

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

Prodott medicinali li m'għadu x awtorizzat

▼ Dan il-prodott medicijnali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni gdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħha huma mitluba jirrapprtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICIÑALI

Zynquista 200 mg pilloli miksjin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola mikṣija b'rita (pillola).

Pillola ovali, blu, mikṣija b'rita stampata b’“2456” b’linka sewda fuq naha waħda (tul tal-pillola: 14.2 mm, wisgħa tal-pillola: 8.7 mm).

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terpija b'Zynquista għandha tinbeda u tīgi sorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tad-diċabete mellitus tat-tip 1.

Pożoġi

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

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

- Għandhom jiġu stmati l-fatturi ta' riskju għal ketoä̊idozi tad-diċabete (DKA, ketoä̊idozi tad-diċabete) u l-livelli tal-keton għandhom jiġu evalwati li huma normali. Jekk il-livell tal-ketoni jkun għoli, (il-qari ta' beta-hydroxybutyrate fid-demm (BHB, blood beta-hydroxybutyrate) jkun aktar minn 0.6 mmol/L jew il-ketoni fl-awrina jkunu plass wieħed (+)) it-trattament b'sotagliflozin m'għandux jinbeda u lanqas m'għandha tiżdied id-doża għal sotagliflozin 400 mg sakemm il-livelli tal-keton jkunu normali (ara sezzjoni 4.4).
- Huwa rrakkmandat li l-pazjenti jiksbu diversi livelli tal-keton fl-awrina jew fid-demmin fil-linjal baži fuq perjodu ta' ġimxha sa' ġimxha jekk il-bidu ta' terapija b'sotagliflozin, u, l-pazjenti għandhom isiru familjari ma' kif il-komportamenti u c-ċirkustanzi tagħhom jaffettaw il-livelli tal-keton.

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

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

Monitoraġġ tal-keton matul it-trattament:

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

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

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

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

DKA Imminent	> 1.5-3.0 mmol/L	Ammont moderat ++	<p>Il-pazjent għandu jfittex parir mediku immedjatament u jieqaf jieħu sotagliflozin.</p> <p>Il-pazjent jista' jkun jeħtieg jieħu aktar insulina li taħdem malajr u jixrob l-ilma. Għandhom jittieħdu aktar karboidrati jekk il-livelli tal-glucose jkunu normali jew baxxi.</p> <p>Il-livelli tal-keton għandhom jerġġi jitkejlu wara sagħtejn. Iċċekkja l-livelli tal-glucose b'mod frekwenti biex tevita ipergliemija jew ipogliemija.</p>
DKA Probabbli	> 3.0 mmol/L	Ammont kbir sa kbir ħafna +++ / +++++	<p>Il-pazjent għandu jmur dipartiment tal-emergenza bla dewmien u jieqaf jieħu sotagliflozin.</p> <p>Il-pazjent jista' jkun jeħtieg jieħu aktar insulina li taħdem malajr u jixrob l-ilma. Għandhom jittieħdu aktar karboidrati jekk il-livelli tal-glucose jkunu normali jew baxxi.</p>

Doża maqbuża

Jekk tinqabéz doża, hija għandha tittieħed malli l-pazjenti jiiftakar fid-doża maqbuża. M'għandhiex tittieħed doża doppja fl-istess jum.

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża abbaži tal-età.

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

Indeboliment tal-kliewi

Hija rrakkomadata l-istima tal-funzjoni tal-kliewi qabel jinbeda sotagliflozin u kull tant zmien wara dan (ara sezzjonijiet 4.4).

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

Ketoacidoži tad-dijabete

Inhibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2) għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'riskju akbar ta' DKA. Fil-provi kliniči (ġabrab ta' żewġ provi ta' 52 ġimxha kkontrollati bi plaċebo) b'sotagliflozin, l-inċidenza ta' ketoacidoži tad-dijabete (DKA, diabetic ketoacidosis) kienet oħla fil-grupp ta' trattament b'sotagliflozin meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (ara sezzjoni 4.8).

