

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynquista 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține sotagliflozin 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat filmat de culoare albastră, oval, cu „2456” inscripționat cu cerneală neagră pe una dintre fețe (lungimea comprimatului: 14,2 mm, lățimea comprimatului: 8,7 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zynquista este indicat ca tratament adjuvant terapiei cu insulină, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la adulții cu diabet zaharat de tip 1 și indice de masă corporală (IMC) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, în cazul cărora nu s-a obținut controlul glicemic adecvat, cu un tratament optim cu insulină.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Zynquista trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a diabetului zaharat de tip 1.

Doze

Doza recomandată este de 200 mg sotagliflozin, administrată o dată pe zi, înainte de prima masă din zi. După cel puțin trei luni, dacă este necesar un control glicemic suplimentar, la pacienții care tolerează doza de 200 mg sotagliflozin, aceasta poate fi crescută la 400 mg, administrată o dată pe zi.

Înainte de inițierea tratamentului cu sotagliflozin 200 mg și înainte de creșterea dozei de sotagliflozin la 400 mg:

- Trebuie evaluați factorii de risc pentru cetoacidoza diabetică, iar valorile corpurilor cetonici trebuie evaluate ca fiind normale. În cazul în care valorile corpurilor cetonici sunt crescute (valoarea beta-hidroxibutiratului este mai mare de 0,6 mmol/l sau valoarea corpurilor cetonici urinari este de un plus (+)), nu trebuie inițiat tratamentul cu sotagliflozin și nici nu trebuie crescută doza la 400 mg sotagliflozin până când valorile corpurilor cetonici nu sunt normale (vezi pct. 4.4).
- Se recomandă ca la momentul inițial pacienții să efectueze mai multe determinări ale valorilor corpurilor cetonici din sânge și urină, pe parcursul a una până la două săptămâni înainte de inițierea

tratamentului cu sotagliflozin; pacienții trebuie să se familiarizeze cu modul în care comportamentul și diferitele circumstanțe influențează valorile corpilor lor cetonici.

- Pacienții trebuie să aibă capacitatea de a aborda singuri diferitele aspecte de zi cu zi ale bolii, inclusiv auto-monitorizarea valorilor glicemiei și ale corpilor cetonici.
- Pacienții trebuie informați, în cadrul unei ședințe dedicate, asupra riscului de cetoacidoză diabetică, modului de recunoaștere a factorilor de risc pentru cetoacidoza diabetică, semnelor sau simptomelor, modului și momentului în care să determine valorile corpilor cetonici și ce acțiuni să întreprindă atunci când valorile corpilor cetonici sunt crescute (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu depleție volemică, se recomandă corectarea acesteia înainte de inițierea sotagliflozinului (vezi pct. 4.4).

Sotagliflozinul trebuie administrat numai ca adjuvant al terapiei cu insulină. Pentru a evita apariția hipoglicemiei atunci când se administrează prima doză de sotagliflozin, poate fi luată în considerare o scădere cu 20% a primei doze de insulină prandială administrată în bolus.

Dozele ulterioare administrate în bolus trebuie ajustate individual, în funcție de valorile glicemiei. Nu se recomandă scăderea dozei de insulină bazală atunci când se inițiază tratamentul cu sotagliflozin. Ulterior, dozele de insulină bazală trebuie ajustate în funcție de valorile glicemiei. Atunci când este necesar, scăderea dozei de insulină trebuie efectuată cu precauție, pentru a evita cetoza și cetoacidoza diabetică.

Monitorizarea corpilor cetonici în timpul tratamentului:

În timpul perioadei inițiale, de una-două săptămâni până la tratamentul cu sotagliflozin, corpii cetonici trebuie monitorizați în mod regulat. După inițierea tratamentului, frecvența determinării valorilor corpilor cetonici (fie sanguini, fie urinari) trebuie individualizată, în funcție de stilul de viață al pacientului și/sau de factorii de risc (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie informați cu privire la măsurile pe care trebuie să le întreprindă în cazul în care cresc valorile corpilor cetonici. Acțiunile recomandate sunt prezentate în Tabelul 1. Se preferă determinarea valorilor corpilor cetonici în sânge, în locul determinării acestora în urină.

Tabelul 1: Acțiuni de întreprins în caz de creștere a valorilor corpurilor cetonici

Stadiu clinic	Valorile corpurilor cetonici în sânge [beta-hidroxibutirat (BHB)]	Cetonurie	Acțiuni
Cetonemie sau cetonurie	0,6-1,5 mmol/l	Urme sau redusă +	Poate fi necesar ca pacientul să își administreze o doză suplimentară de insulină cu acțiune rapidă și să bea apă. Trebuie consumată o cantitate suplimentară de glucide în cazul în care valorile glicemiei sunt normale sau mici. Valorile corpurilor cetonici trebuie determinate din nou, după două ore. A se verifica frecvent valorile glicemiei, pentru a se evita hiperglicemia sau hipoglicemia. În cazul în care valorile nu se modifică și simptomele sunt prezente, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și să înceteze administrarea sotagliflozinului.
Iminență de cetoacidoză diabetică	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderată ++	Pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și să înceteze administrarea sotagliflozinului. Poate fi necesar ca pacientul să își administreze o doză suplimentară de insulină cu acțiune rapidă și să bea apă. Trebuie consumată o cantitate suplimentară de glucide în cazul în care valorile glicemiei sunt normale sau mici. Valorile corpurilor cetonici trebuie determinate din nou, după două ore. A se verifica frecvent valorile glicemiei, pentru a se evita hiperglicemia sau hipoglicemia.

Stadiu clinic	Valorile corpilor cetonici în sânge [beta-hidroxibutirat (BHB)]	Cetonurie	Acțiuni
Cetoacidoză diabetică probabilă	> 3,0 mmol/l	Mare până la foarte mare +++ / ++++	Pacientul trebuie să se adreseze fără întârziere departamentului de urgențe și să înceteze administrarea sotagliflozinului. Poate fi necesar ca pacientul să își administreze o cantitate suplimentară de insulină cu acțiune rapidă și să bea apă. Trebuie consumată o cantitate suplimentară de glucide în cazul în care valorile glicemiei sunt normale sau mici.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, trebuie administrată de îndată ce pacientul își amintește de doza uitată. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este recomandată ajustarea dozei în funcție de vârstă.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, trebuie luate în considerare funcția renală și un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.4 și 4.8). Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, nu este recomandată inițierea tratamentului cu sotagliflozin.

Insuficiență renală

Se recomandă evaluarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu sotagliflozin și, ulterior, în mod periodic (vezi pct. 4.4).

Nu este recomandată inițierea tratamentului cu sotagliflozin atunci când RFG_e este mai mică de 60 ml/min și 1,73 m², iar administrarea trebuie întreruptă dacă RFG_e este persistent mai mică de 45 ml/min și 1,73 m² (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Sotagliflozinul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează ședințe de dializă, deoarece nu a fost studiat la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Utilizarea sotagliflozinului nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea sotagliflozinului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Sotagliflozinul trebuie administrat o dată pe zi, înainte de prima masă din zi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cetoacidoză diabetică

Inhibitorii co-transportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT2) trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică. În studiile clinice (date cumulate din 2 studii placebo-controlate, cu durată de 52 săptămâni) efectuate cu sotagliflozin, incidența cetoacidozei diabetice a fost mai mare în grupul de tratament cu sotagliflozin, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea tratamentului cu sotagliflozin

Înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie evaluați în ceea ce privește riscul de cetoacidoză diabetică.

Tratamentul cu sotagliflozin nu trebuie inițiat atunci când pacienții au un risc mai mare de cetoacidoză diabetică, cum sunt:

- Pacienții cu un necesar scăzut de insulină.
- Pacienții care nu utilizează o doză optimă de insulină sau care au avut recent probleme de non-compliance la tratament sau greșeli repetate de stabilire a dozei de insulină și care este puțin probabil să mențină doze adecvate de insulină.
- Pacienții cu antecedente recente sau recurente de cetoacidoză diabetică (de exemplu 1 episod în ultimele 3 luni sau mai mult de 1 episod în ultimele 6 luni).
- Pacienții cu un necesar crescut de insulină, din cauza unei afecțiuni medicale acute sau a unei intervenții chirurgicale.
- Pacienții care au valori crescute ale corpurilor cetonice (valoarea BHB este mai mare de 0,6 mmol/l sau un plus (+) pentru corpii cetonici urinari). În cazul în care valorile corpurilor cetonice sunt crescute (valoarea BHB este mai mare de 0,6 mmol/l), nu trebuie inițiat tratamentul cu sotagliflozin până când valorile corpurilor cetonice nu sunt normale (vezi pct. 4.2).
- Pacienții care nu au capacitatea sau nu doresc să monitorizeze valorile corpurilor cetonice.
- Pacienții care insistă să mențină o dietă hipocalorică, săracă în glucide sau o dietă ketogenică sau care își subdozează cronic insulina (de exemplu pentru a menține un status lipolitic).
- Pacienții care consumă cantități mari de alcool etilic sau care utilizează droguri ilegale.

Pacienții care utilizează o pompă de perfuzie cu insulină au un risc mai mare de apariție a cetoacidozei diabetice și trebuie să aibă experiență în utilizarea pompei, să cunoască măsurile obișnuite de rezolvare a problemelor atunci când apar întreruperi în furnizarea de insulină prin intermediul pompei (probleme legate de locul de inserție, înfundarea tuburilor, rezervor gol, etc.) și să utilizeze injecții suplimentare cu insulină, administrate cu ajutorul unui stilou injector (pen) sau al unei seringi, după cum este necesar atunci când apar defecțiuni ale pompei. Pacienții trebuie să ia în considerare monitorizarea valorilor corpurilor cetonice timp de trei până la patru ore după schimbarea materialelor pompei. Pacienții care utilizează o pompă trebuie, de asemenea, să își verifice valorile corpurilor cetonice atunci când suspectează orice întrerupere a furnizării de insulină, indiferent de valorile glicemiei. Injecțiile cu insulină trebuie administrate în decurs de 2 ore de la o valoare mare, inexplicabilă, a glicemiei, iar tratamentul cu sotagliflozin trebuie întrerupt. În cazul în care valorile corpurilor cetonice sunt mari, a se respecta instrucțiunile prezentate mai sus, în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Sotagliflozinul trebuie administrat numai la pacienții:

- care au acces la materiale pentru testarea corpilor cetonici și care au acces imediat la un medic în cazul în care valorile corpilor cetonici sanguini sau urinari sunt crescute.
- care au capacitatea să monitorizeze valorile corpilor cetonici și sunt instruiți privind momentul cel mai adecvat pentru a o efectua.

