

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynquista 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg сотаглифлозин (sotagliflozin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Овална, синя, филмирана таблетка, с отпечатано с черно мастило "2456" върху едната страна (дължина на таблетката: 14,2 mm; ширина на таблетката: 8,7 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zynquista е показан като допълнение към лечението с инсулин за подобряване на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 1, с индекс на телесна маса (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, които не са успели да постигнат адекватен гликемичен контрол въпреки оптималната инсулинова терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Zynquista трябва да се започне и да се контролира от лекар с опит в лечението на захарен диабет тип 1.

Дозировка

Препоръчителната доза е 200 mg сотаглифлозин веднъж дневно преди първото хранене за деня. След най-малко три месеца, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол при пациенти, които понасят добре сотаглифлозин 200 mg, дозата може да се увеличи до 400 mg веднъж дневно.

Преди започване на лечението със сотаглифлозин 200 mg и преди увеличаване на дозата до сотаглифлозин 400 mg:

- Трябва да се оценят рисковите фактори за диабетна кетоацидоза (ДКА) и кетоновите тела трябва да бъдат оценени като нормални. Ако кетоните са повишени (отчетен бета-хидроксibuтират (BHB) в кръвта над 0,6 mmol/l, или наличие на един плюс (+) кетони в урината)), не трябва да се започва лечение със сотаглифлозин, нито дозата да се повишава до сотаглифлозин 400 mg, докато нивата на кетони не се нормализират (вж. точка 4.4).
- Препоръчва се пациентите да имат няколко изходни стойности на нивата на кетони в урината или в кръвта за период от една до две седмици преди започване на лечението

със сотаглифлозин, и пациентите трябва да се запознаят с начина, по който тяхното поведение и обстоятелствата влияят на техните нива на кетоните.

- Пациентите трябва да могат да се справят самостоятелно с ежедневните аспекти на своето заболяване, включително да извършват самостоятелен контрол на глюкозата и кетоните.
- Пациентите трябва да бъдат информирани в специализирана обучителна сесия относно риска от ДКА, как да разпознават рисковите фактори за ДКА, признаците и симптомите, как и кога да наблюдават нивата на кетоните и какви действия да предприемат, когато кетонните нива са повишени (вж. точка 4.4).
- Препоръчва се коригиране на хиповолемията преди започване на лечението със сотаглифлозин при пациенти с това състояние (вж. точка 4.4).

Сотаглифлозин трябва да се прилага само като допълнение към лечението с инсулин. За да се избегне хипогликемията при първата доза сотаглифлозин, може да се обмисли намаляване с 20% на болусната доза инсулин по време на първото хранене. Следващите болусни дози трябва да се коригират индивидуално въз основа на резултатите от кръвната захар. Не се препоръчва намаляване на базалния инсулин при започване на лечение със сотаглифлозин. Когато е необходимо, намаляването на инсулиновата доза трябва да се прави внимателно, за да се избегне кетоза и ДКА.

Следене на кетоните по време на лечението:

По време на първоначалните една или две седмици от лечението със сотаглифлозин, кетоните трябва да се следят редовно. След започване на лечението, честотата на изследване на нивата на кетоните (в кръвта или в урината) трябва да се определя индивидуално в зависимост от начина на живот на пациента и/или рисковите фактори (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат информирани за действията, които трябва да се предприемат, ако нивата на кетоните са повишени. Препоръчителните действия са изброени в таблица 1.

Измерването на нивата на кетоните в кръвта е за предпочитане пред това в урината.

Таблица 1: Действия, които трябва да се предприемат в случай на повишени нива на кетоните

Клиничен стадий	Кетони в кръвта (бета-хидроксibuтират)	Кетони в урината	Действия
Кетонемия или кетонурия	0,6-1,5 mmol/l	Следи или малко количество +	Може да се наложи пациентът да приема допълнително бързодействащ инсулин и да пие вода. Ако нивата на глюкозата са нормални или ниски, трябва да се приемат допълнително въглехидрати. Нивата на кетоните трябва да се измерят отново след два часа. Проверявайте нивата на глюкозата често, за да се избегне хипергликемия или хипогликемия. Пациентът трябва незабавно да потърси лекарска помощ и да спре приема на сотаглифлозин, ако нивата персистират и симптомите са налице.

Заплашваща ДКА	> 1,5-3,0 mmol/l	Умерена ++	Пациентът трябва незабавно да потърси лекарска помощ и да спре приема на сотаглифлозин. Може да се наложи пациентът да приема допълнително бързодействащ инсулин и да пие вода. Ако нивата на глюкозата са нормални или ниски, трябва да се приемат допълнително въглехидрати. Нивата на кетоните трябва да се измерят отново след два часа. Проверявайте нивата на глюкозата често, за да се избегне хипергликемия или хипогликемия.
Вероятна ДКА	> 3,0 mmol/l	Значителна до много висока +++ / ++++	Пациентът трябва да отиде незабавно в спешно отделение и трябва да спре приема на сотаглифлозин. Може да се наложи пациентът да приема допълнително бързодействащ инсулин и да пие вода. Ако нивата на глюкозата са нормални или ниски, трябва да се приемат допълнително въглехидрати.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, тя трябва да се вземе веднага, щом пациентът си спомни за пропусната доза. Не трябва да се взема двойна доза в същия ден.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата въз основа на възрастта.

При пациенти над 65 години и по-възрастни, трябва да се имат предвид бъбречната функция и повишения риск от дехидратация (вж. точка 4.4. и 4.8). Поради ограничения терапевтичен опит при пациенти на възраст 75 години и по-възрастни, не се препоръчва започване на лечение със сотаглифлозин.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се изследване на бъбречната функция преди започване на лечение със сотаглифлозин и периодично след това (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва започване на сотаглифлозин, когато eGFR е по-малко от 60 ml/min/1,73 m², а лечението трябва да се преустанови, ако eGFR е постоянно под 45 ml/min/1,73 m² (вж. точки 4.4. и 4.8).

Сотаглифлозин не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане, терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease, ESRD) или при пациенти на диализа, тъй като не е проучен при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Сотаглифлозин не се препоръчва при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4. и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на сотаглифлозин при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Сотаглифлозин трябва да се приема веднъж дневно преди първото хранене за деня.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диабетна кетоацидоза

Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с повишен риск от ДКА. В клиничните изпитвания (сбор от две 52-седмични плацебо-контролирани изпитвания) на сотаглифлозин, честотата на диабетна кетоацидоза (ДКА) е по-висока в групата на лечение със сотаглифлозин, в сравнение с групата на плацебо (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението със сотаглифлозин

Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат оценени по отношение на риска от ДКА.

Сотаглифлозин не трябва да се започва, когато пациентите са с повишен риск от ДКА, като например:

- Пациенти с ниски инсулинови нужди.
- Пациенти, които не са на оптимална доза инсулин, или наскоро са имали случаи на непридържане или повтарящи се грешки в дозирането на инсулина, или които е малко вероятно да поддържат адекватно дозиране на инсулина.
- Пациенти със скорошна или рецидивираща анамнеза за ДКА (т.е. 1 епизод през последните 3 месеца, или повече от 1 епизод през последните 6 месеца).
- Пациенти с повишени инсулинови нужди поради остро медицинско заболяване или хирургична интервенция.
- Пациенти с повишени нива на кетоните (отчетен ВНВ в кръвта над 0,6 mmol/l, или наличие на един плюс (+) кетони в урината). Ако кетоните са повишени (отчетен ВНВ в кръвта над 0,6 mmol/l), не трябва да се започва лечение със сотаглифлозин, докато кетоновите нива не се нормализират (вж. точка 4.2).
- Пациенти, които не могат или не желаят да проследяват нивата на кетоните.
- Пациенти, които настояват за поддържане на ограничен прием на калории, ограничаване на въглеродните или кетогенна диета, или които постоянно прилагат по-ниска доза инсулин (напр., за да останат в състояние на липолиза).
- Пациенти с прекомерна консумация на алкохол, или употреба на наркотици.

Пациентите, използващи инсулинова инфузионна помпа, са изложени на повишен риск от ДКА и трябва да имат опит с използването на помпата, стратегиите за отстраняване на най-честите проблеми, когато се появят прекъсвания в доставянето на инсулин чрез помпата (проблеми с мястото на поставяне, запушени тръби, празен резервоар и др.) и прилагането на допълнителни инсулинови инжекции с писалка или спринцовка, ако е необходимо, в случай на повреда на помпата. Пациентите трябва да имат предвид необходимостта от проследяване на нивата на кетоните три до четири часа след смяна на материалите на помпата. Пациентите, използващи помпа, трябва също да проверяват нивата на кетоните при всяко предполагаемо прекъсване на доставянето на инсулин, независимо от нивата на кръвната захар. Инсулинови инжекции трябва да се прилагат в рамките на 2 часа след необяснима висока стойност на кръвната захар и лечението със сотаглифлозин трябва се преустанови. Ако кетоните са високи, спазвайте указанията, дадени по-горе в таблица 1 (вж. точка 4.2).

Сотаглифлозин трябва да се прилага само при пациенти:

- с достъп до тестове за изследване на кетони и незабавен достъп до лекар, ако нивата на кетоните в кръвта или урината са повишени.
- които са в състояние да проследяват нивата на кетоните и са обучени кога е най-подходящо да направят това.

По време на специално насрочена консултация с пациента по време на първото предписване на сотаглифлозин, трябва да бъде представено ръководството за пациента, обгрижващото лице и сигнална карта на пациента, налични също чрез QRкод или уебсайт. Сигналната карта на пациента се предоставя и в опаковката на продукта.