Qabel tibda sotagliflozin

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

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

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

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

Sotagliflozin għandu jingħata biss lill-pazjenti:

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

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

Il-pazjent għandu jiġi infurmat:

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

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

Immaniġġjar tar-riskju ta' DKA

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

Waqt it-trattament b'sotagliflozin

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

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

Monitoraġġ tal-keton matul it-trattament

Wara li jinbeda sotagliflozin il-ketoni għandhom jiġu mmonitorjati fuq baži regolari matul l-ewwel gimgħa sa ġimaghnejn, imbagħad il-frekwenza tal-it-testjar tal-livell tal-keton għandha tīgħi individwalizzata, skont l-istil ta' ħajja tal-pazjent u/jew skont il-fatturi ta' riskju. Għall-pazjenti kollha, huwa rrakkomandat li l-ketoni għandhom jiġu mkejla f'bidiet mir-rutina normali, inklużi tnaqqis fit-tieħid tal-karboidrati, mard fl-istess ħin, tnaqqis fl-ġħoti tad-doża totali ta' kuljum tal-insulina, attivitā fiżika, u stress. Il-ketoni għandhom jitkej lu ripetittivament meta jkun hemm kwalunkwe sinjalji jew sintomi konsistenti ma' DKA jew DKA b'livelli normali ta' glucose fid-dem. Il-kejl tal-livelli tal-keton fid-dem huwa ppreferut minn kejl tal-livelli tal-keton fl-awrina.

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

Immanigġjar ta' DKA

F'pazjenti fejn DKA tīgħi ssuspettata jew dijanjostikata, trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf immedjatamente.

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

Mħux rakkomandat li sotagliflozin jinbeda mill-ġdid, ħlief jekk il-kawża tal-ketoacidozi tīgħi identifikata u solvuta (eż., il-pompa ma taħdimx sew, mard akut fl-istess ħin, tnaqqis eċċessiv tal-insulina).

Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

Hemm esperjenza limitata fi provi kliniči f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied. Sotagliflozin mhuwiex rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-fwied, minħabba li f'dawn il-pazjenti jiżid li sotagliflozin (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Pressjoni baxxa/Tnaqqis fil-volum

Abbażi tal-mod kif jaħdmu l-inhibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT-2, sodium glucose co-transporter 2), billi jid id-tnejha tal-glucose mal-awrina (UGE, urinary glucose

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

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

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

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

Pazjenti anzjani

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

Amputazzjonijiet fir-riġel

Ģiet osservata żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) fi studji kliniči fit-tul, b'inhibitur ieħor ta' SGLT2. Mhx magħruf jekk dan huwiex effett tal-klassi tal-mediciċina. Bħal f'kull pazjent bid-dijabete huwa importanti li l-pazjenti jingħatalhom parir dwar il-kura preventiva ta' rutina tas-saqajn.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet wara t-tqeħġid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irappūrtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inhibituri oħra ta' SGLT2. Dan huwa avvenimenti rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-hajja li jeħtieg intervent kirurġiku urġenti u trattament antibijotiku.

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

Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

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

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

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

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

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

Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq sotagliflozin

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

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

Effetti ta' sotagliflozin fuq prodotti medicinali oħra

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

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

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

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

Insulina

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Tqala

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

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

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

Bidliet riversibbli fil-kliewi b'rabta farmakologika gew osservati fi studju wara t-tweldi fil-far, li

jaqbel mat-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, sotagliflozin muwiex rrakkommandat matul it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala. Bħala prekawzjoni, meta wieħed jinduna bit-tqala, it-trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf.

Treddiġħ

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' sotagliflozin fil-ħalib tas-sider. Dejta tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' sotagliflozin fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluz. Sotagliflozin m'għandux jintuża waqt it-treddiġħ.

Fertility

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti kienu infezzjonijiet mikotici fil-ġenitali, ketoacidozi tad-dijabete u dijarea.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

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

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

* Ara sezzjoni 4.4
 † Ara s-sottosezzjoni jiet taħt għal aktar informazzjoni.
^a Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi, iżda mhux limitat għal, infezzjoni mikotika fil-vulva u l-vagina, infezzjoni fil-vagina, vulvite, kandidjas fil-vulva u l-vagina, infezzjoni fil-ġenitali, kandidjas fil-ġenitali, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, vulvovaginita, infezzjoni bil-fungu fl-apparat tal-awrina u fil-ġenitali.
^b Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi, iżda mhux limitat għal, balanopostite, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, balanite bil-kandida, epididimite.
^c Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi deidratazzjoni, ipovolimja, sturdament skont il-pożizzjoni, pressjoni baxxa mal-waqqaf, pressjoni baxxa, sinkope u presinkope meta rrappurtat fil-kuntest ta' tnaqqis fil-volum.
^d Grupp tal-avveniment avvers, jinkludi żieda fl-ammont tal-awrina li tagħmel, polidipsja, urġenza biex tagħmel l-awrina, awrina bil-lejl, pollakijurja u poliurja
^e Bidliet perċentwali medji mil-linjal baži għal sotagliflozin 200 mg u 400 mg versus plaċebo, rispettivament, kienu HDL-C 3.3% u 4.2% versus 0.5%; LDL-C 5.0% u 6.1% versus 3.3%; trigliceridi 5.7% u 5.4% versus 2.7%.
^f Il-proporzijs ta' individwi li ssodisfaw il-kriterja li l-ematokrit ikun >50% kien oħla fil-gruppi ta' sotagliflozin 200 mg u 400 mg (6.7% u 8.2%) meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (2.7%)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ketoacidozi tad-dijabete