În timpul unei consultații dedicate, la prima prescriere a sotagliflozinului, trebuie prezentate pacientului Ghidul pentru pacient/persoana care îl îngrijește și Cardul de avertizare a pacientului, disponibile și prin intermediul unui cod QR sau site web. Cardul de avertizare a pacientului este furnizat și în cutia medicamentului.

Pacientul trebuie informat:

- cum să recunoască factorii de risc care pot predispute la cetoză și cetoacidoză diabetică (inclusiv, dar fără a se limita la, antecedente recente sau recurente de cetoacidoză diabetică, omiterea sau scăderea unor doze de insulină, aport caloric scăzut sau deshidratare severă, exercițiu fizic intens, afecțiuni intercurrente, intervenții chirurgicale, abuz de alcool etilic, iar la pacienții care utilizează pompe de perfuzie cu insulină, întreruperea perfuziei de insulină),
- cum să recunoască semnele sau simptomele de cetoacidoză diabetică, subliniind faptul că cetoacidoza diabetică poate apărea chiar și când valorile glicemiei sunt mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl),
- când să întrerupă administrarea de sotagliflozin (vezi pct. 4.2),
- ce acțiuni să întreprindă atunci când suspectează apariția cetozei/cetoacidozei diabetice.

Se recomandă ca la momentul inițial pacienții să efectueze mai multe determinări ale valorilor corpilor cetonici sanguini sau urinari, pe parcursul a una până la două săptămâni anterior inițierii tratamentului cu sotagliflozin, și pacienții trebuie să se familiarizeze cu comportamentele/circumstanțele asociate cu valori crescute ale corpilor cetonici și cu modul în care să le abordeze.

Gestionarea riscului de cetoacidoză diabetică

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul unor simptome nespecifice, cum sunt greață, vărsături, anorexie, dureri abdominale, sete pronunțată, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Este posibil ca reacțiile adverse care apar la administrarea de sotagliflozin să fie similare cu simptomele manifestate în cadrul cetoacidozei diabetice. Dacă apar aceste simptome, pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză diabetică, prin determinarea valorii corpilor cetonici urinari sau sanguini, indiferent de valoarea glicemiei. Episoadele de cetoacidoză diabetică care apar în timpul utilizării sotagliflozinului pot fi atipice, fără ca pacienții să aibă valori ale glicemiei atât de mari pe cât este de așteptat. Această manifestare atipică a cetoacidozei diabetice (adică valori normale sau ușor crescute ale glicemiei) poate întârzia diagnosticul și tratamentul.

În timpul tratamentului cu sotagliflozin

- Pacientul trebuie să rămână cu dozele optime de insulină.
- Atunci când este necesară prevenția apariției hipoglicemiei, scăderea dozelor de insulină trebuie efectuată cu precauție, pentru a evita cetoza și cetoacidoza diabetică (vezi pct. 4.2).
- A se lua în considerare întreruperea administrării de sotagliflozin dacă nu se poate obține o insulinizare adecvată cu ajutorul tratamentului.

La pacienții spitalizați pentru proceduri chirurgicale majore sau cu afecțiuni medicale acute grave, trebuie oprit tratamentul cu sotagliflozin.

Monitorizarea valorilor corpilor cetonici în timpul tratamentului

După inițierea administrării de sotagliflozin, în timpul primelor una până la două săptămâni, valorile corpilor cetonici trebuie monitorizate în mod regulat, iar ulterior frecvența testării valorii corpilor cetonici trebuie stabilită individual, în funcție de stilul de viață al pacientului și/sau de factorii de risc. Se

recomandă ca tuturor pacienților să le fie determinată valoarea corpurilor cetonici atunci când apar schimbări în rutina normală, inclusiv scăderea aportului de glucide, afecțiuni intercurrente, scăderea dozei zilnice totale de insulină, activitate fizică și stres. Valorile corpurilor cetonici trebuie determinate în mod repetat atunci când sunt prezente orice semne sau simptome concordante cu cetoacidoza diabetică sau cetoacidoză diabetică cu status euglicemic. Se preferă determinarea valorilor corpurilor cetonici în sânge, în locul determinării acestora în urină.

Pacienții trebuie informați cu privire la acțiunile pe care trebuie să le întreprindă în cazul în care cresc valorile corpurilor cetonici. Acțiunile recomandate sunt prezentate în Tabelul 1 (vezi pct. 4.2).

Abordarea terapeutică a cetoacidozei diabetice

La pacienții la care cetoacidoza diabetică este suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu sotagliflozin trebuie întrerupt imediat.

În cazul tratamentului cu sotagliflozin, cetoacidoza diabetică poate fi însoțită de valori scăzute, normale sau crescute ale glicemiei. Cetoacidoza diabetică trebuie tratată conform standardului terapeutic. Poate fi necesară administrarea unei cantități suplimentare de glucide, pe baza valorilor glicemiei, pe lângă hidratare și administrarea suplimentară de insulină cu acțiune rapidă (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Nu este recomandată reluarea tratamentului cu sotagliflozin, decât după identificarea și rezolvarea cauzei de apariție a cetoacidozei (de exemplu o defecțiune a pompei, afecțiune acută intercurrentă, scădere pronunțată a dozei de insulină).

Insuficiență renală

După inițierea tratamentului cu sotagliflozin, pot apărea afectări ale funcției renale (valori crescute ale creatininemiei și RFG scăzută) (vezi pct. 4.8). Pacienții cu hipovolemie pot fi mai susceptibili la aceste modificări.

La pacienții cu RFG < 60 ml/min, nu trebuie inițiată administrarea sotagliflozinului, iar la pacienții cu valori ale RFG persistente mai mici de 45 ml/min, administrarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Sotagliflozinul nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă, boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează ședințe de dializă, deoarece nu a fost studiat la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- înainte de inițierea tratamentului cu sotagliflozin și, ulterior, în mod periodic, cel puțin anual (vezi pct. 4.2).
- înainte de inițierea administrării concomitente de medicamente care pot diminua funcția renală și, ulterior, în mod periodic.
- se recomandă monitorizarea mai frecventă a funcției renale, de cel puțin 2 ori până la 4 ori pe an, la pacienții cu RFG sub 60 ml/min și 1,73 m².

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, experiența provenită din studiile clinice este limitată. Nu se recomandă administrarea sotagliflozinului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, deoarece expunerea la sotagliflozin este crescută la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Hipotensiune arterială/depleție volemică

Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor co-tranportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT-2), prin creșterea excreției urinare de glucoză (EUG), sotagliflozinul induce diureză osmotică, care poate scădea volumul intravascular și determina scăderea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.8 și 5.1). Sotagliflozinul poate provoca contracția volumului intravascular (vezi pct. 4.8). După inițierea administrării de sotagliflozin, poate apărea hipotensiune arterială simptomatică, mai ales la pacienți cu insuficiență renală, vârstnici, la pacienți cu hipotensiune arterială sistolică și la pacienți tratați cu diuretice. Înainte de inițierea tratamentului cu sotagliflozin, trebuie evaluată contracția volemică și statusul volemic trebuie corectat, dacă este indicat. După inițierea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor hipotensiunii arteriale.

În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere volemică (de exemplu afecțiuni gastro-intestinale), se recomandă monitorizare atentă a statusului volemic (de exemplu examinare fizică, determinare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv determinarea hematocritului) și a electroliților la pacienți tratați cu sotagliflozin. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu sotagliflozin până la corecția depleției volemice.

Infecții micotice genitale

În concordanță cu mecanismul de inhibare a SGLT2, cu creșterea EUG, sotagliflozinul crește riscul infecțiilor micotice genitale, după cum este raportat în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de infecții micotice genitale cronice sau recurente sunt mai predispuși la apariția de infecții micotice genitale. Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Infecții ale tractului urinar

Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu sotagliflozin, atunci când sunt tratate pielonefritele și cazurile de urosepsis.

Pacienți vârstnici

Vârstnicii pot avea un risc mai mare de depleție volemică (vezi pct. 4.2).

Amputații la nivelul membrelor inferioare

În studiile clinice pe termen lung, în curs de desfășurare, efectuate cu un alt inhibitor al SGLT2, a fost observată o creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrului inferior (în special a degetelor). Nu se cunoaște dacă acesta constituie un efect de clasă. Similar tuturor pacienților cu diabet zaharat, este important ca pacienții să fie sfătuiți despre rutina de îngrijire preventivă a piciorului.

Fasceită necrotizantă a perineului (cangrenă Fournier)

La pacienții de sex feminin și masculin tratați cu alți inhibitori ai SGLT2, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de fasceită necrotizantă a perineului (cunoscută și sub numele de cangrenă Fournier). Acesta este un eveniment rar, dar grav, care poate pune viața în pericol și necesită intervenție chirurgicală de urgență și tratament antibiotic.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă prezintă o asociere de simptome care constau în durere, sensibilitate, eritem sau umflare în zona genitală sau perineală, însoțite de febră sau stare generală de rău. A se reține faptul că fasceita necrotizantă poate fi precedată fie de infecție uro-genitală, fie de abces în zona perineală. Dacă se suspectează cangrena Fournier, trebuie întreruptă administrarea sotagliflozinului și trebuie instituit prompt tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Investigații de laborator ale urinei

Din cauza mecanismului său de acțiune, pacienții tratați cu sotagliflozin vor avea test de urină pozitiv pentru glucoză.

Interferența cu testele de dozare a medicamentelor/de laborator

Interferența cu testul 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Nu este recomandată monitorizarea controlului glicemic cu testul 1,5-AG, deoarece valorile 1,5-AG determinate nu sunt fiabile în evaluarea controlului glicemic la pacienții care utilizează medicamente care inhibă SGLT2. Trebuie utilizate metode alternative pentru a monitoriza controlul glicemic.

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale altor medicamente asupra sotagliflozinului

Administrarea concomitentă a unui tratament cu doze multiple de rifampicină, un inductor al mai multor uridin glucuronil transferaze (UGT) și al enzimelor de metabolizare ale citocromului P (CYP), cu o doză unică de 400 mg sotagliflozin a determinat o scădere a valorilor ASC_{0-inf} (60%) și C_{max} (40%) pentru sotagliflozin. Această scădere a expunerii la sotagliflozin poate scădea eficacitatea. Dacă un inductor enzimatic (de exemplu rifampicină, fenitoină, fenobarbital, ritonavir) trebuie administrat concomitent cu sotagliflozinul, trebuie luată în considerare monitorizarea frecvență a glicemiei.

Studiile privind interacțiunile efectuate la voluntari sănătoși au arătat că metforminul, metoprololul, midazolamul, rosuvastatina și contraceptivele orale nu au avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii sotagliflozinului.