Пациентите трябва да бъдат информирани:

- как да разпознават рисковите фактори, които предразполагат към кетоза и ДКА (включително, но не само, скорошна или рецидивираща анамнеза за ДКА, пропуснати или намалени инсулинови дози, намален прием на калории или тежка дехидратация, енергични физически упражнения, интеркурентни заболявания, хирургична интервенция, злоупотреба с алкохол и при пациенти, използващи инсулинова инфузионна помпа, прекъсване на инсулиновата инфузия),
- как да разпознават признаците и симптомите на ДКА, като се обърне внимание, че ДКА може да настъпи дори когато нивата на кръвната захар са под 14 mmol/l (250 mg/dl),
- кога да преустановят лечението със сотаглифлозин (вж. точка 4.2),
- какви действия трябва се да предприемат, когато се подозира кетоза/ДКА.

Препоръчва се пациентите да имат няколко изходни стойности на нивата на кетоните в кръвта или урината за период от една до две седмици преди започване на лечението със сотаглифлозин, и пациентите трябва да се запознаят с поведението/обстоятелствата, свързани с повишените нива на кетоните и как да се справят с тях.

Овластяване на риска от ДКА

Трябва да се има предвид рискът от диабетна кетоацидоза при наличие на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, объркване, необичайна умора или сънливост. Възможно е нежеланите реакции, настъпващи при сотаглифлозин да бъдат подобни на симптомите на ДКА. Пациентите трябва да бъдат оценени за кетоацидоза незабавно, ако се появят тези симптоми, чрез измерване на кетоните в урината или кръвта, независимо от нивото на кръвната захар. Епизодите на ДКА по време на употребата на сотаглифлозин могат да бъдат нетипични, като пациентите нямат толкова високи нива на кръвна захар, колкото се очаква. Тази нетипична проява на ДКА (т.е. нормални, или леко повишени нива на кръвната захар) могат да забавят диагнозата и лечението.

По време на лечението със сотаглифлозин

- Пациентът трябва да остане на оптимална доза инсулин.
- Когато е необходимо да се предотврати хипогликемия, намаляването на инсулиновата доза трябва да се прави внимателно, за да се избегне кетоза и ДКА (вж. точка 4.2).

- Да се обмисли преустановяване на сотаглифлозин, ако при лечението не може да се постигне адекватна инсулинизация.

Лечението със сотаглифлозин трябва да се прекрати при пациенти, които са хоспитализирани за голяма хирургична интервенция или остро сериозно нехирургично заболяване.

Следене на кетоните по време на лечението:

След започване на лечението със сотаглифлозин, кетоните трябва да се следят редовно по време на първите една до две седмици, след което честотата на изследване на нивото на кетоните трябва да се определя индивидуално в зависимост от начина на живот на пациента и/или рисковите фактори. При всички пациенти се препоръчва кетоните да се измерват при промени в обичайната рутина, включително намален прием на въглехидрати, интеркурентни заболявания, намаляване на общата дневна доза инсулин, физическа активност и стрес. Кетоните трябва да се измерват многократно, когато са налице признаци или симптоми за ДКА или е налице еугликемична ДКА. Измерването на нивата на кетоните в кръвта е за предпочитане пред това в урината.

Пациентите трябва да бъдат информирани за действията, които трябва да се предприемат, ако нивата на кетоните са повишени. Препоръчителните действия са изброени в таблица 1 (вж. точка 4.2).

Лечение на ДКА

При пациенти, при които се подозира, или диагностицира ДКА, лечението със сотаглифлозин трябва да се преустанови незабавно.

При лечение със сотаглифлозин ДКА може да се прояви с ниско, нормално или високо ниво на кръвната захар. ДКА трябва да се лекува със стандартното лечение. Може да е необходим допълнителен прием на въглехидрати въз основа на нивата на кръвната захар, в допълнение към хидратацията и прилагането на допълнителен бързодействащ инсулин (вж. таблица 1 в точка 4.4).

Не се препоръчва възобновяване на употребата на сотаглифлозин, освен ако причината за кетоацидозата не е установена и премахната (напр. неизправност на помпата, остро интеркурентно заболяване, прекомерно намаляване на инсулина).

Бъбречно увреждане

След започване на лечение със сотаглифлозин, могат да се появят отклонения в бъбречната функция (повишен серумен креатинин и намалена eGFR) (вж. точка 4.8). Пациентите с хиповолемия може да са по-чувствителни към тези промени.

Сотаглифлозин не трябва да се започва при пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ и трябва да се преустанови, ако $eGFR$ е постоянно под $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. точки 4.2. и 4.8).

Сотаглифлозин не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане, терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease, ESRD) или при пациенти на диализа, тъй като не е проучен при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, както следва:

- Преди започване на лечението със сотаглифлозин и периодично, поне веднъж годишно, след това (вж. точка 4.2).
- Преди започване на съпътстващо приложение на лекарствени продукти, които могат да намалят бъбречната функция, и периодично след това.
- По-често, най-малко 2 до 4 пъти годишно, проследяване на бъбречната функция се препоръчва при пациенти с $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Чернодробно увреждане

Има ограничен опит в клиничните изпитвания при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. Сотаглифлозин не се препоръчва при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане, тъй като експозицията на сотаглифлозин е повишена при тези пациенти (вж. точки 4.2. и 5.2).

Хипотония/дехидратация

Въз основа на механизма на действие на инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2), чрез увеличаване на екскрецията на глюкоза в урината (UGE) сотаглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да намали вътресъдовия обем и да понижи кръвното налягане (вж. точки 4.8 и 5.1). Сотаглифлозин може да предизвика интраваскуларно свиване на обема (вж. точка 4.8). След започване на лечението със сотаглифлозин може да настъпи симптоматична хипотония, особено при пациенти с бъбречно увреждане, в старческа възраст, при пациенти с ниско систолно артериално налягане и пациенти, които приемат диуретици. Преди започване на сотаглифлозин, трябва да се оцени намаляването на обема и да се коригира обемния статус, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипотония след започване на лечението.

В случай на състояния, които могат да доведат до загуба на течности (например стомашно-чревни заболявания), се препоръчва внимателно наблюдение на обемния статус (напр. физикален преглед, измерване на кръвното налягане, лабораторни изследвания, включително хематокрит) и електролитите при пациенти, получаващи сотаглифлозин. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението със сотаглифлозин, докато се коригира загубата на течности.

Генитални микотични инфекции

В съответствие с механизма на инхибиране на SGLT2, с увеличаване на екскрецията на глюкоза с урината, сотаглифлозин увеличава риска от генитални микотични инфекции, както се съобщава в клиничните изпитвания (вж. точка 4.8).

Пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи генитални микотични инфекции е вероятно да развият генитални микотични инфекции. Пациентите трябва да се наблюдават и лекуват, както е подходящо.

Инфекции на пикочните пътища

При лечение на пиелонефрит и уросепсис, трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението със сотаглифлозин.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст може да са изложени на повишен риск от дехидратация (вж. точка 4.2).

Ампутация на долен крайник

В продължаващи, дългосрочни, клинични изпитвания с друг SGLT2 инхибитор е наблюдавано повишаване на случаите на ампутация на долните крайници (основно на пръстите). Не е известно дали това представлява ефект присъщ на класа. Както при всички пациенти с диабет, важно е пациентите да се консултират относно рутинната превантивна грижа за краката.

Некротизиращ фасциит на перинеума (гангрена на Фурние)

Съобщени са постмаркетингови случаи на некротизиращ фасциит на перинеума (известен още като гангрена на Фурние), при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи други SGLT2

инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и антибиотично лечение.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат комбинация от симптоми на болка, чувствителност, еритема или подуване на гениталната област или перинеума, с повишена температура или отпадналост. Трябва да се знае, че урогенитална инфекция или абсцес на перинеума могат да предшестват некротизиращия фасциит. Ако се подозира гангрена на Фурние, сотаглифлозин трябва да се преустанови и да се започне незабавно лечение (включително антибиотици и хирургичен дебридман).

Лабораторен анализ на урината

Поради механизма на действие, пациентите, приемащи сотаглифлозин ще имат положителен тест за глюкоза в урината.

Влияние на лекарствения продукт върху резултатите от лабораторни изследвания

Взаимодействие с 1,5-анхидроглуцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол с 1,5-AG тест, тъй като измерванията на 1,5-AG са ненадежни за оценката на гликемичния контрол при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които потискат SGLT2. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху сотаглифлозин

Съпътстващото приложение на схема с многократно прилагане на рифампицин, индуктор на различни UGT и CYP метаболизиращи ензими, с единична доза 400 mg сотаглифлозин, води до намаляване на AUC_{0-inf} (60%) и C_{max} (40%) на сотаглифлозин. Това намаляване на експозицията на сотаглифлозин може да намали ефикасността. Ако ензимен индуктор (напр. рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир) трябва да се прилага едновременно със сотаглифлозин, трябва да се обмисли често наблюдение на нивото на глюкозата.

Проучвания за взаимодействията при здрави доброволци показват, че метформин, метопролол, мидазолам, розувастатин и перорални контрацептиви нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на сотаглифлозин.

Ефекти на сотаглифлозин върху други лекарствени продукти

Наблюдава се повишаване на AUC_{0-inf} и C_{max} на дигоксин (съответно 27% и 52%), когато се прилагат едновременно със сотаглифлозин 400 mg, поради инхибиране на P-gp от сотаглифлозин. Пациентите, които приемат сотаглифлозин със съпътстващо приложение на дигоксин, трябва да се наблюдават по подходящ начин.