Fi provi kliniči ta' sotagliflozin ikkontrollati bi plaċebo, il-pazjenti ngħatalhom parir biex f'każ li jissuspettar sintomi ta' DKA jimmonitorjaw il-ketoni fl-awrina u fid-demm u jfittxu parir/attenzjoni medika jekk il-qari li ħadu huma stess tal-ketone fid-demm kien $> 0.6 \text{ mmol/l}$. Fil-ġabba ta' data ta' 52 gimħa, l-inċidenza ta' DKA ždiedet b'mod li jiddeppendi fuq id-doża għal sotagliflozin (2.9% u 3.8% għal sotagliflozin 200 mg u 400 mg, rispettivament) meta mqabbla mal-plaċebo (0.2%). Ir-rata ta' inċidenza aġġustata għall-esponenti kienet 3.12, 4.19 u 0.21 individwu għal kull 100 pazjent trattat għal sena b'sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg u plaċebo. Hmistax mill-35 każ (43%) kellhom DKA b'valuri tal-glucose fil-medda għicemika 8 sa 14 mmol/L. Fil-ġabba aktar wiesa', inkluži

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

Tnaqqis fil-volum

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

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

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

Infezzjonijiet fl-appart tal-awrina

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

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

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

Tabella 3: Bidliet mil-linjal baži fil-kreatinina fis-serum u l-eGFR f'ġabra ta' żewġ studji ta' 52 ġimħa ikkontrollai bi placebo

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

It-tnejħħija ta' sotagliflozin permezz tal-emodijalisi ma' għetx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sotagliflozin huwa inibitor doppju tal-kotrasportatur tat-tip 1 ta' sodium u glucose (SGLT1) u SGLT2. Inibizzjoni lokali fil-musrana ta' SGLT1, it-trasportatur prinċipali ghall-assorbiment tal-glucose, idewwem u jnaqqas l-assorbiment tal-glucose fil-musrana prossimali, li jwassal għal dghufija u dewmien tak-ipergħiemija ta' wara l-ikel. SGLT2 huwa t-trasportatur predominant responsabbli ghall-assorbiment mill-ġdid tal-glucose mill-filtrat tal-glomeruli lura għal ġoċ-ċirkulazzjoni. Permezz tal-inibizzjoni ta' SGLT2, sotagliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid mill-kliewi ta' glucose ifffiltrat u jbaxxi l-limitu tal-kliewi ghall-glucose, u b'hekk iżid it-tnejħħija tal-glucose mal-awrina.

Effetti farmakodinamiċi

Tnejħħija tal-glucose mal-awrina

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

Tnaqqis fil-glucose wara l-ikel

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

Effikaċċja klinika u sigurtà

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

Studju 1 u studju 2

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

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

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

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

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

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

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

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

	Studju 1			Studju 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Linja baži (wara 6 ġimħat ta' għoti tal-ahjar doża tal-insulina), medja	7.54	7.61	7.56	7.79	7.74	7.71
F' ġimħa 24, medja	7.50	7.17	7.08	7.79	7.36	7.35
Bidla mil-linjalbaži, medja ta' LS	-0.07	-0.43	-0.48	-0.02	-0.39	-0.37
Differenza mill-insulina wahedha, medja ta' LS [95%CI]	N/A	-0.36 * [-0.45, -0.27]	-0.41 * [-0.50, -0.32]	N/A	-0.37* [-0.48, -0.25]	-0.35* [-0.47, -0.24]
HbA1c < 7.0% f' ġimħa 24, n (%)	61 (22.8)	97 (36.9)	123(46.9)	39 (15.1)	87 (33.3)	89 (33.8)
Piż tal-Ġisem (kg)						
Linja baži, medja	87.30	86.96	86.50	81.08	81.93	81.97
Bidla mil-linjalbaži, medja ta' LS	0.78	-1.57	-2.67	0.11	-1.88	-2.47
Differenza mill-insulina wahedha, medja ta' LS [95%CI]	N/A	-2.35 * [-2.85, -1.85]	-3.45 * [-3.95, -2.94]	N/A	-1.98 * [-2.53, -1.44]	-2.58 * [-3.12, -2.04]
Doża f'daqqa tal-insulina (unitajiet/kuljum)						
Linja baži, medja	31.72	30.27	30.75	32.08	31.12	31.89
% ta' bidla mil-linjalbaži, medja ta' LS	3.89	-1.80	-8.78	-5.90	-7.04	-10.47
% ta' differenza mill-insulina wahedha, medja aġġustata [95%CI]	N/A	-5.70† [-12.82, 1.42]	-12.67 * [-19.79, -5.55]	N/A	-12.95* [-20.50, -5.38]	-16.37* [-23.90, -8.83]
Kwestjonarju dwar Sodisfazzjon bit-Trattament tad-Dijabete						
Linja baži, medja	28.9	28.4	29.2	28.2	28.3	28.4
Differenza mill-plaċebo, medja ta' LS [95%CI]	N/A	2.5 [1.7, 3.3]	2.5 [1.8, 3.3]	N/A	2.0 [1.3, 2.7]	1.7 [1.0, 2.4]