Efecte ale sotagliflozinului asupra altor medicamente

Atunci când digoxina este administrată concomitent cu sotagliflozin 400 mg, apare o creștere a valorilor ASC_{0-inf} și C_{max} ale digoxinei (cu 27% și, respectiv, 52%), din cauza inhibării glicoproteinei P (gp-P) de către sotagliflozin. Pacienții tratați cu sotagliflozin concomitent cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

În cazul administrării concomitente cu sotagliflozin, a fost demonstrată o creștere a expunerii totale și a C_{max} ale rosuvastatinei de aproximativ 1,2 și, respectiv, 1,4 ori, care nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, mecanismul care stă la baza creșterii limitate a expunerii nu este complet elucidat, având în vedere că sotagliflozinul și M19 (sotagliflozin 3-O-glucuronid) sunt caracterizați ca fiind inhibitori ai BRCP *in vitro*, iar M19 și ca inhibitor al OATP1B3 și OAT3. Rosuvastatina este cunoscută ca fiind substrat pentru OATP, BRCP și OAT3. Nu poate fi exclus faptul că sotagliflozinul poate interacționa cu alte substraturi sensibile ale OAT3, OATP și/sau BCRP (de exemplu: fexofenadină, paclitaxel, bosentan, methotrexat, furosemidă, benzilpenicilină), ceea ce determină creșteri potențial mai mari ale expunerii, decât cea observată în cazul rosuvastatinei. Trebuie evaluat dacă este necesară o monitorizare suplimentară a siguranței atunci când sunt utilizate aceste substraturi.

Pe baza datelor obținute *in vitro*, nu poate fi exclusă o acțiune inductoare a izoenzimelor CYP2C9, CYP2B6 și CYP1A2. Substraturile acestor enzime trebuie monitorizate pentru scăderi ale eficacității.

Studii privind interacțiunile efectuate la voluntari sănătoși au arătat că sotagliflozinul nu a avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii metforminului, metoprololului, midazolamului și contraceptivelor orale.

Insulina

Insulina poate crește riscul de hipoglicemie. Atunci când este utilizată în asociere cu sotagliflozinul, poate fi necesară utilizarea unei doze mai mici de insulină, pentru a reduce la minimum riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2).

4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea sotagliflozinului la gravide.

Studiile efectuate la animale au arătat că sotagliflozinul traversează placenta.

Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește fertilitatea și sarcina (vezi pct. 5.3). Într-un studiu postnatal efectuat la șobolan, au fost observate modificări renale reversibile legate de farmacologie, care corespund celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină la om (vezi pct. 5.3). Prin urmare, nu este recomandată administrarea sotagliflozinului în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Ca măsură de precauție, atunci când este depistată prezența sarcinii, tratamentul cu sotagliflozin trebuie întrerupt.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la eliminarea sotagliflozinului în laptele uman.

Datele toxicologice disponibile la animale au arătat eliminarea sotagliflozinului în laptele matern.

Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari.

Sotagliflozinul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul sotagliflozinului asupra fertilității la om. Studiile efectuate la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sotagliflozinul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul de apariție a hipoglicemiei, având în vedere că sotagliflozinul este utilizat în asociere cu insulina.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost infecțiile micotice genitale, cetoacidoza diabetică și diareea.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate din datele cumulate din cele două studii clinice placebo-controlate, cu durată de 52 de săptămâni, descrise mai sus. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (SOC). Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența de apariție		
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Infecții și infestări</i>	Infecții micotice genitale la femei ^{*,a, †}	Infecții micotice genitale la bărbați ^{*,b, †} Infecții ale tractului urinar ^{*, †}	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Cetoacidoză diabetică ^{*, †}	
<i>Tulburări vasculare</i>		Depleție volemică ^{*, c, †}	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Diaree, flatulență	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		Creștere a urinelor ^d creștere a cretininemiei/ scădere a ratei de filtrare glomerulară [†]	
<i>Investigații diagnostice</i>		Creștere a valorilor corpurilor cetonici în sânge, creștere a lipidelor plasmatice ^e , creștere a hematocritului ^f	

*Vezi pct. 4.4

†Vezi subpunctele de mai jos pentru informații suplimentare.

^aO grupare de reacții adverse, incluzând, dar fără a se limita la, infecții micotice vulvovaginale, infecții vaginale, vulvite, candidoză vulvovaginală, infecții genitale, candidoză genitală, infecții genitale fungice, vulvovaginită, infecții urogenitale fungice.

^bO grupare de reacții adverse, incluzând, dar fără a se limita la, balanopostită, infecții genitale fungice, balanită candidozică, epididimită.

^cO grupare de reacții adverse, incluzând deshidratare, hipovolemie, amețeli posturale, hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială, sincopă și presincopă, atunci când sunt raportate în contextul depleției volemice.

^dO grupare de reacții adverse, incluzând creștere a volumului de urină, polidipsie, urgență micțională, nicturie, polakiurie și poliurie

^eModificările procentuale medii față de valoarea inițială pentru sotagliflozin 200 mg și, respectiv, 400 mg comparativ cu placebo, au fost pentru HDL-C de 3,3% și 4,2%, față de 0,5%; LDL-C 5,0% și 6,1%, față de 3,3%, trigliceride 5,7% și 5,4%, față de 2,7%.

^fProporția subiecților care au întrunit criteriul hematocrit >50% a fost mai mare în grupurile tratate cu sotagliflozin 200 mg și 400 mg (6,7% și 8,2%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (2,7%).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice placebo-controlate, efectuate cu sotagliflozin, pacienții au fost sfătuiți să își monitorizeze valorile corpurilor cetonici urinari sau sanguini în cazul în care suspectează simptome ale cetoacidozei diabetice și să se adreseze medicului/să solicite asistență medicală dacă valorile

auto-determinate ale corpurilor cetonici sanguini erau $> 0,6$ mmol/l. În datele cumulate din cele 52 de săptămâni, incidența cetoacidozei diabetice a crescut într-un mod dependent de doză pentru sotagliflozin (2,9% pentru sotagliflozin 200 mg și, respectiv, 3,8% pentru sotagliflozin 400 mg), comparativ cu placebo (0,2%). Incidența ajustată în funcție de expunere a fost de 3,12, 4,19 și 0,21 subiecți per 100 pacient-an pentru sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și placebo. Cincisprezece dintre cele 35 de cazuri (43%) au avut cetoacidoză diabetică cu valori ale glicemiei cuprinse între 8 și 14 mmol/l. În datele cumulate mai vaste, care au inclus toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 din studiile de fază 2 și 3, incidența ajustată în funcție de expunere a fost de 3,07, 5,29 și 0,76 subiecți pe 100 pacient-an pentru sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și placebo (vezi pct. 4.4).

Depleție volemică

Sotagliflozinul determină o diureză osmotică, care poate duce la contracția volumului intravascular și la reacții adverse legate de depleția volemică. Reacțiile adverse legate de depleția volemică (de exemplu hipovolemie, scădere a tensiunii arteriale, scădere a tensiunii arteriale sistolice, deshidratare, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică și sincopă) au fost raportate de către 2,7%, 1,1% și 1,0% din pacienții cărora li s-a administrat sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și placebo. Sotagliflozinul poate crește riscul de hipotensiune arterială la pacienții care au risc de contracție volemică (vezi pct. 4.4).

Infecții micotice genitale

Incidența infecțiilor genitale la femeie (de exemplu infecție micotică vulvovaginală, infecție vaginală, candidoză vulvovaginală și vulvită) a fost crescută în grupurile de tratament cu sotagliflozin 200 mg și 400 mg (15% și, respectiv, 17%), comparativ cu placebo (4,7%). Cele mai multe reacții au fost ușoare sau moderate și nu au fost raportate cazuri grave. Întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor micotice genitale s-a efectuat la 1,2%, 1,1% și la 0,8% din pacienții cărora li s-a administrat sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și, respectiv, placebo.

Incidența infecțiilor genitale la bărbat (de exemplu balanopostită, infecții genitale cu fungi) a fost crescută pentru sotagliflozin 200 mg (3,0%), sotagliflozin 400 mg (6,3%), comparativ cu placebo (1,1%). Toate reacțiile au fost ușoare sau moderate ca intensitate și nu au apărut cazuri grave. Întreruperea tratamentului din cauza infecțiilor micotice genitale s-a efectuat la 0%, 0,4% și 0,4% din pacienții cărora li s-a administrat sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și, respectiv, placebo.

Infecții ale tractului urinar

Frecvența totală a infecțiilor tractului urinar raportate a fost de 7,1% pentru sotagliflozin 200 mg și de 5,5% pentru sotagliflozin 400 mg, comparativ cu 6,1% pentru placebo. Incidența ITU la subiecții de sex feminin a fost de 12%, 7,0% și 11%, iar incidența ITU la subiecții de sex masculin a fost de 2,3%, 4,0% și 1,8% pentru sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și, respectiv, placebo. Toate reacțiile de ITU au fost ușoare sau moderate ca intensitate, cu excepția unui caz sever (subiect de sex masculin în grupul tratat cu sotagliflozin 400 mg). Două cazuri (2 cazuri de cistită) au fost grave; ambele au apărut la subiecți de sex masculin în grupul tratat cu sotagliflozin 400 mg.

Creșteri ale creatininemiei/Rată scăzută a filtrării glomerulare și evenimente legate de funcția renală

Tratamentul cu sotagliflozin a fost asociat cu scăderi ale RFG medii în săptămâna 4 (-4,0% și -4,3% pentru sotagliflozin 200 mg și 400 mg), comparativ cu placebo (-1,3%), care au fost, în general, reversibile în condițiile continuării tratamentului. Creșterile medii ale creatininemiei față de valoarea de la momentul inițial până în săptămâna 4 au fost de 4,0%, 4,3% și 1,4% pentru sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și, respectiv, placebo. La săptămâna 24 și la săptămâna 52, modificarea creatininemiei față de valoarea la momentul inițial a fost egală cu sau mai mică de 0,02 mg/dl atât pentru sotagliflozin 200 mg, cât și pentru sotagliflozin 400 mg.

Incidența evenimentelor legate de funcția renală a fost mică și similară în cadrul grupurilor (1,5%, 1,5% și 1,3%, pentru sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg și placebo).

Tabelul 3: Modificări față de valoarea la momentul inițial ale creatininemiei și ale RFGe în datele cumulate din cele două studii placebo-controlate, cu durata de 52 săptămâni

		Placebo (N=526)	Sotagliflozin 200 mg (N=524)	Sotagliflozin 400 mg (N=525)
Valoarea medie la momentul inițial	N	526	524	525
	Creatinină (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	RFGe (ml/min și 1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Modificare medie față de valoarea la momentul inițial în săptămâna 4	N	511	502	505
	Creatinină (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	RFGe (ml/min și 1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Modificare medie față de valoarea la momentul inițial în săptămâna 24	N	481	479	477
	Creatinină (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	RFGe (ml/min și 1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Modificarea medie față de valoarea la momentul inițial în săptămâna 52	N	374	392	380
	Creatinină (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	RFGe (ml/min și 1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost administrate doze multiple de 800 mg o dată pe zi la voluntari sănătoși și aceste doze au fost bine tolerate.

