tratamento só deve ser feita quando necessário para prevenir a hipoglicemia e deve ser feita com cautela para evitar cetose e CDA.
- Não inicie restrição calórica ou restrição em carboidratos enquanto está sob tratamento com sotagliflozina.

O cartão de alerta do doente deve conter os seguintes elementos chave:

- O cartão de alerta do doente deve ser apresentado a todo o profissional de saúde consultado.
 - Pode ocorrer CDA nos doentes tratados com sotagliflozina mesmo que os níveis de glicemia sejam inferiores a 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Sinais/sintomas de CDA.
 - Os doentes com CDA euglicémica devem receber glicose, insulina e líquidos para a CAD. sotagliflozina deve ser descontinuada.
 - Sotagliflozina deve ser temporariamente interrompida antes de procedimentos cirúrgicos ou hospitalização por doença grave aguda.
 - Dados de contacto do "prescritor" de sotagliflozina e "Nome do doente".
- **Obrigaç o de concretizar as medidas de p s-comercializa o**

O Titular da Autoriza o de Introdu o no Mercado dever  completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descri�o	Data limite
Estudo de segurança p�s-autoriza�o não intervencional (PASS): De forma a estimar a incidência de CDA em pessoas com T1DM tratados com sotagliflozina para avaliar a eficácia das medidas de minimiza�o do risco implementadas na Europa, o Titular da AIM deve conduzir e submeter os resultados de um estudo coorte observacional utilizando fontes de dados existentes em países europeus onde a sotagliflozina será lançado para a T1DM.	31/12/2024

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM EXTERNA com blue box****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película
sotagliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de sotagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película
10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA de embalagem múltipla (com Blue Box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película
sotagliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de sotagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1363/008 200 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 100)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM INTERNA sem Blue Box****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película
sotagliflozina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de sotagliflozina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

100 comprimidos revestidos por película
Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Administração por via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 embalagens de 100 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NOS BLISTERS OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zynquista 200 mg comprimidos
sotagliflozina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guidehouse Germany GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Cartão de Alerta do Doente

Cartão de Alerta do Doente

Este cartão contém informação de segurança importante acerca da cetoacidose (CAD).

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Notifique quaisquer suspeitas de efeitos indesejáveis através dos seguintes contactos: INFARMED, I.P. Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

Email: farmacovigilancia@infarmed.pt | Tel. 217987373 e Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Informação para o doente:

Por favor tenha sempre este cartão consigo e mostre-o a qualquer profissional de saúde (PS) que o assista com vista a informá-los acerca do seu tratamento actual com ZYNQUISTA.

Por favor, consulte o Guia do Doente / Cuidador para mais informações discutidas com o seu médico sobre tomar Zynquista e o risco de CAD. Leia o folheto informativo de Zynquista para obter informações completas e instruções de uso.

Informação para profissionais de saúde:

Este doente está a usar ZYNQUISTA® para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Este tratamento é indicado como adjuvante à insulino-terapia para melhorar o controlo glicémico em adultos com DM1 com um IMC ≥ 27 kg / m², que não conseguiram alcançar o controlo glicémico adequado, apesar da terapêutica otimizada com insulina.

- ZYNQUISTA aumenta o risco de CAD. A CAD pode ocorrer em doentes tratados com Zynquista mesmo que os níveis de glicemia sejam inferiores a 14 mmol/L (250 mg/dL). Esta apresentação atípica de CAD pode atrasar o diagnóstico e o tratamento.
- Para os doentes que tomam ZYNQUISTA, a glicose não é um marcador confiável para CDA e deve ser complementado com a monitorização dos corpos cetónicos
- Sinais e sintomas de CAD incluem:
 - náusea, vómitos, ou dor abdominal
 - anorexia
 - sede excessiva
 - fadiga incomum ou sonolência
 - dificuldade em respirar
 - confusão
- Pare imediatamente Zynquista se o nível de BHB do doente for > 0.6 mmol/L (1+ cetona úrica) com sintomas ou se BHB > 1.5 mmol/L (2+ cetona úrica) com ou sem sintomas.
- Os doentes com CDA euglicémica devem receber glicose, insulina e líquidos para a gestão da CDA, a sotagliflozina deve ser descontinuada.
- ZYNQUISTA deve ser temporariamente interrompido antes de procedimentos cirúrgicos ou hospitalização por doença grave aguda.