	Studju 1			Studju 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
Skala li Teżamina l-Ansjetà tad-Dijabete						
Puntegg tal-linja baži, medja	5.0	5.1	4.9	5.3	5.6	5.5
Differenza mill-plaċebo, medja ta' LS [95% CI]	N/A	-0.7* [-0.9, -0.4]	-0.8* [-1.0, -0.5]	N/A	-0.3 [-0.6, -0.0]	-0.4 [-0.7, -0.2]
Doża tal-insulina tal-baži (unitajiet kuljum)						
Medja tal-linja baži	35.06	34.84	33.39	29.76	29.18	29.50
% ta' bidla mil-linja baži, medja ta' LS	3.77	-1.73	-5.35	1.66	-4.16	-3.01
% ta' differenza mill-insulina waħedha, medja ta' LS [95% CI]	N/A	-5.51* [-8.71, -2.30]	-9.12* [-12.32, -5.91]	N/A	-5.82 [-10.04, -1.59]	-4.67 [-8.88, -0.47]
N: il-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju u trattati Medji ta' LS wara l-Linja Baži, Medja tad-differenzi f'LS, 95% CLs, u valuri p'għal kull studju individwali inkisbu billi giet iġġustifikata dejta nieqsa						
*p <0.001						
† p 0.12						
‡ p=0.034						

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

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

Effikċċa fuq perjodu ta' 52 ġimħa

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

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

Sottostudju CGM: PPG wara sagħtejn u ħin fil-medda

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

Tabella 5: Riżultati tas-sottostudju CGM f'għimha 24 (Għabra ta' data, studju 1 u studju 2)

Karatteristici	Insulina	Insulina + sotagliflozin 200 mg	Insulina + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Preċentwal ta' hin fil-medda minn 3.9-10.0 mmol/L			
Linja baži (wara l-ghoti tal-ahjar doża tal-insulina għal 6 ġimħat), medja ta' LS	52.30	52.19	50.66
Bidla mil-linjalbaži, medja ta' LS	-1.26	4.09	10.45
Differenza mill-insulna waħedha, medja ta' LS % (valur p)	N/A	5.35 (0.026)*	11.71 (<0.001) †
Glucose sagħejn wara ikla standardizzata mhallta, mmol/L			
Linja baži (wara l-ghoti tal-ahjar doża tal-insulina għal 6 ġimħat), medja	12.76	11.75	11.64
Bidla mil-linjalbaži, medja ta' LS	-0.44	-2.37	-2.71
Differenza mill-insulna waħedha, medja ta' LS % (valur p)	N/A	-1.93 (0.004)	-2.27 (<0.001)

* 5.35% aktar hin fil-medda, jikkorrispondi għal 1.3 sigħat

† 11.71% aktar hin fil-medda, jikkorrispondi għal 2.8 sigħat

Studju 3

InTandem 3 (studju 3) kien studju li dam 24 ġimħa li sar fuq sfond ta' skeda eżistenti ta' insulina f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 b'HbA1c fl-eżami tad-dħul fl-istudju $\geq 7.0\%$ sa $\leq 11.0\%$, biex tīgi evalwata l-effikaċċa u s-sigurtà ta' sotagliflozin 400 mg darba kuljum versus insulina waħedha.

Għall-ewwel ikla f'Jum 1 il-pazjenti ngħataw istruzzjonijiet biex inaqqsu bi 30% l-insulina kalkulata (jew tas-soltu) li tittieħed f'daqqa waqt l-ikel li fih karboidrati.