În eventualitatea unui supradozaj, trebuie inițiat tratament de susținere adecvat, după cum este dictat de statusul clinic al pacientului.

Eliminarea sotagliflozinului prin hemodializă nu a fost studiată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în tratamentul diabetului zaharat, inhibitori ai co-transportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT2), codul ATC: A10BK06

Mecanism de acțiune

Sotagliflozinul este un inhibitor dual al co-transportorului de sodiu-glucoză tip 1 (SGLT1) și tip 2 (SGLT2). Inhibarea intestinală locală a SGLT1, principalul transportor implicat în absorbția glucozei, întârzie și scade absorbția glucozei în intestinul proximal, ceea ce determină o scădere și o întârziere a hiperglicemiei postprandiale. SGLT2 este principalul transportor responsabil pentru resorbția glucozei din

filtratul glomerular înapoi în circulația sanguină. Prin inhibarea SGLT2, sotagliflozinul scade resorbția renală a glucozei filtrate și reduce pragul renal pentru glucoză și astfel crește eliminarea urinară a glucozei.

Efecte farmacodinamice

Excreția urinară de glucoză

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni, de stabilire a dozelor, în concordanță cu inhibarea SGLT2, modificarea la 24 de ore față de momentul inițial, corectată față de placebo, a excreției urinare de glucoză (EUG) a crescut cu 57,7 grame ($p < 0,001$) și 70,5 grame ($p < 0,001$) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 tratați cu sotagliflozin 200 mg și, respectiv, 400 mg, ceea ce corespunde cu inhibarea SGLT2.

Scăderea glicemiei post-prandiale

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni, de stabilire a dozelor, în concordanță cu inhibarea SGLT1, modificarea față de momentul inițial, corectată față de placebo, a glicemiei determinată la 2 ore post-prandial, după o masă mixtă standardizată, a scăzut cu 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) și 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) la pacienții tratați cu sotagliflozin 200 mg și, respectiv, 400 mg, ceea ce corespunde cu inhibarea SGLT1.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța sotagliflozinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, controlat neadecvat cu tratamentul curent cu insulină, au fost evaluate în trei studii dublu-orb, placebo-controlate. În InTandem1 (studiul 1) și în InTandem2 (studiul 2), sotagliflozinul a fost adăugat unui tratament optimizat cu insulină, iar în InTandem3 (studiul 3), sotagliflozinul a fost adăugat oricărei scheme de tratament curente cu insulină la pacienții care nu își atingeau obiectivul privind valoarea HbA1c.

Studiul 1 și studiul 2

Pe fondul unui tratament optimizat cu insulină, eficacitatea și siguranța sotagliflozinului în doză de 200 mg sau 400 mg, administrată o dată pe zi, comparativ cu insulina în monoterapie, au fost evaluate în două studii dublu-orb, placebo-controlate (studiul 1 și 2), efectuate la 1575 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 care utilizau pompe de perfuzie cu insulină sau tratament injectabil cu mai multe doze zilnice. Fiecare studiu a avut o durată de 52 de săptămâni, cu criterii finale principale de evaluare și secundare cheie la 24 de săptămâni.

Începând cu 6 săptămâni înainte de randomizare, doza de insulină a fost ajustată (optimizată) pentru a obține următoarele obiective ale glicemiei în condiții de repaus alimentar/preprandiale, glicemii auto-determinate cu valori cuprinse între 4,4 și 7,2 mmol/l și valori maxime ale glicemiei post-prandiale auto-determinată la 2 ore < 10 mmol/l.

Pacienților li s-a menținut apoi tratamentul cu doze optime de insulină și au fost randomizați pentru a li se administra sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg sau numai insulină. Pentru prima masă din Ziua 1, pacienții au fost instruiți să își scadă doza bolus de insulină administrată prandial, calculată (sau obișnuită) în funcție de aportul de glucide, cu 30%. Optimizarea dozelor de insulină a continuat pe parcursul studiului.

În studiul 1, a fost inclus un total de 793 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 46 ani, dintre care 8,1% cu vârsta de 65 de ani sau peste. Durata medie a diabetului zaharat a fost de 24,4 ani, 60% din pacienți utilizau pompe de perfuzie cu insulină și 40% utilizau injecții zilnice multiple. În cadrul studiului, 48% au fost de sex masculin, 92% au fost de rasă caucaziană, iar 84% din pacienții randomizați au încheiat studiul. RFG medie a fost de 87 ml/min și 1,73 m², iar 5,7% din pacienți au avut RFG cuprinsă între 45 și 60 ml/min și 1,73 m². Valoarea medie a IMC a fost de 30 kg/m², iar 23% din pacienți au avut tensiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg. La momentul screening-ului, valoarea HbA1c a fost de 8,21%, 8,26% și 8,2% pentru insulină, insulină+sotagliflozin 200 mg și insulină+sotagliflozin 400 mg.

În studiul 2, a fost inclus un total de 782 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 41 ani, dintre care 4,2% cu vârsta de 65 de ani sau peste. Durata medie a diabetului zaharat a fost de 18 ani, 26% din pacienți utilizau pompe de perfuzie cu insulină și 74% utilizau injecții zilnice multiple. În cadrul studiului, 52% au fost de sex masculin, 96,2% au fost de rasă caucaziană, iar 87% din pacienții randomizați au încheiat studiul. RFG_e medie a fost 92 ml/min și 1,73 m², iar 3,3% din pacienți au avut RFG_e cuprinsă între 45 și 60 ml/min și 1,73 m². Valoarea medie a IMC a fost de 28 kg/m², iar 32% din pacienți au avut tensiunea arterială sistolică $\geq$ 130 mmHg. La momentul screening-ului, valoarea HbA1c a fost de 8,42%, 8,35% și 8,38% pentru insulină, insulină+sotagliflozin 200 mg și insulină+sotagliflozin 400 mg.

La săptămâna 24, tratamentul cu sotagliflozin 200 mg sau 400 mg a oferit scăderi semnificative statistice ale valorii HbA1c (valoare $p < 0,001$), comparativ cu insulina în monoterapie. Tratamentul cu sotagliflozin a determinat, de asemenea, o scădere a greutateii corporale și a glicemiei în condiții de repaus alimentar, comparativ cu insulina în monoterapie (vezi Tabelul 4).

Principalele rezultate pentru doza de insulină și la Chestionarul de satisfacție privind tratamentul diabetului zaharat și Scala de evaluare a neplăcerii provocate de diabetul zaharat (*Diabetes Distress Screening Scale*) sunt prezentate în Tabelul 4.

Medicamentul nu mai este autorizat

Tabelul 4: Rezultate la săptămâna 24, din cadrul unui studiu efectuat cu sotagliflozin la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, controlat neadecvat cu insulină (Studiul 1 – Studiul 2)

	Studiul 1			Studiul 2		
	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
La momentul inițial (după 6 săptămâni de la optimizarea dozelor de insulină), valoarea medie	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Valoarea medie la săptămâna 24	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Modificare față de valoarea la momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Diferența față de insulină în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0% la săptămâna 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123(46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Greutate corporală (kg)						
La mometul inițial, valoarea medie	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	82,97
Modificare față de valoarea la momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Diferența față de insulină în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Doza de insulină administrată în bolus (unități/zi)						
La mometul inițial, valoarea medie	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Modificare procentuală față	3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47

	Studiul 1			Studiul 2		
	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg
de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate						
Diferența procentuală față de insulină în monoterapie, valoarea medie ajustată [Î 95%]	N/A	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67 * [-19,79, -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
Chestionarul de satisfacție privind tratamentul diabetului zaharat						
La momentul inițial, valoarea medie	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Diferența față de placebo, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/A	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Scala de evaluare a neplăcerii provocate de diabetul zaharat						
Scorul la momentul inițial, valoarea medie	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Diferența față de placebo, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/A	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Doza de insulină bazală (unități/zi)						
La momentul inițial, valoarea medie	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Modificare procentuală față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	8,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Diferența procentuală față de insulină în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]

	Studiul 1			Studiul 2		
	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg
N: toți pacienții randomizați și tratați Valorile medii prin metoda celor mai mici pătrate după momentul inițial, diferențele prin metoda celor mai mici pătrate, limite de excludere 95% și valorile p pentru fiecare studiu au fost obținute prin reprezentarea datelor lipsă. *p <0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

Nu au putut fi decelate diferențe în ceea ce privește scăderea HbA1c în cadrul subgrupurilor care includ vârstă, sex, rasă, regiune geografică, valoarea IMC la momentul inițial, vârstă la momentul diagnosticului, valoarea HbA1c la momentul inițial, RFG, durată a bolii și metodă de administrare a insulinei.

În cadrul studiilor 1 și 2 combinate, ratele de finalizare a studiului de către pacienți la săptămâna 24 au fost de 89,5% printre pacienții cărora li s-a administrat numai insulină și de 91,4% și 90,7% la pacienții tratați cu sotagliflozin 200 mg și, respectiv, 400 mg. Ratele de finalizare la săptămâna 52 au fost de 84,2%, 86,6% și, respectiv, 85,3%.

Eficacitatea de-a lungul unei perioade de 52 de săptămâni

La sfârșitul celor 24 de săptămâni, scăderea valorilor HbA1c pentru sotagliflozin 200 mg și 400 mg a fost de -0,36% și, respectiv, -0,38%, iar la sfârșitul celor 52 de săptămâni a fost de -0,23% și, respectiv, -0,32%. Procentul pacienților cu A1C <7,0% în săptămâna 24 a fost de 19,0% pentru placebo, 35,1% pentru sotagliflozin 200 mg, 40,4% pentru sotagliflozin 400 mg, iar la sfârșitul celor 52 de săptămâni a fost de 18,3%, 28,6% și 31,6% pentru placebo, sotagliflozin 200 mg și, respectiv, 400 mg.

La sfârșitul celor 52 de săptămâni, scăderile greutateii corporale, a dozei medii zilnice de insulină administrată în bolus, a glicemiei în condiții de repaus alimentar au fost susținute comparativ cu insulina administrată în monoterapie.