Наблюдава се повишаване на общата експозиция и C_{max} на розувастатин с около 1,2- и 1,4-пъти съответно при съпътстващо приложение със сотаглифлозин и не се счита за клинично значимо. Въпреки това, механизмът, който стои зад ограниченото повишаване на експозицията не е напълно изяснен, тъй като сотаглифлозин и M19 (сотаглифлозин 3-О-глюкуронид) се характеризират като инхибитори на BCRP *in vitro*, а M19 също като инхибитор на OATP1B3 и OAT3. Розувастатин е известен OATP, BCRP и OAT3-субстрат. Не може да се изключи, че сотаглифлозин може да взаимодейства с други чувствителни OAT3, OATP- и / или BCRP-субстрати (например: фексофенадин, паклитаксел, бозентан, метотрексат, фуросемид, бензилпеницилин), което води до потенциално по-голямо увеличение на експозицията, от наблюдаваното при розувастатин. Трябва да бъде оценено дали е необходимо допълнително наблюдение на безопасността при употреба на тези субстрати.

Въз основа на in vitro данни, не може да се изключи индукция на CYP2C9, CYP2B6 и CYP1A2. Субстратите на тези ензими трябва да се мониторират за намаляване на ефикасността.

Проучвания за взаимодействия, проведени при здрави доброволци, показват, че сотаглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, метопролол, мидазолам и перорални контрацептиви.

Инсулин

Инсулинът може да повиши риска от хипогликемия. Може да е необходима по-ниска доза инсулин, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация със сотаглифлозин (вж. точка 4.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на сотаглифлозин при бременни жени. Проучванията при животни показват, че сотаглифлозин преминава през плацентата. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета и бременността (вж. точка 5.3). При постнатално проучване при плъхове, съответстващи на втори и трети триместър на бременността при хора, са наблюдавани фармакологично свързани обратими бъбречни промени (вж. точка 5.3). Поради това сотаглифлозин не се препоръчва по време на втория и третия триместър на бременността. Като предпазна мярка, когато се установи бременност, лечението със сотаглифлозин трябва да се преустанови.

Кърмене

Липсват данни при хора за екскрецията на сотаглифлозин в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на сотаглифлозин в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Сотаглифлозин не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания със сотаглифлозин за ефекта върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сотаглифлозин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, тъй като сотаглифлозин се използва в комбинация с инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са генитални микотични инфекции, диабетна кетоацидоза и диария.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са установени в сборната група от две 52-седмични, плацебо-контролирани клинични изпитвания, описани по-горе. Нежеланите реакции, изброени по-долу са класифицирани според честотата и системо-органния клас (SOC). Категориите честота са определени според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Честота на поява		
	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Генитални микотични инфекции при жени ^{*,a,†}	Генитални микотични инфекции при мъже ^{*,b,†} инфекции на пикочните пътища ^{*,†}	
Нарушения на метаболизма и храненето		Диабетна кетоацидоза ^{*,†}	
Съдови нарушения		Намаляване на обема ^{*,b,c}	
Стомашно-чревни нарушения		Диария, флатулентия	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Увеличено уриниране [†] , повишен креатинин в урината/намалена гломерулна филтрация [†]	
Изследвания		Повишени кетотела в кръвта, повишени серумни липиди ^d , повишен хематокрит ^e	

* Вижте точка 4.4

† Вижте подточките по-долу за допълнителна информация.

^a Групиране на нежелани събития, включващи, но не само вулвовагинална микотична инфекция, вагинална инфекция, вулвит, вулвовагинална кандидоза, генитална инфекция, генитална кандидоза, гъбична генитална инфекция, вулвовагинит, гъбична урогенитална инфекция.

^b Групиране на нежелани събития, включващи, но не само баланопостит, гъбични генитални инфекции, кандидозен баланит, епидидимит.

^c Групиране на нежелани събития, включващи дехидратация, хиповолемия, постурална замаяност, ортостатична хипотония, хипотония, синкоп и пресинкоп, когато са съобщени в контекста на намаляване на обема.

^d Групиране на нежелани събития, включващи увеличено отделяне на урина, полидипсия, чести позиви за уриниране, ноктурия, полакиурия и полиурия

^e Средна процентна промяна от изходното ниво за сотаглифлозин 200 mg и 400 mg спрямо плацебо е съответно HDL-C 3,3% и 4,2% спрямо 0,5%; LDL-C 5,0% и 6,1% спрямо 3,3%; триглицериди 5,7% и 5,4% спрямо 2,7%.

^f Процентът на пациентите, които отговарят на критерия хематокрит $>50\%$ е по-висок в групите на сотаглифлозин 200 mg и 400 mg (6,7% и 8,2%) в сравнение с групата на плацебо (2,7%)

Описание на избрани нежелани реакции

Диабетна кетоацидоза

В плацебо-контролираните клинични изпитвания със сотаглифлозин, пациентите са били посъветвани да следят кетоните в урината или кръвта в случай на подозирани симптоми на ДКА и да потърсят лекарска помощ, ако самостоятелното измерване на кетоните в кръвта е $> 0,6 \text{ mmol/l}$. В сборните 52-седмични данни, честотата на ДКА се увеличава в зависимост от дозата на сотаглифлозин (2,9% и 3,8% съответно за сотаглифлозин 200 mg и 400 mg), в сравнение с плацебо (0,2%). Коририганата за експозиция честота е 3,12; 4,19 и 0,21 пациенти на 100 пациентогодини за сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо. Петнадесет от 35 случая (43%) са имали ДКА със стойности на глюкозата в гликемичния диапазон от 8 до 14 mmol/l. В по-широка група, включваща всички пациенти със захарен диабет тип 1 в проучванията фаза 2 и фаза 3, коририганата по отношение експозиция честота е 3,07, 5,29 и 0,76 пациенти на 100 пациентогодини за сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо (вж. точка 4.4).

Намаляване на обема

Сотаглифлозин причинява осмотична диуреза, което може да доведе до втресъдово свиване на обема и нежелани реакции, свързани с намаляване на обема. Нежелани реакции, свързани с намаляване на обема (напр. хиповолемия, намаляване на кръвното налягане, намаляване на систолното артериално налягане, дехидратация, хипотония, ортостатична хипотония и синкоп) са наблюдавани при 2,7%, 1,1% и 1,0% от пациентите, лекувани със сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо. Сотаглифлозин може да повиши риска от хипотония при пациенти с риск от свиване на обема (вж. точка 4.4).

Генитални микотични инфекции

Честотата на генитални инфекции при жени (напр. вулвовагинална микотична инфекция, вагинална инфекция, вулвовагинална кандидоза и вулвит) е повишена в групата на сотаглифлозин 200 mg и 400 mg (съответно 15% и 17%), в сравнение с плацебо (4,7%). Повечето от събитията са били леки или умерени по тежест и не са съобщени сериозни случаи. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции е наблюдавано при 1,2%, 1,1% и 0,8% от пациентите, лекувани съответно със сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо.

Честотата на генитални инфекции при мъже (напр. баланопостит, гъбична генитална инфекция) е повишена в групата на сотаглифлозин 200 mg (3,0%), сотаглифлозин 400 mg (6,3%), в сравнение с плацебо (1,1%). Всички събития са били леки или умерени по тежест и не са наблюдавани сериозни случаи. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции е наблюдавано при 0%, 0,4% и 0,4% от пациентите, лекувани съответно със сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо.

Инфекции на пикочните пътища

Общата честота на съобщените инфекции на пикочните пътища е 7,1% и 5,5% за сотаглифлозин 200 mg и сотаглифлозин 400 mg, в сравнение с 6,1% за плацебо. Честотата на инфекции на пикочните пътища при жени е 12%, 7,0% и 11%, а честотата на инфекции на пикочните пътища при мъже е 2,3%, 4,0% и 1,8% съответно за сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо. Всички събития на инфекции на пикочните пътища са били леки или умерени по тежест, с изключение на един тежък случай (пациент от мъжки пол в групата на сотаглифлозин 400 mg). Два случая (2 случая на цистит) са били сериозни; и двата са настъпили при пациенти мъже в групата на сотаглифлозин 400 mg.

Повишен креатинин в кръвта/намалена гломерулна филтрация и събития, свързани с бъбреците

Сотаглифлозин е свързан с намаляване на средната eGFR на седмица 4 (-4,0% и -4,3% за сотаглифлозин 200 mg и 400 mg) спрямо плацебо (-1,3%), което обикновено е било обратимо при продължително лечение. Средното повишаване на серумния креатинин от изходното ниво до седмица 4 е 4,0%, 4,3% и 1,4% съответно за сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и

плацебо. На седмица 24 и 52, промяната от изходното ниво в креатинина е равна на или по-малка от 0,02 mg/dl за сотаглифлозин 200 mg и сотаглифлозин 400 mg.

Честотата на събитията, свързани с бъбреците е ниска и сходна в групите (1,5%, 1,5% и 1,3% за сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg и плацебо).

Таблица 3: Промени от изходното ниво в серумния креатинин и eGFR в сборната група от две 52-седмични плацебо-контролирани проучвания

		Плацебо (N=526)	Сотаглифлозин 200 mg (N=524)	Сотаглифлозин 400 mg (N=525)
Средни изходни стойности	N	526	524	525
	Креатинин (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Средна промяна от изходното ниво на седмица 4	N	511	502	505
	Креатинин (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Средна промяна от изходното ниво на седмица 24	N	481	479	477
	Креатинин (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Средна промяна от изходното ниво на седмица 52	N	374	392	380
	Креатинин (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При здрави доброволци са прилагани многократни дози от 800 mg веднъж дневно и тези дози се понасят добре.