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

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

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

It-trattament b'sotagliflozin wassal ukoll għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem u d-doża tal-insulina li tittieħed f'daqqa meta mqabbel mal-insulina waħedha (ara Tabella 6). It-trattament b'sotagliflozin wassal ukoll għal tnaqqis fil-piż tal-ġisem u fil-pressjoni sistolika tad-demm (f'pazjenti b'SBP ≥ 130 mmHg fil-linjalbaži) meta mqabbel mal-insulina waħedha (ara Tabella 6). Ir-riżultati principali dwar id-doża tal-insulina huma ppreżentati f'Tabella 6.

Tabella 6: Rizultati tal-effikaċja tal-istudju ta' 24 ġimħa ta' sotagliflozin ikkontrollat bi plaċebo bħala terapija miżjudha mat-terapija tal-insulina f'pazjenti li ma kellhomx l-HbA1c intenzjonat (Studju 3):

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

* Il-pressjoni sistolika tad-demm ġiet istmata f'ġimħa 16

† p <0.001

‡ p=0.002

Ipogliċemija

L-inċidenza ta' ipogliċemija severa u r-rati ta' ipogliċemija ddokumentata (totali u bil-lejl) kien aktar baxxi fuq sotagliflozin meta mqabbla mal-insulina waħedha fl-istudji ta' 52 ġimħa, kif muri fit-Tabella 7.

Tabella 7: Inċidenza ta' ipogliċemija severa u rati ta' avvenimenti ipogliċemiċi (totali u bil-lejl) dokumentati minn ġabru ta' żewġ studji kliniči ta' 52 ġimħa kkontrollati bi plaċebo

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

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

Fi studju 3 f'ġimgħa 24 l-inċidenzi ta' ipogliċemija severa kienu 2.4% u 3.0% fuq plačebo u sotagliflozin 400 mg, rispettivament u t-taqqis fir-rata ta' avvenimenti ta' ipogliċemija f'ġimgħa 24 (glucose fid-demm ≤ 3.1 mmol/L) għal sotagliflozin 400 mg kien 22% ($p<0.001$) meta mqabbel mal-insulina waħedha.

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

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

Glucose fil-plasma waqt is-sawm

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

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

Pressjoni tad-demm

F'ġabra ta' analiżi spċċifikata minn qabel ta' studju 1 u studju 2, it-trattament b'sotagliflozin miżjud mal-insulina wassal għal taqqis fl-SBP (-0.6 mmHg għall-placebo, -2.6 mmHg għal sotagliflozin 200 mg u -4.1 mmHg għal sotagliflozin 400 mg) f'ġimgħa 12. Ġabra ta' analiżi ta' bidla fl-SBP f'pazjenti b'SBP ≥ 130 mmHg fil-linjal bażi uriet taqqis akbar fl-SBP f'ġimgħa 12 (-5.4 mmHg għall-plačebo, -9.0 mmHg għal sotagliflozin 200 mg u -10.7 mmHg għal sotagliflozin 400 mg).

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Il-proporzjon ta' medicina assorbita wara għoti ta' doža waħda ta' sotagliflozin [¹⁴C] ġiet stmati li hija mill-inqas 71%, abbaži tal-perċentwal tad-doža ta' radjuattivita nnutat fl-awrina u ghall-metaboliti ta' sotagliflozin fl-ippurgar.

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

Distribuzzjoni

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

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

Bijotransformazzjoni

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

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

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

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

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

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

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

Eliminazzjoni/tnejħħija

Wara l-ghoti ta' doža waħda ta' 400 mg sotagliflozin [¹⁴C], intwera li 57% u 37% tar-radjuattività tnejħew mal-awrina u mal-ippurgar, rispettivament. Dawn ir-riżultati juru li r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' materjal marbut mal-medicina kienet mill-kliewi.

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

Linearità/nuqqas ta' linerità

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Anzjani

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

Piż tal-ġisem

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

Sess tal-persuna u r-razza

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

Pazjenti pedjatriċi

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

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

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

Sotagliflozin ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku.

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

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

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

Fi studju ta' žvilupp qabel u wara t-tweliż, ma kienet osservti l-ebda effetti avversi marbuta ma' sotagliflozin f'nisa tqal u li qed ireddgħu u fl-iżvilupp tal-frieh fil-firien.

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

6. TAGĦRIEF FARMAČEWTIQU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisa tar-rita

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

Indigo carmine aluminium lake (E132).

Linka tal-istampar

Shellac

Iron oxide black (E172)

Propylene glycol

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

Folji opaki tal-PVC/PCTFE/Aluminju.