Substudiul de monitorizare continuă a glicemiei: glicemia la 2 ore post-prandial și perioada de timp cu valori ale glicemiei în intervalul țintă

278 subiecți din studiul 1 și din studiul 2 au participat la un sub-studiu orb, de monitorizare continuă a glicemiei (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele sub-studiului de monitorizare continuă a glicemiei la săptămâna 24 (Date cumulate, din studiile 1 și 2)

Caracteristică	Insulină	Insulină + sotagliflozin 200 mg	Insulină + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Procentul perioadei de timp cu valori țintă ale glicemiei în intervalul 3,9-10,0 mmol/l			
La momentul inițial (după o durată de 6 săptămâni de optimizare a dozelor de insulină), valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	52,30	52,19	50,66
Modificare față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	-1,26	4,09	10,45
Diferența față de insulina administrată în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate % (valoarea p)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) [†]
Glicemia la 2 ore post-prandial, exprimată în mmol/l, după o masă mixtă standardizată			
La momentul inițial (după o durată de 6 săptămâni de optimizare a dozelor de insulină), valoarea medie	12,76	11,75	11,64
Modificarea față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	-0,44	-2,37	-2,71
Diferența față de insulina administrată în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate (valoarea p)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* cu 5,35% mai lung timpul cu valori țintă ale glicemiei în interval, ceea ce corespunde la 1,3 ore † cu 11,71% mai lung timpul cu valori țintă ale glicemiei în interval, ceea ce corespunde la 2,8 ore			

Studiul 3

În Tandem 3 (studiul 3) a fost un studiu cu durată de 24 săptămâni, efectuat prin asociere la un tratament de fond existent cu insulină, la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, cu valori ale HbA1c la screening cuprinse între $\geq 7,0\%$ și $\leq 11,0\%$, pentru a evalua eficacitatea și siguranța sotagliflozinului administrat în doză de 400 mg o dată pe zi, comparativ cu insulina administrată în monoterapie.

Pentru prima masă din Ziua 1, pacienții au fost instruiți să scadă cu 30% doza pentru bolusul de insulină prandial, calculată (sau obișnuită), în funcție de aportul de glucide.

Vârsta medie a pacienților a fost de 43 ani, dintre care 7,2% au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Durata medie a diabetului zaharat a fost de 20 de ani, 39% din pacienți utilizau pompe de insulină, iar 61% utilizau tratament neadministrat cu ajutorul pompei de insulină.

În cadrul studiului, 50% au fost de sex masculin și 88% au fost de rasă caucaziană, iar 87% din pacienții randomizați au încheiat studiul. RFG medie a fost 92 ml/min și 1,73 m², iar 5% din pacienți au avut eRFG cuprinsă între 45 și 60 ml/min și 1,73 m². Valoarea medie a IMC a fost de 28 kg/m² și 29% din pacienți au avut tensiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg.

La săptămâna 24, tratamentul cu sotagliflozin 400 mg administrat înainte de prima masă din zi a dus la obținerea unui număr semnificativ mai mare de pacienți care au atins beneficiul net al criteriului final principal de evaluare (procentul de pacienți cu valori ale HbA1c $< 7,0\%$ la săptămâna 24 și niciun episod de hipoglicemie severă și niciun episod de cetoacidoză diabetică din momentul randomizării până la săptămâna 24), comparativ cu insulina administrată în monoterapie (28,6%, față de 15,2%) (valoarea p $< 0,001$) și a prezentat scăderi medii semnificative statistice ale valorilor HbA1c (valoarea p $< 0,001$). De asemenea, tratamentul cu sotagliflozin a determinat scăderea greutateii corporale și a dozei bolus de insulină, comparativ cu insulina administrată în monoterapie (vezi Tabelul 6). Tratamentul cu sotagliflozin a determinat și scăderea greutateii corporale și a tensiunii arteriale sistolice (la pacienții cu valori la momentul inițial ale TAS ≥ 130 mmHg), comparativ cu insulina administrată în monoterapie (vezi Tabelul 6). Principalele rezultate privind doza de insulină sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea ale unui studiu placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni, efectuat cu sotagliflozin ca tratament asociat terapiei cu insulină la pacienții care nu au atins obiectivul HbA1c (Studiul 3):

Caracteristică	Insulină	Insulină + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
La momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	8,21	8,26
Modificarea față de momentul inițial, valoarea medie	-0,33	-0,79
Diferența față de insulina administrată în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% la săptămâna 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Greutate corporală (kg)		
La momentul inițial, valoarea medie	81,55	82,40
Modificare față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	0,77	-2,21
Diferența față de insulina administrată în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate [Î 95%]	N/A	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Insulină administrată în bolus		
La momentul inițial, valoarea medie inițială exprimată în unități	28,72	27,34
Modificarea procentuală față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	6,62	-5,71
Diferența procentuală față de insulina administrată în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	N/A	-12,32†
Insulină bazală		
La momentul inițial, valoarea medie exprimată în unități/zi	29,63	29,54
Modificare procentuală față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	6,76	-3,11
Diferența procentuală față de insulina administrată în monoterapie, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	N/A	-9,88†
Tensiunea arterială sistolică la aceia cu TAS la momentul inițial ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
La momentul inițial, valoarea medie în mmHg	139,9	140,5
Modificare față de momentul inițial, valoarea medie prin metoda celor mai mici pătrate	-5,7	-9,2
Diferența față de insulina administrată în monoterapie, medie ajustată [Î 95%]	N/A	-3,5† [-5,7, -1,3]

*Tensiunea arterială sistolică a fost evaluată la săptămâna 16

† p <0,001

‡ p=0,002

Hipoglicemia

Incidența hipoglicemiei severe și frecvențele hipoglicemiilor documentate (totale și nocturne) au fost mai mici în grupul cu sotagliflozin, comparativ cu insulina administrată în monoterapie, în studiile cu durată de 52 săptămâni, după cum este prezentat în Tabelul 7.

Tabelul 7: Incidența hipoglicemiei severe și frecvențele evenimentelor documentate de hipoglicemie (totale și nocturne) în datele cumulate din două studii clinice placebo-controlate, cu durată de 52 săptămâni

	Insulină (N=526)	Insulină + sotagliflozin 200 mg (N=524)	Insulină + sotagliflozin 400 mg (N=525)
Incidența hipoglicemiei severe (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Scădere a riscului de hipoglicemie severă, comparativ cu insulina administrată în monoterapie (%)	-	24 ^a	41 ^b
Frecvența hipoglicemiei documentate [†] (evenimente pe pacient-an) pentru valori prag ≤3,1 sau ≤3,9 mmol/l	≤3,1 mmol/l: 19,0 ≤3,9 mmol/l: 95,6	≤3,1 mmol/l: 14,9 ≤3,9 mmol/l: 81,3	≤3,1 mmol/l: 15,0 ≤3,9 mmol/l: 83,7
Scădere a riscului de hipoglicemie documentată, comparativ cu insulina administrată în monoterapie, pentru o valoare prag ≤3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Frecvența hipoglicemiei nocturne [‡] documentate [†] (evenimente pe pacient-an), pentru valori prag ≤3,1 sau ≤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

^{*}Definit ca un eveniment compatibil cu hipoglicemia, în care pacientul a necesitat ajutorul altei persoane pentru a își reveni, și-a pierdut conștiința sau a avut o convulsie (indiferent dacă valoarea scăzută a glicemiei a fost sau nu documentată biochimic). Toate hipoglicemiile severe manifestate au fost adjuocate pozitiv.

[†]Definită ca valori documentate ale glicemiei auto-determinate sau ale glicemiei determinate paraclinic mai mici sau egale cu valorile prag de 3,1 sau 3,9 mmol/l.

[‡]Definită ca un eveniment care a apărut între orele 00:00 și 05:59.

^a p=0,28

^b p=0,04

^c p<0,01

În studiul 3, la săptămâna 24, incidențele hipoglicemiei severe au fost de 2,4% pentru placebo și, respectiv, 3,0% pentru sotagliflozin 400 mg, iar scăderea în frecvența evenimentelor de hipoglicemie la săptămâna 24 (glicemie ≤3,1 mmol/l) pentru sotagliflozin 400 mg a fost de 22% (p<0,001), comparativ cu insulina administrată în monoterapie.

Pacienți cu insuficiență renală

În cele 3 studii clinice randomizate, de fază 3, efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 1, pacienții cu RFG_e < 45 ml/min și 1,73 m² au fost excluși, 79 dintre pacienții cărora li s-a administrat sotagliflozin au avut o RFG_e < 60 ml/min și 1,73 m², iar 841 de pacienți au avut o RFG_e cuprinsă între ≥60 și <90 ml/min și 1,73 m². Scăderea valorilor HbA_{1c} observată la pacienții cu RFG_e cuprinsă între ≥60 și <90 ml/min și 1,73 m² a fost comparabilă cu scăderea valorilor HbA_{1c} observată la pacienții cu RFG_e ≥90 ml/min și 1,73 m². La pacienții cu RFG_e <60 ml/min și 1,73 m², a fost observată o scădere numerică a valorii HbA_{1c}. Per total, nu s-au observat diferențe legate de siguranță pentru tratamentul cu sotagliflozin, comparativ cu insulina administrată în monoterapie la subiecții cu RFG_e cuprinsă între 45 și 60 ml/min și 1,73 m².

Glicemia în condiții de repaus alimentar

Într-o analiză pre-specificată a datelor cumulate provenite din studiile 1 și 2, tratamentul cu sotagliflozin administrat ca adjuvant terapiei cu insulină a determinat modificări medii prin metoda celor mai mici pătrate ale glicemiei în condiții de repaus alimentar, față de valoarea la momentul inițial, de -0,56 mmol/l pentru sotagliflozin 200 mg și -0,87 mmol/l pentru sotagliflozin 400 mg, comparativ cu insulina administrată în monoterapie (0,32 mmol/l) la săptămâna 24.

În studiul 3, la săptămâna 24, a existat o scădere semnificativă a glicemiei bazale de 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) pentru sotagliflozin 400 mg, comparativ cu insulina administrată în monoterapie.

Tensiunea arterială

Într-o analiză pre-specificată a datelor cumulate provenite din studiile 1 și 2, tratamentul cu sotagliflozin administrat ca adjuvant terapiei cu insulină a determinat o scădere a tensiunii arteriale sistolice (de -0,6 mmHg pentru placebo, -2,6 mmHg pentru sotagliflozin 200 mg și -4,1 mmHg pentru sotagliflozin 400 mg) la săptămâna 12. Analiza datelor cumulate cu privire la modificarea tensiunii arteriale sistolice la pacienții cu tensiunea arterială sistolică ≥130 mmHg la momentul inițial a arătat o scădere mai mare a tensiunii arteriale sistolice la săptămâna 12 (-5,4 mmHg pentru placebo, -9,0 mmHg pentru sotagliflozin 200 mg și -10,7 mmHg pentru sotagliflozin 400 mg).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zynquista la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica sotagliflozinului a fost descrisă la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat. Nu au fost observate diferențe relevante clinic între cele două grupe de pacienți.

Absorbție

Valorile mediane ale $T_{\max}$ au fost cuprinse între 1,25 și 3 ore, după administrarea unei doze unice cuprinsă între 400 și 2000 mg. După administrarea unor doze multiple (doze de 400 și 800 mg), valorile mediane ale $T_{\max}$ au fost cuprinse între 2,5 și 4 ore.