В случай на предозиране, трябва да се започне подходящо поддържащо лечение, в съответствие с клиничното състояние на пациента.

Елиминирането на сотаглифлозин чрез хемодиализа не е проучвано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при диабет, инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2), АТС код: A10BK06.

Механизъм на действие

Сотаглифлозин е двоен инхибитор на натриево-глюкозния котранспортер тип 1 (SGLT1) и SGLT2. Локалното чревно инхибиране на SGLT1, основния транспортер на глюкозната абсорбция, забавя и намалява абсорбцията на глюкоза в проксималния отдел на червата, което води до намаляване и забавяне на постпрандиалната хипергликемия. SGLT2 е преобладаващият транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат обратно в циркулацията. Посредством инхибиране на SGLT2, сотаглифлозин намалява бъбречната

реабсорбция на филтрираната глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкоза, като по този начин увеличава екскрецията на глюкоза с урината.

Фармакодинамични ефекти

Екскреция на глюкоза с урината

В 12-седмично проучване за определяне на дозата, в съответствие с инхибирането на SGLT2, 24-часовата, плацебо-коригирана промяна спрямо изходното ниво на екскреция на глюкоза с урината (UGE) се увеличава с 57,7 грама ($p < 0,001$) и 70,5 грама ($p < 0,001$) при пациенти със захарен диабет тип 1, приемащи съответно 200 mg и 400 mg сотаглифлозин, което е в съответствие с инхибирането на SGLT2.

Намаляване на постпрандиалната глюкоза

В 12-седмично проучване за определяне на дозата, в съответствие с инхибирането на SGLT1, плацебо-коригираната промяна спрямо изходната стойност на 2-часовата постпрандиална глюкоза (PPG), измерена след стандартизирано смесено хранене, е намалена с 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) и 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) при пациенти, приемащи съответно 200 mg и 400 mg сотаглифлозин, което е в съответствие с инхибирането на SGLT1.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на сотаглифлозин при пациенти с диабет тип 1, които не са адекватно контролирани с настоящата инсулинова терапия, е оценена в три двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. В InTandem1 (проучване 1) и в InTandem2 (проучване 2), сотаглифлозин е използван като допълнение към оптимизирания инсулин, а в InTandem3 (проучване 3), сотаглифлозин е използван като допълнение към която и да е съществуваща схема на инсулин при пациенти, които не са постигнали целевата стойност на HbA1c.

Проучване 1 и проучване 2

На фона на оптимизиран инсулин, ефикасността и безопасността на сотаглифлозин 200 mg или 400 mg веднъж дневно в сравнение с инсулин самостоятелно са оценени в две двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (проучване 1 и 2), проведени при 1 575 пациенти с диабет тип 1 на лечение с инсулинова помпа или многократно ежедневно инжектиране. Всяко проучване е с продължителност 52 седмици, с първични и основни вторични крайни точки на 24-та седмица. Започвайки 6 седмици преди рандомизацията, инсулиновата доза е коригирана (оптимизирана), за да се постигнат следните гликемични цели на самостоятелно контролирана глюкоза в кръвта (self-monitored blood glucose, SMBG) на гладно/преди хранене 4,4-7,2 mmol/l и 2-часова/максимална постпрандиална SMBG глюкоза < 10 mmol/l.

След това, пациентите са поддържани на оптимизирана инсулинова терапия и рандомизирани да получават сотаглифлозин 200 mg, сотаглифлозин 400 mg или само инсулин. За първото хранене на ден 1, пациентите са инструктирани да намалят своята изчислена (или обичайна) въглехидратна болусна доза инсулин по време на хранене с 30%. Оптимизирането на инсулиновата терапия е продължило по време на проучването.

В проучване 1, общо 793 пациенти са включени в проучването. Средната възраст на пациентите е 46 години, 8,1% са били на възраст 65 години или повече. Средната продължителност на диабета е 24,4 години, 60% от пациентите са използвали инсулинова помпа, а 40% са използвали многократни ежедневни инжекции. 48% от участниците в проучването са мъже, 92% са от бялата раса, и 84% от рандомизираните пациенти са завършили проучването. Средната eGFR е 87 ml/min/1,73 m², а 5,7% от пациентите имат eGFR между 45 и 60 ml/min/1,73 m². Средният BMI е 30 kg/m², а 23% пациентите имат SBP ≥ 130 mmHg. При скрининга, HbA1c е 8,21%, 8,26% и 8,20% за инсулин, инсулин + сотаглифлозин 200 mg и инсулин + сотаглифлозин 400 mg.

В проучване 2, общо 782 пациенти са включени в проучването. Средната възраст на пациентите е 41 години, 4,2% са били на възраст 65 години или повече. Средната продължителност на диабета е 18 години, 26% от пациентите са използвали инсулинова помпа, а 74% са използвали многократни ежедневни инжекции. 52% от участниците в проучването са мъже, 96,2% са от бялата раса, и 87% от рандомизиранияте пациенти са завършили проучването. Средната eGFR е 92 ml/min/1,73 m², а 3,3% от пациентите имат eGFR между 45 и 60 ml/min/1,73 m². Средният BMI е 28 kg/m², а 32% пациентите имат SBP $\geq$ 130 mmHg. При скрининга, HbA1c е 8,42%, 8,35% и 8,38% за инсулин, инсулин + сотаглифлозин 200 mg и инсулин + сотаглифлозин 400 mg.

На седмица 24, лечението 200 mg или 400 mg сотаглифлозин осигурява статистически значимо намаляване на HbA1c (p-стойност <0,001), в сравнение с инсулин самостоятелно. Лечението със сотаглифлозин води също до намаляване на телесното тегло и плазмената глюкоза на гладно (ПГГ) в сравнение с инсулин самостоятелно (вж. таблица 4).

Основните резултати за инсулиновата доза и въпросника за удовлетворението от лечението на диабета, както и скалата за скрининг на дистреса при диабет са представени в таблица 4.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 4: Резултати при 24-седмично изпитване със сотаглифлозин при пациенти със захарен диабет тип 1, недостатъчно контролирани с инсулин (проучване 1 –проучване 2)

	Проучване 1			Проучване 2		
	Инсулин	Инсулин+ сотаглиф лозин 200 mg	Инсулин+ сотаглифло зин 400 mg	Инсулин	Инсулин+ сотаглифл озин 200 mg	Инсулин+ сотаглифлозин 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Изходна (след 6- седмична оптимизация на инсулина), средна	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
На седмица 24, средна	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Промяна от изходното ниво, LS средна	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Разлика спрямо инсулин самостоятел но, LS средна [95%CI]	N/A	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0% на седмица 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Телесно тегло (kg)						
Изходна, средна	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Промяна от изходното ниво, LS средна	0,78	1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Разлика спрямо инсулин самостоятел но, LS средна [95%CI]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Болусна доза инсулин (единици/дневно)						
Изходна, средна	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% Промяна от изходното ниво, LS средна	3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47
% Разлика спрямо инсулин самостоятел но, коригирана средна	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]

	Проучване 1			Проучване 2		
	Инсулин	Инсулин+ сотаглиф лозин 200 mg	Инсулин+ сотаглифл озин 400 mg	Инсулин	Инсулин+ сотаглифл озин 200 mg	Инсулин+ сотаглифл озин 400 mg
[95%CI]						
Въпросник за удовлетворението от лечението на диабета						
Изходна, средна	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Разлика спрямо плацебо, LS средна [95%CI]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/A	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Скала за скрининг на дистреса при диабет						
Изходен скор, средно	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Разлика спрямо плацебо, LS средна [95%CI]	N/A	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/A	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Базална инсулинова доза (единици/дневно)						
Изходна, средна	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% Промяна от изходното ниво, LS средна	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% Разлика спрямо инсулин самостоятел но, LS средна [95% CI]	N/A	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: всички рандомизирани и лекувани пациенти След-изходни LS средни стойности, LS средна разлика, 95% CLs, и p-стойности за всяко отделно проучване са получени от отчитане на липсващите данни *r <0,001 † r 0,12 ‡ p=0,034						

Не са открити разлики в намалението на HbA1c при подгрупите, включително възраст, пол, раса, географски район, изходен BMI, възраст при диагностициране, изходна стойност на HbA1c, eGFR, продължителност на заболяването и метод за доставяне на инсулин.

В комбинираните проучвания 1 и 2, честотата на 24-седмично завършване при пациентите е 89,5% при пациентите на инсулин самостоятелно и 91,4% и 90,7% при пациентите, получаващи съответно 200 mg и 400 mg сотаглифлозин. Честотата на 52-седмично завършване е съответно 84,2%, 86,6%, и 85,3%.

Ефикасност за 52-седмичния период

В края на 24-та седмица, намаляването на HbA1c е -0,36% и -0,38%, а на 52-та седмица е 0,23% и 0,32% съответно със сотаглифлозин 200 mg и 400 mg. Процентът на пациентите с A1c <7,0% на 24-та седмица е 19,0% за плацебо, 35,1% за сотаглифлозин 200 mg, 40,4% за сотаглифлозин 400 mg, а на 52-ра седмица е 18,3%, 28,6% и 31,6% съответно за плацебо, сотаглифлозин 200 mg и 400 mg.

В края на 52-седмица, намаляването на телесното тегло, средната дневна болусна доза инсулин, ППГ се запазват, в сравнение с инсулин самостоятелно.

Подизпитване CGM: 2-часова PPG и време в диапазона

278 пациенти от проучване 1 и проучване 2 са участвали в подизпитване със заслепено непрекъснато мониториране на глюкозата (CGM) (вж. таблица 5).