Nome do doente:-----

Data da primeira prescrição de ZYNQUISTA:-----

Nome do centro:-----

Nome do médico assistente:-----

Contacto telefónico do médico assistente:-----

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película sotagliflozina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Zynquista e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zynquista
3. Como tomar Zynquista
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Zynquista
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zynquista e para que é utilizado

Zynquista contém a substância ativa sotagliflozina, um medicamento que baixa os níveis de glicose (açúcar) no sangue. A sotagliflozina atua abrandando e reduzindo a absorção da glicose dos alimentos e aumentando a quantidade de glicose que é eliminada pela urina. Em conjunto, estas ações ajudam a baixar a quantidade aumentada de glicose no sangue que ocorre nas pessoas com diabetes.

Zynquista é utilizado em adição ao tratamento com insulina em adultos com diabetes tipo 1 com um índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 27. O IMC é uma medida do seu peso em relação à sua altura. A diabetes tipo 1 é uma doença na qual o sistema imunitário do organismo destrói as células produtoras de insulina no pâncreas e o organismo produz pouca ou nenhuma insulina, a hormona que normalmente controla os níveis de açúcar no sangue.

É importante que prossiga igualmente com a sua dieta e plano de exercício, bem como o tratamento com insulina, tal como acordado com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zynquista

Não tome Zynquista:

- se tem alergia à sotagliflozina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

A cetoacidose diabética (CAD) é um problema potencialmente fatal, que pode ocorrer com a diabetes devido ao aumento dos níveis de “corpos cetónicos” na urina ou no sangue, detetáveis em análises. Se desenvolver estes sintomas, contacte o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo imediatamente. O risco de desenvolver cetoacidose diabética pode aumentar com o jejum prolongado,

consumo excessivo de álcool, abuso de drogas, desidratação, reduções súbitas da dose de insulina ou uma maior necessidade de insulina devido a uma cirurgia importante, doença grave ou infeção. Ver também secção 4.

Para além deste folheto informativo, é incluído na embalagem um cartão de alerta para o doente que contém informação de segurança importante que precisa de saber antes e durante o tratamento com Zynquista. O seu médico agendará uma sessão de educação dedicada, para discutir o risco de CAD, como reconhecer os fatores de risco de CDA, sinais ou sintomas, como e quando monitorizar os níveis de cetonas e quais as ações a tomar quando os níveis de cetonas forem elevados.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Zynquista e durante o tratamento:

- se tem os seguintes sintomas, que podem ser sinal de uma alteração rara mas grave, a cetoacidose diabética (**ver também a secção 4**):
 - náuseas, vômitos ou dor abdominal
 - sede excessiva
 - sensação constante de cansaço
 - níveis elevados de corpos cetónicos em análises de urina ou de beta-hidroxibutirato (BHB) em análises de sangue
 - dificuldade em respirar/respiração acelerada, respiração profunda
 - hálito com odor a fruta
 - dificuldade de concentração ou confusão
 - perda rápida de peso
- se tem uma doença médica aguda ou uma cirurgia
- se não tem acesso aos materiais de teste dos níveis de corpos cetónicos ou acesso imediato a um médico se os níveis de corpos cetónicos no sangue ou urina estão elevados
- se estiver a usar um dose baixa de insulina
- se está em restrição calórica, restrição em carboidratos ou dieta cetogénica
- se teve uma história recente ou recorrente de cetoacidose diabética (ex. 1 episódio nos passados 3 meses ou mais do que 1 episódio nos últimos 6 meses)
- se tem problemas renais;
- se tem problemas no fígado;
- se tem uma infeção dos rins ou do trato urinário. O seu médico poderá pedir-lhe que pare de tomar Zynquista até estar recuperado;
- se tem história de infeções por leveduras genitais crónicas ou recorrentes (sapinhos);
- se poder estar em risco de desidratação (por exemplo, se estiver a tomar medicamentos que aumentem a produção de urina [diuréticos] ou baixem a pressão arterial ou se tem mais de 65 anos). Pergunte sobre a maneira de prevenir a desidratação.
- se desenvolver uma combinação de sintomas de dor, sensibilidade, vermelhidão ou inchaço dos genitais ou da área entre os genitais e o ânus com febre ou mal-estar geral. Esses sintomas podem ser um sinal de uma infeção rara, mas grave ou até mesmo fatal, chamada fascíte necrosante do períneo ou gangrena de Fournier que destrói o tecido sob a pele. A gangrena de Fournier deve ser tratada imediatamente.