Fracția de medicament absorbită după administrarea unei singure doze de sotagliflozin marcată cu [¹⁴C] a fost estimată a fi cel puțin 71%, pe baza procentului din doza de radioactivitate detectat în urină și a metaboliților sotagliflozinului din materiile fecale.

Atunci când comprimatele de sotagliflozin au fost administrate cu un mic-dejun bogat caloric, expunerea plasmatică la sotagliflozin măsurată prin $C_{\max}$ și $ASC_{0\text{ inf}}$ a fost de aproximativ 2,5 ori și, respectiv, de 1,5 ori mai mare, comparativ cu valoarea în condiții de repaus alimentar.

Distribuție

Atât sotagliflozinul, cât și principalul său metabolit la om, 3-O-glucuronidul (M19), au prezentat o legare în proporție crescută de proteinele plasmaticice umane *in vitro* (fracție nelegată de aproximativ 2%), care nu a fost dependentă de concentrația sotagliflozinului și a M19. În cadrul studiilor clinice, a fost confirmată legarea în proporție crescută de proteine și nu a fost influențată de scăderea funcției renale sau hepatice. Volumul aparent de distribuție a sotagliflozinului după administrarea orală a unei doze unice de 400 mg, marcată cu [¹⁴C], s-a dovedit a fi foarte mare, cu o valoare medie de 9392 l.

Metabolizare

La subiecții sănătoși, administrarea unei doze unice de 400 mg de sotagliflozin marcat [¹⁴C] a indicat faptul că sotagliflozinul a fost metabolizat în proporție crescută, predominant la M19, care a reprezentat 94% din radioactivitatea plasmatică.

Principala cale de metabolizare a sotagliflozinului la om este glucuronoconjugarea efectuată în principal prin intermediul uridin 5'-difosfo-glucuroniltransferazei, în principal prin UGT1A9 și, într-o proporție mult mai mică, prin intermediul UGT1A1 și UGT2B7, precum și prin oxidare prin izoenzima CYP3A4. Atunci când sotagliflozinul este incubat cu UGT1A9, M19 a fost principalul metabolit conjugat observat. Nu au fost identificați metaboliți acil glucuronidați ai sotagliflozinului.

În studiile *in vitro*, sotagliflozinul nu a inhibat izoenzimele CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4, nici nu a indus izoenzimele CYP 1A2, 2B6 sau 3A4.

Sotagliflozinul și M19 nu au un potențial semnificativ de a inhiba OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 și OATP1B3.

M19 este un inductor și un inhibitor al izoenzimei CYP3A4 și un inhibitor al CYP2D6.

S-a demonstrat *in vitro* că sotagliflozinul are efecte inhibitoare asupra gp-P și a proteinei care determină rezistență în cancerul mamar (BCRP). M19 a demonstrat efecte inhibitoare *in vitro* asupra OATP1B1/B3 și MRP2.

Eliminare/excreție

După administrarea unei doze unice de 400 mg sotagliflozin marcat [¹⁴C], s-a demonstrat că 57% și 37% din radioactivitate au fost eliminate în urină și, respectiv, în materiile fecale. Aceste rezultate indică faptul că principala cale de eliminare a medicamentului a fost renală.

Principalul metabolit detectat în urină a fost M19, care a reprezentat o medie de 33% din doza radioactivă administrată. Forma nemodificată a sotagliflozinului marcată [¹⁴C] a fost principalul vârf identificat în extractele din materiile fecale, reprezentând o medie de 23% din doza radioactivă totală administrată. La voluntarii sănătoși, clearance-ul total sistemic mediu aparent (CL/F) al sotagliflozinului a fost cuprins între 261 și 374 l/oră. CL/F estimat utilizând un studiu de farmacocinetică în cadrul populației, care a evaluat, în principal, pacienți cu diabet zaharat de tip 1, a fost de 239 l/oră. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare T_{1/2} a fost cuprinsă între 21 și 35 de ore pentru sotagliflozin și între 19 și 26 de ore pentru M19.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica sotagliflozinului a părut a fi proporțională cu doza în intervalul terapeutic cuprins între 200 mg și 400 mg, administrată o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Expunerea la sotagliflozin a fost evaluată într-un studiu dedicat, care a inclus subiecți cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei Cl_{cr}: 60 până la mai puțin de 90 ml/min) și moderată (Cl_{cr}: 30 până

la mai puțin de 60 ml/min) și cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală, expunerea la sotagliflozin după administrarea unei doze unice de 400 mg a fost de aproximativ 1,7 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală ușoară și de până la de 2,7 ori mai mare la subiecții cu insuficiență renală moderată, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Clearance-ul aparent al sotagliflozinului scade o dată cu diminuarea funcției renale. Un model de farmacocinetică în cadrul populației, care a integrat date de la pacienți cu insuficiență renală și de la subiecți sănătoși, estimat pentru subiecți cu BRC stadiul II (RFGe ≥ 60 și < 90 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și BRC stadiul IIIa (RFGe ≥ 45 și < 60 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) a arătat că expunerile la sotagliflozin au fost de 1,5 ori mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Pentru subiecții cu BRC stadiul IIIb (RFGe ≥ 30 și < 45 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$) și BRC stadiul IV (RFGe ≥ 15 și < 30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), expunerile la sotagliflozin au fost de 1,95 și 2,25 ori mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu efectuat la subiecți cu insuficiență hepatică, valoarea ASC pentru sotagliflozin nu a crescut la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child Pugh A), dar a crescut de aproximativ 3 ori la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child Pugh B) și de aproximativ 6 ori la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Vârstnici

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, vârsta nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii sotagliflozinului.

Greutate corporală

Pe baza unei analize a farmacocineticii în cadrul populației, s-a constatat că expunerea la sotagliflozin a scăzut o dată cu creșterea greutății corporale. Prin urmare, pacienții cu greutate corporală mică pot avea o expunere oarecum mai mare și pacienții cu greutate corporală mare o expunere oarecum mai mică. Cu toate acestea, diferențele privind expunerea nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic și, prin urmare, nu este necesară o ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală.

Sex și rasă

Pe baza unei analize de farmacocinetică în cadrul populației, sexul și rasa nu au avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii sotagliflozinului.

Copii și așolescenți

Nu sunt disponibile date.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu de carcinogenitate efectuat la șobolan, la masculi a fost observată o creștere semnificativă statistic a carcinomului tiroidian cu celule foliculare, la doze de 75 mg/kg și zi, aproximativ de 14 ori doza maximă recomandată la om, cea mai mare doză evaluată. Într-un studiu cu doze repetate, care a evaluat potențialele mecanisme responsabile pentru incidența crescută a carcinomului tiroidian observată în cadrul studiului de carcinogenitate efectuat la șobolan, s-a ajuns la concluzia că această creștere a fost asociată cu o creștere a valorii hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) determinată de sotagliflozin. La șobolan, TSH-ul a fost considerat principalul factor carcinogen, cu sotagliflozinul având rol de factor carcinogen secundar. Aceste modificări nu au fost considerate relevante pentru om, deoarece TSH-ul nu are efect carcinogen la om.

Sotagliflozinul nu a fost mutagen sau clastogen.

Într-un studiu privind fertilitatea efectuat la șobolan, sotagliflozinul nu a avut niciun efect asupra funcției de reproducere, fertilității și viabilității embrio-fetale.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă efectuat la șobolan, modificările renale au fost observate atunci când sotagliflozinul a fost administrat în timpul unei perioade de dezvoltare renală, care corespunde sfârșitului celui de-al doilea trimestru și celui de-al treilea trimestru de sarcină la om. Expunerea a fost de aproximativ 5 ori (la masculi) și de 11 ori (la femele) mai mare decât expunerea clinică la doza maximă recomandată la om (DMRO) și a provocat dilatație tubulară renală reversibilă.

În studiile privind dezvoltarea embrio-fetală efectuate la șobolan și iepure, sotagliflozinul a fost administrat pe cale orală în doze de până la 350 mg/kg la șobolan și până la 200 mg/kg la iepure. În studiul efectuat la șobolan, decesul embrionar, efectele asupra creșterii fetale, împreună cu anomaliile cardiovasculare și scheletice au fost observate la o expunere de 158 de ori mai mare decât expunerea la om la o doză de 400 mg/zi. Efectele adverse asupra dezvoltării embrio-fetale la doza de 350 mg/kg și zi au fost asociate cu toxicitate maternă (scădere a greutateii corporale/scădere a câștigului în greutate și scădere a consumului alimentar în timpul zilei de gestație (ZG) 6 - 8). Expunerea la șobolan la care nu s-au observat efecte a fost de 40 de ori mai mare decât expunerea pentru DMRO. La iepure, nu s-au observat efecte toxice asupra dezvoltării la doze de până la 200 mg/kg și zi, ceea ce reprezintă până la de 9 ori expunerea la om la DMRO.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală, la șobolan, nu s-au observat reacții adverse determinate de sotagliflozin la femelele gestante sau care alăptau și nici în ceea ce privește dezvoltarea puilor.