Таблица 5: Резултати от подизпитване CGM на седмица 24 (сборни данни, проучване 1 и проучване 2)

Характеристики	Инсулин	Инсулин + сотаглифлоз ин 200 mg	Инсулин + сотаглифлоз ин 400 mg
N	93	89	96
Процент време в диапазона 3,9-10,0 mmol/l			
Изходна (след 6-седмична оптимизация на инсулина), LS средна	52,30	52,19	50,66
Промяна от изходното ниво, LS средна	-1,26	4,09	10,45
Разлика спрямо инсулин самостоятелно, LS средна % (p-стойност)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
2-часова постпрандиална глюкоза след стандартизирана смесена храна, mmol/l			
Изходна (след 6-седмична оптимизация на инсулина), средна	12,76	11,75	11,64
Промяна от изходното ниво, LS средна	-0,44	-2,37	-2,71
Разлика спрямо инсулин самостоятелно, LS средна (p-стойност)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* 5,35% повече време в диапазона, съответстващо на 1,3 часа			
† 11,71% повече време в диапазона, съответстващо на 2,8 часа			

Проучване 3

InTandem 3 (проучване 3) е 24-седмично проучване, проведено на базата на съществуваща инсулинова схема при пациенти с диабет тип 1 с HbA1c $\geq 7,0\%$ до $\leq 11,0\%$ при скрининга, за оценка на ефикасността и безопасността на сотаглифлозин 400 mg веднъж дневно спрямо инсулин самостоятелно.

За първото хранене на ден 1 пациентите са инструктирани да намалят изчислената (или обичайна) въглехидратна болусна доза инсулин по време на хранене с 30%.

Средната възраст на пациентите е 43 години, 7,2% са на възраст 65 или повече години.

Средната продължителност на диабета е 20 години, 39% от пациентите са използвали инсулинова помпа, а 61% са използвали инсулинова терапия без помпа.

50% от участниците в проучването са мъже, 88% са от бялата раса, и 87% от рандомизираните пациенти са завършили проучването. Средната eGFR е 92 ml/min/1,73 m², а 5% от пациентите имат eGFR между 45 и 60 ml/min/1,73 m². Средният BMI е 28 kg/m², а 29% от пациентите имат SBP ≥ 130 mmHg.

На седмица 24, лечението с 400 mg сотаглифлозин преди първото хранене за деня е довело до статистически значимо повече пациенти, които са постигнали нетната полза по отношение на първичната крайна точка (процент пациенти с HbA1c $< 7,0\%$ на 24-та седмица и без епизод на тежка хипогликемия, и без епизод на ДКА от рандомизацията до 24-та седмица), в сравнение с инсулин самостоятелно (28,6% спрямо 15,2%) (p-стойност $< 0,001$) и осигурява статистически значимо средно намаление на HbA1c (p-стойност $< 0,001$).

Лечението със сотаглифлозин също води до намаляване на телесното тегло и болусната доза инсулин в сравнение с инсулин самостоятелно (вж. таблица 6). Лечението със сотаглифлозин също води до намаляване на телесното тегло и систолното артериално налягане (при пациенти с изходни стойности на SBP ≥ 130 mmHg), в сравнение с инсулин самостоятелно (вж. таблица 6). Основните резултати относно инсулиновата доза са представени в таблица 6.

Таблица 6: Резултати за ефикасност от 24-седмичното плацебо контролирано изпитване на сотаглифлозин като допълнение към инсулиновата терапия при пациенти, които не са постигнали целевата стойност на HbA1c (проучване 3):

Характеристики	Инсулин	Инсулин + сотаглифлозин 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Изходна, LS средна	8,21	8,26
Промяна от изходното ниво, средна	-0,33	-0,79
Разлика спрямо инсулин самостоятелно, LS средна [95% CI]	N/A	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% на седмица 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Телесно тегло (kg)		
Изходна, средна	81,55	82,40
Промяна от изходното ниво, LS средна	0,77	-2,21
Разлика спрямо инсулин самостоятелно, LS средна [95% CI]	N/A	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Болусен инсулин		
Изходна, средна в единици	28,72	27,34
% промяна от изходното ниво, LS средна	6,62	-5,71
% разлика спрямо инсулин самостоятелно, LS средна	N/A	-12,32†
Базален инсулин		
Изходна, средна в единици/дневно	29,63	29,54
% промяна от изходното ниво, LS средна	6,76	-3,11
% промяна спрямо инсулин самостоятелно, LS средна	N/A	-9,88†
Систолно артериално налягане при тези с изходно SBP ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Изходна, средна mmHg	139,9	140,5
Промяна от изходното ниво, LS средна	-5,7	-9,2
Разлика спрямо инсулин самостоятелно, коригирана средна [95% CI]	N/A	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Систолното артериално налягане е оценено на седмица 16		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Хипогликемия

Честотата на тежка хипогликемия и честотата на документирана хипогликемия (обща и нощна) са по-ниски при сотаглифлозин, в сравнение с инсулин самостоятелно в 52-седмичните проучвания, както е показано в таблица 7.

Таблица 7: Честота на тежка хипогликемия и честота на документираните (обща и нощна) хипогликемични събития в сборната група от две 52-седмични, плацебо контролирани клинични изпитвания

	Инсулин (N=526)	Инсулин+ сотаглифлозин 200 mg (N=524)	Инсулин+ сотаглифлозин 400 mg (N=525)
Честота на тежка хипогликемия (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Намаляване на риска от тежка хипогликемия, в сравнение с инсулин самостоятелно (%)	-	24 ^a	41 ^b
Честота на документирана хипогликемия [†] (събития на пациентогодина) при праг от ≤3,1 или ≤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
Намаляване на риска от документирана хипогликемия, в сравнение с инсулин самостоятелно при праг от ≤3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Честота на нощна [‡] документирана хипогликемия [†] (събития на пациентогодина) при праг от ≤3,1 или ≤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
[*] Определя се като събитие, съответстващо на хипогликемия, при което пациентът се нуждае от помощ от друго лице, за да се възстанови, загуби съзнание или получи припадък (независимо от това дали е получена биохимична документация за ниска стойност на глюкозата). Всички тежки хипогликемии, които са получени, са оценени положително. [†] Определя се като документирана стойност на SMBG или лабораторна стойност на глюкозата в кръвта под или равна на праг от 3,1 или 3,9 mmol/l. [‡] Определено като събитие, което е настъпило между 00:00 и 05:59 часа. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01			

В проучване 3 на 24-та седмица, честотата на тежка хипогликемия е 2,4% и 3,0% съответно при плацебо и сотаглифлозин 400 mg, а намаляването на честотата на хипогликемичните събития на 24-та седмица (глюкоза в кръвта ≤3,1 mmol/l) при сотаглифлозин 400 mg е 22% (p<0,001) в сравнение с инсулин самостоятелно.

Пациенти с бъбречно увреждане

В 3-те рандомизирани клинични проучвания фаза 3 при пациенти с диабет тип 1, пациентите с eGFR <45 ml/min/1,73 m² са били изключени, 79 пациенти, изложени на сотаглифлозин, са имали GFR <60 ml/min/1,73 m², а 841 пациенти са имали eGFR ≥ 60 до ≤ 90 ml/min/1,73 m². Намалението на HbA1c, наблюдавано при пациенти с eGFR ≥60 до <90 ml/min/1,73 m², е сравнимо с намалението на HbA1c, наблюдавано при пациенти с eGFR ≥90 ml/min/1,73 m². При пациенти с eGFR <60 ml/min/1,73 m² се наблюдава числено намаляване на HbA1c. Не са наблюдавани общи различия по отношение на безопасността при лечението със сотаглифлозин в сравнение с инсулин самостоятелно при пациенти с eGFR между 45 и 60 ml/min/1,73 m².

Плазмена глюкоза на гладно

В предварително определен сборен анализ на проучване 1 и проучване 2, лечението със сотаглифлозин като допълнение към инсулин води до LS средна промяна спрямо изходните

стойности на ПГТ -0,56 mmol/l при сотаглифлозин 200 mg и -0,87 mmol/l при сотаглифлозин 400 mg, в сравнение с инсулин самостоятелно (0,32 mmol/l) на 24-та седмица.

В проучване 3 е наблюдавано значително намаляване на ПГТ от 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) при сотаглифлозин 400 mg на 24-та седмица в сравнение с инсулин самостоятелно.

Кръвно налягане

В предварително определен сборен анализ на проучване 1 и проучване 2, лечението със сотаглифлозин като допълнение към инсулин води до намаляване на SBP (-0,6 mmHg при плацебо, -2,6 mmHg при сотаглифлозин 200 mg и -4,1 mmHg при сотаглифлозин 400 mg) на 12-та седмица. Сборният анализ на промяната в SBP при пациенти с изходна стойност на SBP ≥ 130 mmHg показва по-голямо намаление на SBP на 12-та седмица (-5,4 mmHg при плацебо, -9,0 mmHg при сотаглифлозин 200 mg и -10,7 mmHg при сотаглифлозин 400 mg).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Zynquista в една или повече подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 1 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на сотаглифлозин е характеризирана при здрави доброволци и пациенти с диабет. Не са наблюдавани клинично значими разлики между двете популации.

Абсорбция

Медианата на T_{max} варира от 1,25 до 3 часа в границите на еднократен интервал от 400 до 2 000 mg. След приложение на многократни дози (доза 400 и 800 mg), медианните стойности на T_{max} варират от 2,5 до 4 часа.