Cuidados dos pés

É importante que todas as pessoas com diabetes verifiquem os seus pés regularmente e sigam todos os conselhos sobre os cuidados a ter com os pés dados pelo médico ou enfermeiro.

Glicose na urina

Devido à forma como Zynquista atua, a sua urina dará um resultado positivo em análises ao açúcar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Crianças e adolescentes

Zynquista não é recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, porque não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Zynquista

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É importante que informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- digoxina ou digitoxina (medicamentos utilizados para problemas cardíacos). Pode ser necessário verificar o nível de digoxina ou digitoxina no sangue se tomar estes medicamentos com Zynquista.
- fenitoína ou fenobarbital (medicamentos para a epilepsia utilizados para controlar as convulsões)
- ritonavir (um medicamento para tratar a infeção pelo VIH)
- rifampicina (um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose e outras infeções)

Como a sotagliflozina é tomada juntamente com insulina, pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento. O seu médico pode reduzir a dose de insulina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Fale com o seu médico sobre a melhor forma de controlar o açúcar no sangue durante a gravidez. Zynquista não deve ser utilizado durante os últimos seis meses da gravidez.

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento se pretender amamentar ou se estiver a amamentar. Desconhece-se se este medicamento passa para o leite humano. Não deverá tomar este medicamento se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Zynquista afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, Zynquista é tomado com insulina, o que pode causar níveis demasiado baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia), resultando em sintomas como tremores, transpiração e alterações da visão o que, por sua vez, podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas ou ferramentas caso se sinta tonto durante o tratamento da diabetes.

3. Como tomar Zynquista

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Qual a quantidade a tomar

A dose recomendada de Zynquista é um comprimido de 200 mg uma vez por dia antes da primeira refeição do dia. O seu médico decidirá se a dose poderá ser aumentada para 400 mg uma vez por dia. O seu médico receitará a dose correta para si. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe tenha ditopara o fazer.

Como tomar este medicamento

- Zynquista deve ser tomado uma vez por dia por via oral.
- O comprimido deve ser tomado antes da primeira refeição do dia.
- Siga as instruções do seu médico sobre a dose de insulina enquanto estiver a tomar Zynquista.

O seu médico receitará Zynquista em conjunto com insulina para reduzir a quantidade de açúcar no sangue. Siga as instruções do seu médico sobre como tomar estes outros medicamentos para obter o melhor resultado para a sua saúde.

Se tomar mais Zynquista do que deveria

Se tomar mais comprimidos de Zynquista do que deveria, contacte um médico ou vá ao hospital de imediato. Leve a embalagem do medicamento consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zynquista

Se se esquecer de tomar uma dose, a dose em falta deve ser tomada assim que se lembrar.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zynquista

Não pare de tomar Zynquista sem primeiro falar com o seu médico. Os seus níveis de açúcar no sangue podem aumentar quando pára de tomar Zynquista.