Într-un studiu care a evaluat potențialele efecte ale sotagliflozinului asupra dezvoltării șobolanilor tineri, nu s-a observat toxicitate determinată de sotagliflozin, după administrarea unor doze orale de până la aproximativ 18 și 31 de ori mai mari decât DMRO (400 mg/zi) pentru masculi și, respectiv, pentru femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460i)
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Talc

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Talc
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Cerneala de inscripționare

Șelac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere opace din PVC/PCTFE/Aluminiu

Mărimi de ambalaj cu 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimate filmate și ambalaj multiplu a 200 comprimate filmate (2 cutii a câte 100 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zynquista 200 mg comprimate filmate:

EU/1/19/1363/001 10 comprimate filmate

EU/1/19/1363/002 20 comprimate filmate

EU/1/19/1363/003 30 comprimate filmate

EU/1/19/1363/004 60 comprimate filmate

EU/1/19/1363/005 90 comprimate filmate

EU/1/19/1363/006 100 comprimate filmate

EU/1/19/1363/007 180 comprimate filmate

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) comprimate filmate (ambalaj multiplu)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Date primei autorizări: 26 Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de începerea comercializării Zynquista (sotagliflozin), indicat ca tratament adjuvant terapiei cu insulină, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la adulții cu diabet zaharat de tip 1 și indice de masă corporală (IMC) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, în cazul cărora nu s-a obținut controlul glicemic adecvat, cu un tratament optim cu insulină, în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra conținutului și formatului materialelor

educaționale pentru sotagliflozin, inclusiv canalele de comunicare, modul de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Materialele educaționale au scopul de a oferi îndrumări asupra modului de gestionare a riscului de cetoacidoză diabetică la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care este comercializat sotagliflozinul, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/persoanele care îi îngrijesc despre care se anticipează că vor prescrie, elibera sau utiliza medicamentul au acces la:

- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv lista de verificare pentru medicul prescriptor
- Ghidul pacientului/persoanei care îl îngrijește
- Cardul de avertizare a pacientului

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv lista de verificare pentru medicul prescriptor trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Sotagliflozinul nu substituie insulina (și nu modifică sensibilitatea la insulină).
- În cazul tratamentului cu sotagliflozin, crește riscul de cetoacidoză diabetică.
- Dacă sunt tratați cu sotagliflozin, valorile glicemiei nu vor reflecta în mod adecvat necesarul de insulină și poate apărea cetoacidoză diabetică la pacienții tratați cu sotagliflozin, chiar dacă valorile glicemiei sunt mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Prin urmare, monitorizarea glicemiei trebuie suplimentată cu monitorizarea corpurilor cetonice.
- Pacienții cu cetoacidoză diabetică euglicemică pot necesita administrarea de glucoză în plus la tratamentul standard al cetoacidozei diabetice, iar administrarea sotagliflozinului trebuie întreruptă dacă apare cetoacidoza diabetică.
- Recomandări pentru medic, care să evalueze dacă pacientul este eligibil pentru prescrierea de sotagliflozin, de exemplu criteriile de selecție a pacientului includ aderența la tratamentul cu insulină și valorile prag pentru insulină, valori ale beta-hidroxibutiratului (BHB) $< 0,6$ mmol/l sau ale corpurilor cetonice urinare $< 1+$, IMC ≥ 27 kg/m², absența factorilor de risc pentru cetoacidoză diabetică.
- Recomandări pentru medic, care să evalueze dacă pacientul este pregătit și angajat în efectuarea auto-determinărilor de corpi cetonici înainte și în timpul tratamentului.
- Rezumatul recomandărilor pentru pacient, în special cele referitoare la determinarea corpurilor cetonice și gestionarea zilelor de boală.
- Pentru persoanele care utilizează pompe: restricționarea prescrierii de sotagliflozin la pacienții cu experiență în utilizarea pompei, a măsurilor obișnuite de rezolvare a problemelor atunci când apar întreruperi în furnizarea de insulină prin intermediul pompei, în cazul unor defecțiuni ale pompei.
- Sfaturi pentru pacient și evaluarea aderenței acestuia la monitorizarea corpurilor cetonice, cu determinarea, în același timp, a valorilor corpurilor cetonice de la momentul inițial, cu 1 până la 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului, și asigurarea faptului că pacientul
 - A fost informat/instruit în ceea ce privește testarea corpurilor cetonice și interpretarea/acțiunile de întreprins la obținerea rezultatelor testărilor.
 - Dorește/este capabil să efectueze testarea corpurilor cetonice, așa cum îi este prescris.
 - Este informat adecvat cu privire la gestionarea zilelor de boală.
- Înainte de inițierea tratamentului cu sotagliflozin, să se asigure că pacientul are un tratament optim cu insulină.
- Tratamentul cu sotagliflozin trebuie oprit temporar înainte efectuării de intervenții chirurgicale sau în caz de spitalizare pentru boli acute grave.
- Dacă adăugarea sotagliflozinului determină scăderea marcată a necesarului de insulină, trebuie luată în considerare întreruperea sotagliflozinului, pentru a evita riscul crescut de cetoacidoză diabetică.

Ghidul pacientului/persoanei care îl îngrijește trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Sotagliflozinul nu substituie insulina.
- Cetoacidoza diabetică poate apărea la pacienții tratați cu sotagliflozin, chiar dacă valorile glicemiei sunt mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl), de exemplu o explicație a conceptului de cetoacidoză diabetică euglicemică.
- Semne/simptome de cetoacidoză diabetică – dacă nu este tratată în mod adecvat, cetoacidoza diabetică poate fi severă și letală.
- Modul de determinare a corpurilor cetonici, cum se interpretează rezultatele și ce acțiuni trebuie întreprinse în cazul hipercetonemiei/cetoacidozei diabetice (să se adreseze imediat unui profesionist din domeniul sănătății dacă apar valori ale BHB > 0,6 mmol/l, însoțite de simptome, sau valori ale BHB > 1,5 mmol/l, însoțite sau nu de simptome).
- Scăderea dozei de insulină în timpul tratamentului trebuie efectuată numai atunci când este necesar, pentru prevenirea hipoglicemiei, și trebuie efectuată cu prudență pentru a evita apariția cetozei și cetoacidozei diabetice.
- A nu se începe diete cu restricție calorică sau restricție de glucide în timpul tratamentului cu sotagliflozin.

Cardul de avertizare a pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Cardul de avertizare a pacientului trebuie arătat tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății cărora li se adresează pacientul.
- Cetoacidoza diabetică poate apărea la pacienții tratați cu sotagliflozin chiar dacă valorile glicemiei sunt mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Semne/simptome de cetoacidoză diabetică.
- Pacienților cu cetoacidoză diabetică cu euglicemie trebuie să li se administreze glucoză, insulină și lichide pentru tratarea cetoacidozei diabetice, iar administrarea sotagliflozinului trebuie întreruptă.
- Administrarea sotagliflozinului trebuie oprită temporar înainte de intervenții chirurgicale sau spitalizare pentru o boală acută gravă.
- Detalii de contact ale „Medicului prescriptor” al sotagliflozinului și „Numele pacientului”.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a estima incidența cetoacidozei diabetice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 (DZT1) tratați cu sotagliflozin, pentru a evalua eficiența măsurilor de reducere la minimum a riscului implementate în Europa, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele dintr-un studiu observațional de cohortă, utilizând sursele de date existente din țările europene în care se va începe comercializarea sotagliflozinului pentru tratarea DZT1.	31.12.2024

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE cu chenar albastru****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynquista 200 mg comprimate filmate
sotagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține sotagliflozin 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat
10 comprimate filmate
20 comprimate filmate
30 comprimate filmate
60 comprimate filmate
90 comprimate filmate
100 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE ambalaj multiplu (cu Chenar albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynquista 200 mg comprimate filmate
sotagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține sotagliflozin 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 200 (2 cutii a câte 100) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE(LE) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1363/008 200 comprimate filmate (2 cutii a câte 100)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERIOARĂ fără Chenar albastru****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynquista 200 mg comprimate filmate
sotagliflozin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține sotagliflozin 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

100 comprimate filmate
Component al unui ambalaj multiplu - nu poate fi eliberat separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 cutii a câte 100 comprimate filmate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynquista 200 mg comprimate
sotagliflozin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Guidehouse Germany GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

Cardul de avertizare a pacientului

Cardul de avertizare a pacientului

Acest card conține informații importante de siguranță despre cetoacidoza diabetică (CAD).

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea: [A se adapta la nivel național (a se include numărul de telefon...)]

Informații pentru pacient:

Vă rugăm să purtați acest card întotdeauna la dumneavoastră și să îl arătați oricărui profesionist din domeniul sănătății (PDS) căruia vă adresați, pentru a îi informa despre tratamentul dumneavoastră actual cu ZYNQUISTA.

Vă rugăm să citiți Ghidul pentru pacient/persoanele care îl îngrijesc pentru mai multe informații discutate cu medicul dumneavoastră despre administrarea Zynquista și riscul de cetoacidoză diabetică. Citiți prospectul medicamentului Zynquista pentru informații complete și instrucțiuni de utilizare.

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății:

Acest pacient utilizează Zynquista pentru tratarea diabetului zaharat de tip 1 (DZT1). Acest tratament este indicat ca adjuvant terapiei cu insulină, pentru a îmbunătăți controlul glicemic la adulții cu DZT1 și IMC ≥ 27 kg/m², în cazul cărora nu s-a obținut controlul glicemic adecvat, cu un tratament optim cu insulină.

- ZYNQUISTA crește riscul de CAD. CAD poate apărea la pacienții tratați cu Zynquista chiar dacă valorile glicemiei sunt mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Această manifestare atipică a CAD poate întârzia diagnosticul și tratamentul.
- Pentru pacienții tratați cu ZYNQUISTA, glicemia nu este un marker fiabil pentru CAD și trebuie suplinit cu monitorizarea corpurilor cetonice.
- Semnele și simptomele de CAD includ:
 - greață, vărsături sau dureri abdominale
 - anorexie
 - sete pronunțată
 - oboseală neobișnuită sau somnolență
 - dificultăți la respirație
 - confuzie
- Opriti imediat administrarea Zynquista dacă pacientul are valori ale BHB > 0,6 mmol/l (corpi cetonici urinari 1+), însoțite de simptome, sau dacă valorile BHB > 1,5 mmol/l (corpi cetonici urinari 2+) și sunt însoțite sau nu de simptome.
- Pacienților cu CAD cu euglicemie trebuie să li se administreze glucoză, insulină și lichide pentru tratamentul CAD, iar administrarea sotagliflozinului trebuie întreruptă.
- Administrarea ZYNQUISTA trebuie oprită temporar înaintea intervențiilor chirurgicale sau în cazul spitalizării pentru afecțiuni acute grave.

Numele pacientului: -----

Data primei prescrieri a Zynquista: -----

Numele centrului medical: -----

Numele medicului curant: -----

Numărul de contact al medicului curant: -----

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru pacient

Zynquista 200 mg comprimate filmate sotagliflozin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nenumerate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zynquista și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zynquista
3. Cum să luați Zynquista
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zynquista
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zynquista și pentru ce se utilizează

Zynquista conține substanța activă sotagliflozin, un medicament care scade valorile glucozei (zahărului) din sânge. Sotagliflozinul acționează prin încetinirea și scăderea absorbției glucozei din alimente și prin creșterea cantității de glucoză care este eliminată prin urină. Împreună, aceste acțiuni ajută la scăderea cantității mari de glucoză din sânge, care apare la pacienții cu diabet zaharat.

Zynquista este utilizat ca tratament adjuvant terapiei cu insulină la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 1 și cu un index de masă corporală (IMC) mai mare sau egal cu 27. IMC este o determinare bazată pe greutatea dumneavoastră, corelată cu înălțimea. Diabetul zaharat de tip 1 este o boală în care sistemul imunitar al organismului dumneavoastră distruge celulele care produc insulină, localizate la nivelul pancreasului, iar organismul produce puțină insulină până la deloc, acesta fiind hormonul care, în mod normal, controlează cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră.

De asemenea, este important să continuați să respectați dieta și planul de exerciții și tratamentul cu insulină, așa cum ați stabilit împreună cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zynquista

Nu luați Zynquista:

- dacă sunteți alergic la sotagliflozin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Cetoacidoza diabetică este o complicație care poate pune în pericol viața și care poate apărea în contextul diabetului zaharat, din cauza valorilor crescute ale „corpilor cetonici” în urina sau în sângele dumneavoastră, detectabili cu ajutorul testelor. Dacă apar simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital.