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

Zynquista 200 mg pilloli mikṣija b'rita:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 April 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I) BIJOLOġIKA(ČI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOGIKA(ČI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**

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

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

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

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

• Pjan tal-Gestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddetjaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzijsa Ewropea għall-Mediciċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

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

kontroll gliemiku f'adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 1 b'Indici tal-Massa tal-Ĝisem (BMI, Body Mass Index) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, li ma kisbux kontroll gliemiku xieraq minkejja l-ahjar terapija bl-insulina, f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv għal sotagliflozin, inkluži l-mezz ta' komunikazzjoni, il-mod ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett iehor tal-programm, mal-Awtorită Nazzjonali Kompetenti.

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

L-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn sotagliflozin ikun fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-sahha u l-pazjenti/minn jieħu ħsiebhom li jkunu mistennija li jordnaw b'rīċetta, jagħtu b'rīċetta jew jużaw il-prodotti kollhom accċess għal-

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

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

- Sotagliflozin muwiex sostitut tal-insulina (u huwa ma jibdilx is-sensitività għall-insulina).
- Ir-riskju ta' DKA jiżdided bi trattament b'sotagliflozin.
- Jekk wieħed jiġi ttrattat b'sotagliflozin, il-livelli tal-glucose ma jirflekk b'mod xieraq il-ħtieġa għall-insulina, u DKA tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati b'sotagliflozin anke jekk il-livelli tal-glucose jkunu taħt 1-14-il mmol/l (250 mg/dl). Għaldaqstant, il-monitoraġġ tal-glucose għandu jkun supplimentat mill-monitoraġġ tal-keton.
- Pazjenti b'DKA b'livell normali ta' glucose fid-demm jistgħu jkunu jeħtieġu glucose barra mill-kura standard għal DKA u sotagliflozin għandu jitwaqqaf jekk isseħħ DKA.
- Gwida għat-tabib biex jistma jekk il-pazjenti huwiex eligibbli biex jordalu sotagliflozin, eż-krerji tal-ħażla tal-pazjent jinkludu li wieħed iż-żomm mat-trattament tal-insulina u mal-ammoni tal-insulina li inqas minn-nhom ma jkunx hemm rispons xieraq, il-beta-hydroxybutyrate (BHB) tal-pazjent $< 0.6 \text{ mmol/L}$ jew il-ketoni fl-awrina $< 1+$, BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, in-nuqqas ta' fatturi ta' riskju għal DKA.
- Gwida għat-tabib biex jistma jekk il-pazjent huwiex ippreparat u interessat li jittestja l-ketoni tiegħu stess qabel u matul it-terapija.
- Sommarju tar-rakkommandazzjoni jiet għall-pazjenti, b'mod partikolari dwar il-kej l-ketoni fid-demm u l-immaniġġjar tal-ġranet meta jkun ma jiflaħx.
- Għal dawk li jużaw il-pompa: ordna sotagliflozin biss lil dawk il-pazjenti li għandhom esperjenza fl-użu tal-pompa, fl-strateġiji biex isolvu problemi komuni li jistgħu jinaqal għal-waqfi temporanju fl-ġħoti tal-insulina permezz tal-pompa minħabba ħsara fil-pompa.
- Aghti parir lill-pazjent u istma l-aderenza tagħhom mal-monitoraġġ tal-keton filwaqt li tistabilixxi l-livell tal-keton tal-linjal bażi tagħhom minn ġimxha sa ġimaginej qabel il-bidu tat-trattament u accerta ruħek li l-pazjent
 - Irċieva edukazzjoni/tahriġ fl-it-testjar tal-keton u dwar l-interpretazzjoni/u l-azzjoni li għandu jieħu fuq ir-rizultati tat-test.
 - Huwa lest li/kapaċi jagħmel l-it-testjar tal-keton kif ordat.
 - Huwa infurmat b'mod xieraq dwar kif jimmaniġġja il-ġranet meta jkun ma jiflaħx.
- Accerta ruħek li l-pazjent qiegħed fuq l-ahjar doża tal-insulina qabel jinbeda t-trattament b'sotagliflozin.
- It-trattament b'sotagliflozin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju qabel operazzjoni jekk ta' rikoverar l-isptar għal mard akut serju.
- Jekk iż-żieda ta' sotagliflozin twassal għal tnaqqis kbir fil-ħtieġa tal-insulina, għandu jitqies it-twaqqif ta' sotagliflozin biex jiġi evitat ir-riskju ta' DKA.

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

- Sotagliflozin muwiex sostitut tal-insulina.