Se tiver mais alguma questão no uso deste medicamento, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte um médico ou o hospital mais próximo de imediato se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

Cetoacidose diabética (CAD), vista frequentemente (pode afetar mais de 1 em 100 pessoas)

Estes são os sinais e sintomas da cetoacidose diabética (ver também a secção 2 dentro de

“**Advertências e precauções**”):

- náuseas, vómitos ou dor abdominal
- sede excessiva
- sensação constante de cansaço
- níveis elevados de corpos cetónicos em análises de urina ou de beta-hidroxibutirato (BHB) em análises de sangue
- dificuldade em respirar/respiração acelerada, respiração profunda
- hálito com odor a fruta
- dificuldade de concentração ou confusão
- perda rápida de peso

Durante o tratamento com Zynquista, o risco de CAD aumenta e pode ocorrer com um nível de glicose no sangue baixo, normal ou elevado. Verifique o nível dos seus corpos cetónicos regularmente durante as primeiras duas semanas após começar o Zynquista. Se tiver algum destes sintomas ou estiver numa situação que possa aumentar o seu risco de CAD, deve verificar o nível de corpos cetónicos seja no sangue ou na urina. Se estiver a usar uma bomba de insulina, monitorize os seus níveis de corpos cetónicos três a quatro horas depois de mudar os materiais da bomba.

No caso de uma potencial CAD ou dos seus níveis de corpos cetónicos estarem elevados, contacte o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo de imediato. O médico pode decidir interromper temporariamente o tratamento com Zynquista.

Durante uma sessão dedicada, que o seu médico pode agendar, para discutir como controlar os níveis elevados de corpos cetónicos para prevenir a CDA (ver secção 2).

Não se esqueça de levar sempre consigo o Cartão de Alerta do Doente, que lhe foi dado pelo seu médico e que também está incluído na embalagem do medicamento. Mostre-o a todos os médicos, enfermeiros ou farmacêuticos quando precisar de algum tipo de tratamento. Também pode obter o Cartão de Alerta do Doente digitalizando o código QR ou visitando o website abaixo:

Outros efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infeção por leveduras (sapinhos) da vagina (os sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento ou odor fora do habitual).

Frequentes (podem afetar mais de 1 em 100 pessoas)

- diarreia

- aumento dos níveis de corpos cetônicos no sangue
- infecção por leveduras (sapinhos) do pênis (os sinais podem incluir irritação, comichão, corrimento ou odor fora do habitual).
- urinar mais do que é habitual ou precisar de urinar com mais frequência
- infecção do trato urinário, os sinais incluem sensação de queimadura quando urina, urina com aspecto turvo, dor na zona pélvica, ou dor no meio das costas (quando os rins estão infetados)
- desidratação (perca excessiva de água do seu corpo, sintomas incluem boca seca, sensação de tontura, cabeça a andar à roda, ou fraqueza, especialmente quando está de pé, desmaio)
- flatulência
- as análises de sangue podem mostrar aumento da quantidade de colesterol mau (chamado LDL – um tipo de gordura no seu sangue)
- as análises de sangue podem mostrar aumento da quantidade de células vermelhas no seu sangue (chamada hemoglobina)
- as análises de sangue podem mostrar aumento relacionado com a função do rim (tais como ‘creatinina’)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zynquista

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zynquista

- A substância ativa é a sotagliflozina.

Cada comprimido contém 200 mg de sotagliflozina.

- Os outros componentes são:
 - núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460i), croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, estearato de magnésico, talco.
 - película de revestimento: álcool poli(vinílico), macrogol, dióxido de titânio (E171), talco, carmim de índigo (E132).
 - tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol.

Qual o aspeto de Zynquista e conteúdo da embalagem

Zynquista 200 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são ovais, azuis, com “2456” impresso a tinta preta num dos lados (comprimento do comprimido: 14,2 mm, largura do comprimido: 8,7 mm).

Zynquista está disponível em blisters opacos de PVC/PCTFE/Alumínio.

Embalagens de 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimidos revestidos por película e uma multi embalagem de 200 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 100 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Alemanha

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

França

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.