Фракцията от лекарството, абсорбирана след приложение на единична доза [^{14}C]-сотаглифлозин се оценява на 71% въз основа на установения процент от дозата радиоактивност в урината и метаболитите на сотаглифлозин във фекалиите.

Когато сотаглифлозин таблетки са приложени с висококалорична закуска, плазмената експозиция на сотаглифлозин, измерена чрез C_{max} и AUC_{0-inf} е съответно около 2,5 и 1,5-пъти по-висока, в сравнение със състоянието на гладно.

Разпределение

Сотаглифлозин и неговият главен метаболит при хора 3-О-глюкуронид (M19), показват висока степен на свързване с човешките плазмени протеини *in vitro* (несвързана фракция около 2%), което не е зависимо от концентрацията на сотаглифлозин и M19. В клиничните проучвания се потвърждава високото свързване с плазмените протеини, което не се повлиява от намалената бъбречна или чернодробна функция.

Установено е, че привидният обем на разпределение на сотаглифлозин след приложение на единична перорална доза 400 mg [^{14}C]-сотаглифлозин е много висок, със средна стойност 9392 l.

Биотрансформация

При здрави доброволци след приложение на единична доза 400 mg [^{14}C]-сотаглифлозин, сотаглифлозин се метаболизира екстензивно, предимно до M19, който представлява 94% от радиоактивността в плазмата.

Основният път на метаболизиране на сотаглифлозин при хора е глюкурониране от уридин 5'-дифосфат глюкуронилтрансферазите, предимно от UGT1A9, и в по-малка степен от UGT1A1 и UGT2B7, както и окисление от CYP3A4.

Когато сотаглифлозин се инкубира с UGT1A9, M19 е основният наблюдаван конюгат. Не са идентифицирани ацилглюкурониди на сотаглифлозин.

В проучванията *in vitro*, сотаглифлозин не инхибира CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, или 3A4, нито индуцира CYP 1A2, 2B6, или 3A4.

Сотаглифлозин и M19 нямат значителен потенциал да инхибират OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 и OATP1B3.

M19 е индуктор и инхибитор на CYP3A4 и инхибитор на CYP2D6.

Установено е *in vitro*, че сотаглифлозин притежава инхибиторен ефект върху P-gp и протеина за резистентност към рак на гърдата (BCRP). M19 показва инхибиторни ефекти *in-vitro* срещу OATP1B1/B3 и MRP2.

Елиминиране/екскреция

След приложение на единична доза от 400 mg [¹⁴C]-сотаглифлозин, 57% и 37% от радиоактивността се екскретират съответно с урината и фекалиите. Тези резултати показват, че основният път на елиминиране на свързания с лекарството материал е бъбречният. Преобладаващият метаболит, открит в урината, е M19, който представлява средно 33% от приложената радиоактивна доза. Непромененият [¹⁴C]-сотаглифлозин е преобладаващият радиоактивен пик, открит в проби от фекалии, представляващ средно 23% от общата приложена радиоактивна доза. При здрави доброволци, средният общ телесен клирънс (CL/F) на сотаглифлозин варира от 261 до 374 l/hr. CL/F, изчислен с помощта на популяционен фармакокинетичен анализ, който най-често оценява пациенти със ЗДТ1, е 239 l/hr. Средният терминален T_{1/2} варира от 21 до 35 часа за сотаглифлозин и от 19 до 26 часа за M19.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на сотаглифлозин е пропорционална на дозата в терапевтичния дозов диапазон от 200 mg до 400 mg веднъж дневно.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Експозицията на сотаглифлозин е оценена в специално проучване при пациенти с леко (креатининов клирънс [CL_{cr}]: 60 до под 90 ml/min) и умерено (CL_{cr}: 30 до под 60 ml/min) бъбречно увреждане и с нормална бъбречна функция. При пациенти с бъбречно увреждане, експозицията на сотаглифлозин след единична доза 400 mg е приблизително 1,7-пъти по-висока при пациенти с леко и до 2,7 пъти по-висока при пациенти с умерено бъбречно увреждане, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция.

Клирънсът на сотаглифлозин намалява с намаляване на бъбречната функция. С помощта на популяционен фармакокинетичен модел, интегриращ данни от пациенти с увредена бъбречна функция и здрави доброволци е изчислено, че при пациенти с ХБН II степен (eGFR ≥60 и <90 ml/min/1,73 m²) и ХБН IIIa степен (eGFR ≥45 и <60 ml/min/1,73 m²) експозициите на сотаглифлозин са 1,5 пъти по-високи, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция. При пациенти с ХБН IIIb степен (eGFR ≥30 и <45 ml/min/1,73 m²) и ХБН IV степен (eGFR ≥15 и <30 ml/min/1,73 m²), експозициите на сотаглифлозин са 1,95 и 2,25 пъти по-високи, в сравнение с лица с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

В проучване при пациенти с намалена чернодробна функция, AUC на сотаглифлозин не се увеличава при пациенти с леко (Child Pugh A) чернодробно увреждане, но се повишава ~3-кратно при пациенти с умерено (Child Pugh B) и ~6-кратно при пациенти с тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на сотаглифлозин.

Телесно тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ е установено, че експозицията на сотаглифлозин намалява с увеличаване на телесното тегло. Следователно, пациентите с ниско телесно тегло до известна степен може да имат повишена експозиция, а пациентите с високо тегло – намалена експозиция. Разликите в експозицията обаче не се считат за клинично значими и следователно не се налага корекция на дозата въз основа на телесното тегло.

Пол и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на сотаглифлозин.

Педиатрични пациенти

Липсват данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучване за канцерогенност при плъхове е наблюдавано статистически значимо увеличение на тиреоидния фоликуларен клетъчен карцином при мъжки индивиди при 75 mg/kg/ден, прикл. 14 пъти максималната препоръчителна доза при хора, най-високата оценявана доза. В проучване с многократно прилагане, оценяващо потенциалните механизми, отговорни за повишената честота на тиреоиден карцином, наблюдавана в проучването за канцерогенност при плъхове, е направено заключението, че увеличението се дължи на свързано със сотаглифлозин повишаване на тиреоидстимулиращия хормон (TSH). При плъховете, TSH се счита за първичен канцероген, а сотаглифлозин функционира като вторичен канцероген. Тези промени не се считат за значими при хора, тъй като TSH не е канцерогенен при хора.

Сотаглифлозин не е мутагенен, или кластогенен.

В проучване на фертилитета при плъхове, сотаглифлозин не показва ефект върху репродуктивната способност, фертилитета и ембрио/феталната жизнеспособност.

В токсикологично проучване при млади плъхове са наблюдавани бъбречни промени, когато сотаглифлозин е приложен през периода на бъбречно развитие, съответстващ на края на втория и третия триместър на бременността при хора. Експозицията е приблизително 5 пъти (мъжки индивиди) и 11 пъти (женски индивиди) над клиничната експозиция при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD) и причинява обратима дилатация на бъбречните тубули.

В проучване на ембриофеталното развитие при плъхове и зайци, сотаглифлозин е прилаган перорално в дози до 350 mg/kg при плъхове и 200 mg/kg при зайци. В проучването при плъхове е наблюдавана смърт на ембриона, ефекти върху растежа на фетуса, заедно със сърдечно-съдови и скелетни малформации при експозиция, многократно 158-пъти над експозицията при хора при 400 mg/дневно. Нежеланите ефекти върху ембриофеталното развитие при 350 mg/kg дневно са свързани с майчина токсичност (загуба на телесно тегло/намалено наддаване на тегло и намалена консумация на храна по време на 6 до 8 гестационни дни (GD)). Експозицията при плъхове при нивото, при което не се наблюдава нежелан ефект е 40 пъти над експозицията при MRHD. Не е наблюдавана токсичност за развитието при дози до 200 mg/kg/дневно при зайци, което е до 9 пъти над експозицията при хора при MRHD.

В проучване на пре-/постнаталното развитие, не са наблюдавани свързани със сотаглифлозин нежелани ефекти при бременни и лактиращи женски индивиди и развитие на потомството при плъхове.

В проучване, оценяващо потенциалните ефекти на сотаглифлозин върху развитието на млади плъхове, не е наблюдавана токсичност, свързана със сотаглифлозин след прилагане на перорални дози приблизително 18 и 31 пъти по-големи от MRHD (400 mg/дневно), съответно за мъжки и женски индивиди.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460i)
Кроскармелоза натрий
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Талк

Филмово покритие

Поли(винил алкохол)
Макрогол
Титаниев диоксид (E171)
Талк
Индиго кармин алуминиев лак (E132).