Riscul de apariție a cetoacidozei diabetice poate fi crescut prin repaus alimentar prelungit, consum excesiv de alcool etilic, abuz de droguri ilicite, deshidratare, scăderi bruște ale dozei de insulină sau un necesar crescut de insulină din cauza unei intervenții chirurgicale majore, unor boli grave sau infecții. Vezi și pct. 4.

Pe lângă acest prospect, în cutie mai este inclus un card de avertizare a pacientului, care conține informații importante de siguranță de care aveți nevoie înaintea începerii și în timpul tratamentului cu Zynquista. Medicul dumneavoastră va programa o consultație educativă, dedicată, pentru a discuta despre riscul de cetoacidoză diabetică, cum să recunoașteți factorii de risc, semnele sau simptomele cetoacidozei diabetice, cum și când să monitorizați valorile corpilor cetonici și ce acțiuni să întreprindeți atunci când valorile corpilor cetonici sunt crescute.

Înainte să luați Zynquista și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți următoarele simptome, care pot fi un semn al unei afecțiuni grave, cetoacidoza diabetică **(vezi și pct. 4):**
 - greață, vărsături sau dureri abdominale
 - sete pronunțată
 - senzație constantă de oboseală
 - valori crescute ale corpilor cetonici la testele de urină sau ale beta-hidroxibutiratului (BHB) la testele de sânge
 - respirație dificilă/rapidă, respirație profundă
 - respirație cu miros de fructe
 - dificultăți de menținere a atenției sau confuzie
 - scădere rapidă în greutate
- dacă aveți o afecțiune medicală acută sau o intervenție chirurgicală
- dacă nu aveți acces la materiale pentru testarea corpilor cetonici sau nu aveți acces imediat la un medic în situația în care cresc valorile corpilor cetonici din sânge sau urină
- dacă utilizați o doză scăzută de insulină
- dacă urmați o dietă cu restricție calorică, cu restricție de glucide sau ketogenică
- dacă ați avut antecedente recente sau repetate de cetoacidoză diabetică (de exemplu 1 episod în ultimele 3 luni sau mai mult de 1 episod în ultimele 6 luni)
- dacă aveți probleme ale rinichilor
- dacă aveți probleme ale ficatului
- dacă aveți o infecție la nivelul rinichiului sau al tractului urinar. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă solicite să opriți administrarea Zynquista până când vă vindecați.
- dacă aveți un istoric de infecții cronice sau repetate cu fungi la nivelul organelor genitale (candidoză)
- dacă este posibil să aveți un risc de instalare a deshidratării (de exemplu, dacă luați medicamente care cresc producția de urină (diuretice) sau care scad tensiunea arterială sau dacă aveți vârsta peste 65 ani). Întrebați despre modurile de prevenire a deshidratării.
- dacă apare o asociere de simptome precum durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul organelor genitale sau al zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn al unei infecții rare, dar grave sau care poate chiar pune în pericol viața, numită fascită necrotizantă a perineului sau cangrenă Fournier, care distruge țesutul de sub piele. Cangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Îngrijirea piciorului

Este important ca toți pacienții cu diabet zaharat să își verifice regulat picioarele și să respecte orice alte recomandări ale medicului sau asistentei medicale legate de îngrijirea piciorului.

Glucoza din urină

Din cauza modului de acțiune a Zynquista, testele de depistare a glucozei în urină vor avea rezultate pozitive atâta timp cât luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Zynquista nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de pacienți.

Zynquista împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- digoxină sau digitoxină (medicamente utilizate pentru probleme cu inima). Este posibil să fie necesar ca valoarea digoxinei sau digitoxinei din sângele dumneavoastră să fie verificată, dacă luați aceste medicamente împreună cu Zynquista.
- fenitoină sau fenobarbital (medicamente pentru epilepsie, utilizate pentru a controla convulsiile)
- ritonavir (un medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV)
- rifampicină (un antibiotic utilizat pentru tratamentul tuberculozei și al altor câteva infecții).

Având în vedere că sotagliflozinul este utilizat împreună cu insulina, hipoglicemia poate apărea în timpul tratamentului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza de insulină.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de a controla valoarea zahărului din sângele dumneavoastră în timpul sarcinii. Zynquista nu trebuie utilizat în timpul ultimelor șase luni de sarcină.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați acest medicament dacă doriți să alăptați sau dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Nu trebuie să luați acest medicament dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Zynquista să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, Zynquista este utilizat împreună cu insulina, care poate provoca scăderi prea mari ale valorilor zahărului din sânge (hipoglicemie), ceea ce determină simptome cum sunt tremurături, transpirații și modificări ale vederii, iar acestea vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau mașini, dacă vă simțiți amețit în timpul tratamentului pentru diabetul zaharat.

3. Cum să luați Zynquista

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza recomandată de Zynquista este de un comprimat de 200 mg, administrat o dată pe zi, înainte de prima masă din zi. Medicul dumneavoastră va decide dacă vă va crește doza la 400 mg, o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza care este adecvată pentru dumneavoastră. Nu vă modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Utilizarea acestui medicament

- Zynquista trebuie luat o dată pe zi, oral.
- Comprimatul trebuie luat înainte de prima masă din zi.
- Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră în ceea ce privește doza de insulină în timp ce luați Zynquista.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie Zynquista împreună cu tratamentul cu insulină, pentru a vă scădea cantitatea de zahăr din sângele dumneavoastră. Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră în ceea ce privește utilizarea acestui(acestor) alt(alte) medicament(e), pentru a obține cele mai bune rezultate pentru starea dumneavoastră de sănătate.

Dacă luați mai mult Zynquista decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate de Zynquista decât trebuie, adresați-vă medicului sau mergeți imediat la spital. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Zynquista

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie luată imediat ce vă amintiți de doza omisă. Nu luați o doză dublă de Zynquista pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zynquista

Nu încetați să luați Zynquista fără să verificați mai întâi acest lucru cu medicul dumneavoastră. Este posibil ca valorile zahărului din sângele dumneavoastră să crească atunci când încetați să luați Zynquista.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului sau celui mai apropiat spital dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse:

Cetoacidoză diabetică, întâlnită frecvent (poate afecta până la 1 din 100 de persoane)

Acestea sunt semnele și simptomele cetoacidozei diabetice (vezi și pct. 2, „Atenționări și precauții”):

- o greață, vărsături sau dureri abdominale
- o sete pronunțată
- o senzație constantă de oboseală
- o valori crescute ale corpurilor cetonice la testele de urină sau ale beta-hidroxibutiratului (BHB) la testele de sânge
- o respirație dificilă/rapidă, respirație profundă
- o respirație cu miros de fructe
- o dificultăți de menținere a atenției sau confuzie
- o scădere rapidă în greutate.

În timpul tratamentului cu Zynquista, riscul de cetoacidoză diabetică este crescut și poate apărea în condițiile unor valori mici, normale sau mari ale zahărului din sânge. În timpul primelor două săptămâni după inițierea tratamentului cu Zynquista, verificați valorile corpurilor cetonici în mod regulat. Dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau dacă sunteți într-o situație care vă poate crește riscul de cetoacidoză diabetică, trebuie să vă verificați valorile corpurilor cetonici fie din sânge, fie din urină. Dacă utilizați o pompă cu insulină, monitorizați valorile corpurilor cetonici timp de trei până la patru ore după schimbarea materialelor pompei.

În cazul unei posibile cetoacidoze diabetice sau al creșterii valorilor corpurilor cetonici, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital. Medicul poate decide să oprească temporar tratamentul cu Zynquista.

În timpul unei consultații dedicate pe care medicul dumneavoastră o poate programa, discutați despre modul de gestionare a valorilor crescute ale corpurilor cetonici, pentru a preveni cetoacidoza diabetică (vezi pct. 2).

Asigurați-vă că purtați cu dumneavoastră tot timpul Cardul de avertizare a pacientului, care este inclus și în cutie. Arătați-l tuturor medicilor, asistentelor medicale sau farmaciștilor, atunci când aveți nevoie de orice tratament. Puteți obține cardul de avertizare a pacientului și prin scanarea codului QR sau prin vizitarea site-ului web de mai jos:

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție cu fungi (candidoză) la nivelul vaginului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție și miros neobișnuite).

Frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 100 de persoane)

- diaree
- valori crescute ale corpurilor cetonici în sânge
- infecție cu fungi (candidoză) la nivelul penisului (semnele pot include iritație, mâncărime, secreție sau miros neobișnuite)
- eliminare a unei cantități mai mari de urină decât în mod obișnuit sau nevoie de a urina mai frecvent
- infecții ale tractului urinar, semnele includ senzație de arsură la eliminarea urinei, urină care pare tulbură, durere pelviană sau durere lombară (când sunt infecții la nivelul rinichilor)
- deshidratare (pierdere a unei cantități prea mari de apă din organism, simptomele includ uscăciune a gurii, senzație de amețală, buimăceală sau senzație de slăbiciune, în special la ridicarea în picioare, leșin)
- balonare
- rezultatele testelor de sânge pot arăta creștere a cantității de colesterol rău (numit LDL – un tip de grăsime din sângele dumneavoastră)
- rezultatele testelor de sânge pot arăta creștere a numărului de celule roșii din sânge (numit hematocrit)
- rezultatele testelor de sânge pot arăta creșteri legate de funcția rinichilor (cum este „creatinina”).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum să păstrați Zynquista

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”.
Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de modificare ilicită.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zynquista

- Substanța activă este sotagliflozinul.

Fiecare comprimat conține sotagliflozin 200 mg.

- Celelalte componente sunt:

- nucleu: celuloză microcristalină (E460i), croscarmeloză sodică, siliciu coloidal anhidru; stearat de magneziu; talc.
- film: alcool polivinilic; macrogol; dioxid de titan (E 171); talc; lac de aluminiu indigo carmin (E132).
- cerneală de inscripționare: șelac; oxid negru de fier (E172); propilenglicol.

Cum arată Zynquista și conținutul ambalajului

Zynquista 200 mg comprimate filmate (comprimate) sunt ovale, de culoare albastră, inscripționate cu „2456” pe o față cu cerneală neagră (lungimea comprimatului: 14,2 mm, lățimea comprimatului: 8,7 mm).

Zynquista este disponibil în blistere opace, din PVC/PCTFE/Aluminiu.

Mărimi de ambalaj cu 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimate filmate și un ambalaj multiplu a 200 comprimate filmate (2 cutii a câte 100 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Germania

Fabricantul:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

France

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamentul nu mai este autorizat