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

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

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

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medicinali li m'ihadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA bil-kaxxa č-ċelesti****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Zynquista 200 mg pilloli miksijin b'rita
sotagliflozin

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

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

3. LISTA TA' EČCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksijin b'rita
20 pillola miksijin b'rita
30 pillola miksijin b'rita
60 pillola miksijin b'rita
90 pillola miksijin b'rita
100 pillola miksijin b'rita
180 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-uzu.
Użu mill-ħalq

6. TWISIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALITA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA b'pakkett b'ħafna (bil-Kaxxa ċ-Celesti)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Zynquista 200 mg pilloli miksjin b'rita
sotagliflozin

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

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'ħafna: 200 (2 pakketti ta' 100) pillola miksjin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA (IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

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

KARTUNA TA' ĜEWWA minghajr il-Kaxxa č-Čelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Zynquista 200 mg pilloli miksjin b'rita
sotagliflozin

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

Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin.

3. LISTA TA' EĊCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

100 pillola miksjin b'rita
Komponent ta' pakkett b'ħafna, ma jistax jinbiegħ separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidħirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IE) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zynquista 200 mg pilloli
sotagliflozin

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

Guidehouse Germany GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

Kartuna ta' Allert tal-Pazjent

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

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

Informazzjoni ghall-pazjent:

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

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

Informazzjoni ghall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħha:

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

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

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

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

In-numru taċ-ċentru:-----

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

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zynquista 200 mg pilloli miksijin b'rita sotagliflozin

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn tergħa taqrab.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Zynquista u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Zynquista

Tihux Zynquista:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

minnufih.

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

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

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

- jekk inti ghadek is-sintomi li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjal ta' kondizzjoni serja, ketoacidozi tad-dijabete (**ara wkoll sezzjoni 4**):
 - nawsja, rimettar jew ugħiġ fl-addome
 - għatx eċċessiv
 - thossox għajjen il-ħin kollu
 - livelli għoljin ta' ketoni fit-testijiet tal-awrina jew ta' beta-hydroxybutyrate (BHB) fit-testijiet tad-demm
 - diffikultà biex tieħu n-nifs/teħid tan-nifs mgħaggel, fil-fond
 - nifs b'riħa ta' frott
 - diffikultà toqgħod attent/a, jew konfużjoni
 - telf ta' piż f'daqqa
- jekk għandek mard mediku akut jew tagħmel operazzjoni
- jekk m'għandekx aċċess għall-materjali tal-it-testjar tal-keton jew l-ebda aċċess immedjat għal tabib jekk il-livelli tal-keton fid-demm jew fl-awrina jkunu għoljin
- jekk inti qed tuża doža baxxa tal-insulina
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'restrizzjoni tal-kalorij, restrizzjoni tal-karboidrati jew dieta ketoġenika
- jekk kellek storja riċenti jew rikurrenti ta' ketoacidozi tad-dijabete (eż. episodju 1 fl-aħħar 3 xhur jew aktar minn episodju 1 fl-aħħar 6 xhur)
- jekk għandek problemi fil-kliewi
- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk għandek infezzjoni fil-kilwa jew fil-passaġġ tal-awrina. It-tabib tiegħek jista' jitħolbok tieqaf tieħu Zynquista sakemm tikkupra
- jekk għandek storja ta' infezzjonijiet kroniči jew rikurrenti fil-ġenitali bil-ħmira (traxx)
- jekk tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu mediciċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew ibaxxu l-pressjoni jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena). Staqsi dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- jekk tiżviluppa tħalli ta' sintomi ta' wġiġi, sensittività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejħha fasciit is-nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li tqeqid it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tigi ttrattata immedjatament.

Kura tas-saqajn

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

Glucose fl-awrina

Minħabba kif jaħdem Zynquista, l-awrina tiegħek se tagħti riżultat pozittiv għaż-żokkor waqt li inti tkun qed tieħu din il-mediciċina.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Zynquista

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

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

- digoxin jew digitoxin (medicini użati għall-problemi tal-qalb). Il-livell ta' digoxin jew digitoxin fid-demm tiegħek jiġi jaċċekk jekk inti tieħu dawn il-medicini ma' Zynquista.
- phenytoin jew phenobarbital (medicini tal-epilessija użati biex jikkontrollaw l-acċessjonijiet)
- ritonavir (medicina użata biex tittrata infelazzjoni tal-HIV)
- rifampicin (antibijotiku li jintuża biex tiġi trattata t-tuberekuloži u xi infelazzjonijiet oħra).