Печатно мастило

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/алуминий непрозрачни блистери.
Опаковки от 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 филмирани таблетки, и груповая опаковка от 200 филмирани таблетки (2 опаковки по 100 филмирани таблетки).
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zynquista 200 mg филмирани таблетки:

EU/1/19/1363/001 10 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/002 20 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/003 30 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/004 60 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/005 90 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/006 100 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/007 180 филмирани таблетки

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) филмирани таблетки (групова опаковка)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 април 2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение 1: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на пазара на Zynquista (сотаглифлозин), като допълнение към инсулиновата терапия за подобряване на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 1 с индекс на телесна маса (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, които не са успели да достигнат адекватен гликемичен контрол, въпреки оптималната инсулинова терапия, във всяка държава-членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали за сотаглифлозин, включително средства за комуникация, начини на разпространение, както и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Обучителните материали имат за цел да предоставят указания как да се овладява риска от

диабетна кетоацидоза (ДКА) при пациенти с диабет тип 1.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където сотаглифлозин се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациентите/лицата, полагащи грижи за тях, които се очаква да предписват, отпускат или използват продукта, имат достъп до:

- Ръководство за медицинските специалисти, включително контролен списък за предписващите лица
- Ръководство за пациента/обгрижващото лице
- Сигнална карта на пациента

Ръководството за медицинските специалисти, включително контролния списък за предписващите лица, трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Сотаглифлозин не е заместител на инсулина (и не променя инсулиновата чувствителност).
- Рискът от ДКА се повишава при лечение със сотаглифлозин.
- При лечение със сотаглифлозин, нивата на глюкозата не отразяват адекватно инсулиновите нужди и ДКА може да настъпи при пациенти, лекувани със сотаглифлозин даже ако нивата на кръвната захар са под 14 mmol/l (250 mg/dl). Следователно, мониторирането на глюкозата трябва да се допълни с мониториране на кетоните.
- Пациентите с еугликемична ДКА може да имат нужда от глюкоза в допълнение към стандартното лечение на ДКА и сотаглифлозин трябва да се преустанови, ако се развие ДКА.
- Ръководство за лекаря за оценка дали пациентът е подходящ за предписване на сотаглифлозин, напр. критерии за подбор на пациентите, включително придържане към инсулиновото лечение и праг на инсулина, бета-хидроксibuтират (ВНВ) на пациента $< 0,6 \text{ mmol/l}$ или кетони в урината $< 1+$, $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$, липса на рискови фактори за ДКА.
- Ръководство за лекаря за оценка дали пациентът е подготвен и ангажиран да извършва самостоятелно тестване за кетони преди и по време на лечението.
- Обобщение на препоръките за пациента, особено по отношение на измерването на кетоните в кръвта и поведението в дните на боледуване.
- За използващите помпа: ограничение на предписването на сотаглифлозин за пациенти, които имат опит с използването на помпа, стратегии за отстраняване на най-честите проблеми в случай на отказ на помпата и прекъсване на подаването на инсулин чрез помпата.
- Консултиране на пациента и оценка на неговата готовност за спазване на мониторирането на кетоните, докато се установи изходното ниво на кетони 1 до 2 седмици преди започване на лечението и уверение, че пациентът
 - е получил обучение относно изследването на кетоните и интерпретиране/действие според резултатите от теста.
 - желае/е в състояние да извърши изследване за кетони, както е предписано.
 - е адекватно информиран за поведението в дните на боледуване.
- Уверение, че пациентът е на оптимална инсулинова терапия преди започване на лечението със сотаглифлозин.
- Лечението със сотаглифлозин трябва да се преустанови временно преди хирургични процедури, или в случай на хоспитализация за остри сериозни заболявания.
- Ако добавянето на сотаглифлозин води до значимо намаление на инсулиновите нужди, трябва да се обмисли преустановяване на сотаглифлозин, за да се избегне високия риск от ДКА.

Ръководството за пациента/обгрижващото лице трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Сотаглифлозин не е заместител на инсулина.
- ДКА може да настъпи при пациенти, лекувани със сотаглифлозин даже ако нивата на кръвната захар са под 14 mmol/l (250 mg/dl), тоест обяснение на понятието еугликемична ДКА.
- Признаци/симптоми на ДКА – ако не се лекува адекватно, ДКА може да бъде тежка или фатална.

- Как да се измерват кетоните, как да се интерпретират резултатите и какво да се направи в случай на хиперкетонемия/ДКА (да се свържат с медицинския специалист незабавно, ако $\text{BHB} > 0,6 \text{ mmol/l}$ със симптоми, или $\text{BHB} > 1,5 \text{ mmol/l}$ със или без симптоми).
- Намаляването на дозата на инсулина по време на лечението трябва да се извършва само, ако е необходимо да се предотврати хипогликемия и трябва да се прави с повишено внимание, за да се избегне кетоза и ДКА.
- Да не се започва ограничение на калориен или въглехидратен прием по време на лечение със сотаглифлозин.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Сигналната карта на пациента трябва да се представя на всеки медицински специалист при консултация.
- ДКА може да настъпи при пациенти, лекувани със сотаглифлозин даже ако нивата на кръвната захар са под 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Признаци/симптоми на ДКА.
- Ако пациентите с еугликемична ДКА трябва да получат глюкоза, инсулин или течности за ДКА, сотаглифлозин трябва да се преустанови.
- Сотаглифлозин трябва да се преустанови временно преди хирургични процедури, или в случай на хоспитализация за остри сериозни заболявания.
- Данни за контакт на 'лекаря, предписващ' сотаглифлозин и 'Име на пациента'.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се оцени честотата на ДКА при пациенти със ЗДТ1, лекувани със сотаглифлозин и направи оценка на ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум, прилагани в Европа, ПРУ трябва да проведе и подаде резултатите от наблюдателно кохортно проучване, използващо съществуващи източници на данни в европейските страни, където сотаглифлозин ще бъде пуснат на пазара за ЗДТ1.	31/12/2024

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА с Blue Box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynquista 200 mg филмирани таблетки
сотаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg сотаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

['да бъде включен код за бърз достъп' + <www.qr-zynquista.sanofi.eu>]

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Zynquista

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ГРУПОВА ОПАКОВКА (с Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynquista 200 mg филмирани таблетки
сотаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg сотаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 200 (2 опаковки по 100) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1363/008 (200 mg филмирани таблетки (2 опаковки по 100))

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zynquista

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА (без Blue Box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynquista 200 mg филмирани таблетки
сотаглифлозин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg сотаглифлозин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

100 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1363/008 (200 mg - 2 опаковки по 100 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zynquista

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynquista 200 mg таблетки
сотаглифлозин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Guidehouse Germany GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Сигнална карта на пациента

Сигнална карта на пациента

Тази карта съдържа важна информация относно безопасността за диабетната кетоацидоза (ДКА)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Вие можете да помогнете като съобщавате всяка нежелана реакция, която получите: [Да се посочи за всяка страна (включително телефонен номер)]

Информация за пациента:

Моля носете тази карта по всяко време с Вас и я показвайте на всеки медицински специалист (МС), с който се консултирате, за да бъде информиран, че сте на лечение с ZYNQUISTA.

Моля, консултирайте се с Ръководството за пациента/обгрижващото лице за повече информация, която да бъде обсъдена с Вашия лекар относно приемане на Zynquista и риска от ДКА. За пълна информация, прочетете листовката на Zynquista и указанията за приложение.

Информация за медицинските специалисти:

Този пациент използва ZYNQUISTA за лечение на захарен диабет тип 1 (ЗДТ1). Това лечение е показано като допълнение към инсулиновата терапия за подобряване на гликемичния контрол при възрастни със ЗДТ1 с $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, които не са успели да достигнат адекватен гликемичен контрол въпреки оптималната инсулинова терапия.

- ZYNQUISTA повишава риска от ДКА. ДКА може да настъпи при пациенти, лекувани с Zynquista даже ако нивата на кръвната захар са под 14 mmol/l (250 mg/dl). Това атипично протичане на ДКА може да отложи поставянето на диагнозата и лечението.
- При пациенти, приемащи ZYNQUISTA, глюкозата не е надежден маркер за ДКА и трябва да се допълни с мониториране на кетоните.
- Признаците и симптомите на ДКА включват:
 - гадене, повръщане, или коремна болка
 - анорексия
 - прекомерна жажда
 - необичайна умора или сънливост
 - затруднено дишане
 - обърканост
- Преустановете Zynquista незабавно, ако нивото на ВНВ на пациента е $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (1+ кетони в урината) със симптоми, или ако ВНВ $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (2+ кетони в урината) със или без симптоми.
- Пациенти с еугликемична ДКА трябва да получат глюкоза, инсулин и течности за ДКА, трябва да се спре сотаглифлозин.
- ZYNQUISTA трябва временно да се преустанови преди хирургични процедури или хоспитализация за остри сериозни заболявания.

Име на пациента:-----

Дата на първо предписване на ZYNQUISTA:-----

Име на центъра:-----

Име на лекуващия медицински специалист (МС):-----

Телефон за контакт на лекуващия медицински специалист (МС):-----

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zynquista 200 mg филмирани таблетки сотаглифлозин (sotagliflozin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zynquista и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zynquista
3. Как да приемате Zynquista
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zynquista
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zynquista и за какво се използва

Zynquista съдържа активното вещество сотаглифлозин, лекарство, което понижава нивата на глюкоза в кръвта (кръвна захар). Сотаглифлозин действа чрез забавяне и намаляване на абсорбцията на глюкоза от храната и чрез увеличаване на количеството глюкоза, което се отделя в урината. Заедно тези действия спомагат за намаляване на повишеното количество глюкоза в кръвта, което се наблюдава при пациенти с диабет.

Zynquista се използва като допълнение към инсулиновото лечение при възрастни с диабет тип 1 с индекс на телесна маса (ИТМ) по-голям или равен на 27. ИТМ е мярка за Вашето тегло по отношение на Вашия ръст. Диабет тип 1 е заболяване, при което имунната система на тялото унищожава инсулин-произвеждащите клетки в панкреаса и тялото произвежда малко или никакъв инсулин, хормонът, който нормално контролира нивото на кръвната Ви захар.

Важно е да продължите с диетата си, физическите упражнения и инсулиновото лечение, както е съгласувано с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zynquista

Не приемайте Zynquista:

- ако сте алергични към сотаглифлозин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Диабетна кетоацидоза (ДКА) е потенциално животозастрашаващ проблем, който може да получите при диабет, поради повишените нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта, наблюдавани при изследвания. Ако развиете симптоми, свържете се незабавно с Вашия лекар или отидете в най-близката болница.