Minħabba li sotagliflozin jittieħed flimkien mal-insulina, tista' sseħħi ipogliċemija waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jiġi jnaqqas id-doża tal-insulina.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbijja, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-ahjar mod kif għandek tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek waqt li inti tqila. Zynquista m'għandux jintuża waqt l-ahħar sitt xħur tat-tqala.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tieħu Zynquista

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eż-żarr tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

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

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

Kif tieħu din il-medicina

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

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

Jekk tieħu aktar Zynquista milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Zynquista

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

Tiħux doża doppja ta' Zynquista biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Zynquista

Tiqafx tieħu Zynquista mingħajr mal-ewwel tiċċekkja mat-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiż-żejju meta inti tieqaf tieħu Zynquista.

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

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediciċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhru f'kulhadd.

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

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

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

- nawsja, rimettar, jew ugħiġ fl-addome
- għatx eċċessiv
- thossox ghajjen/a l-hin kollu
- livelli għoljin ta' ketoni fit-testijiet tal-awrina jew beta-hydroxybutyrate (BHB) fit-testijiet tad-demm
- diffikultà bit-teħid tan-nifs /teħid tan-nifs mħaż-żepp, fil-fond
- nifs b'rīha ta' frott
- diffikultà toqghod attent/a, jew konfużjoni
- telf ta' piż f'daqqa.

Waqt li tkun qed tigi ttratat/a b'Zynquista r-risku ta' DKA jiżdied u tista' sseħħi b'livell baxx, normali jew għoli ta' glucose fid-demm. Iċċekkja l-ketoni b'mod regolari matul l-ewwel ġimaghtejn wara li tibda Zynquista. Jekk għandek kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi, jew jekk qiegħed da f'sitwazzjoni li tista' żżidlek ir-risku ta' DKA, inti għandek tiċċekkja l-ketoni tiegħek, jew fid-demm jew inkella fl-awrina. Jekk inti qed tuża pompa tal-insulina, immonitorja l-livelli tal-keton tiegħek wara li tibdel il-materjal tal-pompa.

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

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

Qis li ġġorr fuqek il-hin kollu l-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent, li ngħatatilek mit-tabib tiegħek u li qiegħda wkoll ġol-pakkett tal-prodott. Uriha lit-tobba, lill-infermiera u l-ispiżjar kollha tiegħek meta tigi bżonn xi trattament. Tista' tikseb ukoll il-Kartuna ta' Allert tal-Pazjent billi tiskenja l-kodiċi QR jew billi żżur is-sit elettroniku taħt:

Effetti sekondarji oħra:

Komuni hafna (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

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

Komuni (jistgħu jaffettaw aktar minn persuna 1 minn kull 100)

- dijarea
- livelli għoljin tal-ketoni fid-demm tiegħek
- infezzjoni bil-ħmira (traxx) fil-pene (sinjali jistgħu jinkludu irritazzjoni, ħakk, tnixxija jew riħa mhux tas-soltu)
- tagħmel awrina aktar mis-soltu jew bżonn li tagħmilha aktar ta' spiss
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina, is-sinjal jistgħu jinkludu sensazzjoni ta' ħruq meta tagħmel l-awrina, awrina li tidher imdardra, uġiġ fil-pelviċi, jew uġiġ f'nofs id-dahar (meta jkunu infettati l-kliewi)
- deidratazzjoni (titlef wisq ilma minn ġismek, is-sintomi jinkludu halq xott, thossox stordut/a, jaġħtki mejt, jew thossox dghajnej/a, speċjalment meta tqum bil-wieqfa, hass hazin)
- gass
- testijiet tad-demm jistgħu juru žieda fl-ammont ta' kolesterol hażin fid-demm (imsejjah LDL – tip ta' xaham fid-demm tiegħek)
- testijiet tad-demm jistgħu juru žieda fl-ammont ta' ċelluli ħumor tad-demm fid-demm tiegħek (imsejjah emoglobin)
- testijiet tad-demm jistgħu juru žieda marbuta mal-funzjoni tal-kliewi (bħal ‘kreatinina’).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tħġin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Zynquista

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara “JIS”.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għadniex bżonn kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-pakkett fih xi hsara jew fih xi sinjali ta' tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqqi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fihi Zynquista

- Is-sustanza attiva hija sotagliflozin.
Kull pillola fiha 200 mg sotagliflozin
- Is-sustanzi l-ohra huma:
 - qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460i), croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica; magnesium stearate; talc.
 - kisja tar-rita: poly(vinyl alcohol); macrogol; titanium dioxide (E 171); talc; indigo carmine aluminium lake (E132).

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

Kif jidher Zynquista u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

il-Ġermanja

Manifattur

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Franza

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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