Рискът от развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, злоупотреба с лекарства, дехидратация, внезапно намаляване на дозата на инсулина или по-висока нужда от инсулин поради голяма операция, сериозно заболяване или инфекция. Вижте също точка 4.

В допълнение към тази листовка, в опаковката е включена сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, която Ви е необходима преди и по време на лечението със Zynquista. Вашият лекар ще насрочи специално обучение, за да обсъди риска от ДКА, как да разпознавате рисковите фактори за ДКА, признаците или симптомите, как и кога да следите нивата на кетони и какви действия да предприемете, когато нивата на кетоните са повишени.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Zynquista и по време на лечението:

- ако имате следните симптоми, които могат да бъдат признак за сериозно състояние, диабетна кетоацидоза (**вижте също точка 4**):
 - гадене, повръщане или коремна болка
 - прекомерна жажда
 - постоянно чувство на умора
 - високи нива на кетони в урината или бета-хидроксibuтират (BHB) в кръвните изследвания
 - затруднено дишане/учестено, дълбоко дишане
 - дъх с плодов аромат
 - трудност при съсредоточаване или объркваност
 - бърза загуба на тегло
- ако имате остро заболяване или операция
- ако нямате достъп до материали за изследване на кетони или нямате пряк достъп до лекар, ако кетоните в кръвта или урината са повишени
- ако използвате ниска доза инсулин
- ако сте на диета с ограничен прием на калории или въглехидрати, или кетогенна диета
- ако сте имали скорошна или повтаряща се анамнеза за диабетна кетоацидоза (напр. 1 епизод през последните 3 месеца или повече от 1 епизод през последните 6 месеца)
- ако имате бъбречни проблеми
- ако имате проблеми с черния дроб
- ако имате инфекция на бъбреците или пикочните пътища. Вашият лекар може да Ви помоли да спрете приема на Zynquista, докато не се възстановите
- ако имате анамнеза за хронични или рецидивиращи гъбични инфекции на гениталиите (милечница)
- ако имате риск от дехидратация (например, ако приемате лекарства, които увеличават производството на урина [диуретици] или понижават кръвното налягане, или ако сте на възраст над 65 години). Попитайте за начините за предотвратяване на дехидратация.
- ако развиете комбинация от симптоми на болка, чувствителност, зачервяване или подуване на гениталиите или областта между гениталиите и ануса с висока температура или чувство на неразположение. Тези симптоми могат да бъдат признак на рядка, но сериозна или дори животозастрашаваща инфекция, наречена некротизиращ фасцит на перинеума или гангрена на Фурние, която разрушава тъканта под кожата. Гангрена на Фурние трябва да се лекува незабавно.

Грижа за краката

За всички пациенти с диабет е важно редовно да преглеждате стъпалата си и да спазвате съветите за лечение на краката, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра.

Глюкоза в урината

Поради начина на действие на Zynquista, урината Ви ще бъде положителна за захар, докато сте на това лекарство.

Деца и юноши

Zynquista не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст, тъй като не е проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Zynquista

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- дигоксин или дигитоксин (лекарства, използвани за сърдечни проблеми). Може да се наложи да се провери нивото на дигоксин или дигитоксин в кръвта, ако приемате тези лекарства със Zynquista.
- фенитоин или фенобарбитал (лекарства за епилепсия, използвани за контрол на припадъците)
- ритонавир (лекарство, използвано за лечение на ХИВ инфекция)
- рифампицин (антибиотик, използван за лечение на туберкулоза и някои други инфекции).

Тъй като сотаглифлозин се приема заедно с инсулин, по време на лечението може да се появи хипогликемия.

Вашият лекар може да намали дозата на инсулина.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин за контролиране на кръвната Ви захар докато сте бременна. Zynquista не трябва да се използва през последните шест месеца от бременността.

Говорете с Вашия лекар преди да приемете това лекарство, ако искате да кърмите или ако кърмите. Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Zynquista да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Въпреки това, Zynquista се приема с инсулин, който може да доведе до понижаване на нивата на кръвната Ви захар (хипогликемия), което води до симптоми като треперене, изпотяване и промени в зрението, и това може да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, ако се чувствате замаяни по време на лечението за диабет.

3. Как да приемате Zynquista

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате

Препоръчителната доза Zynquista е една таблетка от 200 mg веднъж дневно преди първото хранене за деня. Вашият лекар ще реши дали да увеличи дозата Ви до 400 mg веднъж дневно. Вашият лекар ще Ви предпише подходящата за Вас доза. Не променяйте дозата, освен ако Вашият лекар не Ви е казал.

Прием на лекарството

- Zynquista трябва да се приема веднъж дневно през устата.

- Таблетката трябва да се приема преди първото хранене за деня
- Спазвайте указанията на Вашия лекар за дозата на инсулина, докато приемате Zynquista.

Вашият лекар ще предпише Zynquista заедно с инсулиновото лечение, за да намали количеството захар в кръвта. Спазвайте указанията на Вашия лекар относно приемането на тези други лекарства, за да постигнете най-добри резултати за Вашето здраве.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zynquista

Ако сте приели повече таблетки Zynquista, отколкото трябва, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Zynquista

Ако пропуснете доза, тя трябва да се приеме веднага щом си спомните за пропуснатата доза. Не вземайте двойна доза Zynquista, за да компенсирате пропуснатата доза

Ако сте спрели приема на Zynquista

Не спирайте приема на Zynquista преди първо да се консултирате с Вашия лекар. Нивата на кръвната Ви захар може да се повишат, когато спрете приема на Zynquista.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно се свържете с лекар или с най-близката болница, ако имате някои от следните нежелани реакции:

Диабетна кетоацидоза (ДКА), наблюдавана често (може да засегне до 1 на 100 души)

Това са признаците и симптомите на диабетната кетоацидоза (вижте също точка 2

„Предупреждения и предпазни мерки“):

- гадене, повръщане или коремна болка
- прекомерна жажда
- постоянно чувство на умора
- високи нива на кетони в урината или бета-хидроксibuтират (BHB) в кръвните изследвания
- затруднено дишане/учестено, дълбоко дишане
- дъх с плодов аромат
- трудност при съсредоточаване или обърканост
- бърза загуба на тегло

Докато се лекувате със Zynquista, рискът от ДКА се увеличава и може да настъпи при ниско, нормално или високо ниво на кръвната захар. Проверявайте редовно нивата на кетоните през първите две седмици след започването на Zynquista. Ако имате някой от тези симптоми или ако сте в ситуация, която може да повиши риска от ДКА, трябва да проверите кетоните в кръвта или в урината. Ако използвате инсулинова помпа, следете нивата на кетоните си три до четири часа след смяна на материалите на помпата.

В случай на потенциална ДКА или повишени нива на кетоните, свържете се незабавно с Вашия лекар или веднага отидете в най-близката болница. Лекарят може да реши временно да спре лечението със Zynquista.

По време на специална сесия, която Вашият лекар може да планира, обсъдете как да се овладяват повишените нива на кетони, за да се предотврати ДКА (вж. точка 2).

Уверете се, че носите винаги с Вас сигналната карта на пациента, която Ви е дадена от Вашия лекар и е включена също и в опаковката на продукта. Показвайте я на всички лекари,

медицински сестри или фармацевти, когато имате нужда от лечение. Можете също така да получите сигнална карта на пациента, като сканирате кода за бърз достъп, или като посетите уебсайта по-долу:

[“Да бъде включен код за бърз достъп“ www.qr-zynquista.sanofi.eu]

Други нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гъбична инфекция (млечница) на влагалището (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичайно течение или миризма)

Чести (могат да засегнат повече от 1 на 100 души)

- диария
- повишени нива на кетоните в кръвта
- гъбична инфекция (млечница) на пениса (признаците може да включват дразнене, сърбеж, необичаен секрет или миризма)
- отделяне на повече урина от обичайното или чести позиви за уриниране
- инфекции на пикочните пътища, признаците включват усещане за парене при уриниране, мътна урина, болка в таза или болка в средата на гърба (когато бъбреците са инфектирани)
- дехидратация (загуба на твърде много вода от тялото, симптомите включват сухота в устата, чувство на замаяност или слабост, особено при изпращане, припадък)
- образуване на газове
- кръвните изследвания могат да покажат увеличение на количеството на лошия холестерол (наречен LDL – вид мазнина в кръвта)
- кръвните изследвания могат да покажат увеличение на количеството на червените кръвни клетки в кръвта (наречено хематокрит)
- кръвните изследвания могат да покажат увеличение, свързано с бъбречната функция (например „креатинин“).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zynquista

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на фалшифициране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zynquista

- Активното вещество е сотаглифлозин.
Всяка таблетка съдържа 200 mg сотаглифлозин.
- Другите съставки са:
 - ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460i), кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид; магнезиев стеарат; талк.
 - филмово покритие: поли (винилов алкохол); макрогол; титаниев диоксид (E 171); талк; индиго кармин алуминиев лак (E132).
 - Печатарско мастило: шеллак; черен железен оксид (E172); пропиленгликол.

Как изглежда Zynquista и какво съдържа опаковката

Zynquista 200 mg филмирани таблетки (таблетки) са овални, сини, с “2456” от едната страна, отпечатано с черно мастило (дължина на таблетката: 14,2 mm, ширина на таблетката: 8,7 mm). Zynquista се предлага в PVC/PCTFE/алуминиеви непрозрачни блистери. Опаковки от 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 филмирани таблетки и групова опаковка от 200 филмирани таблетки (2 опаковки по 100 филмирани таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Германия

Производител :

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>