

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zynquista 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje sotagliflozinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválná modrá potahovaná tableta s černým potiskem „2456“ na jedné straně (délka tablety: 14,2 mm, šířka tablety: 8,7 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zynquista je indikován jako adjuvantní terapie k léčbě inzulinem ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů s diabetem mellitem 1. typu s body mass index (BMI) ≥ 27 kg/m², kteří navzdory optimální inzulinové terapii nedosáhli adekvátní kontroly glykemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Zynquista má být započata a vedena lékařem, který má zkušenosti s léčbou diabetu mellitu 1. typu.

Dávkování

Doporučená dávka je 200 mg sotagliflozinu jednou denně před prvním denním jídlem. Pokud je zapotřebí dále zlepšit kontrolu glykemie, může být u pacientů, kteří tolerují 200 mg sotagliflozinu, zvýšena dávka na 400 mg jednou denně, nejdříve však po třech měsících užívání.

Před zahájením léčby sotagliflozinem 200 mg a před zvýšením dávky na 400 mg:

- Je třeba posoudit rizikové faktory pro vznik diabetické ketoacidózy (DKA) a hladina ketonů má být vyhodnocena jako normální. Pokud je hladina ketonů zvýšená (hodnota β -hydroxybutyrátu v krvi (BHB) je vyšší než 0,6 mmol/l nebo hodnota ukazatele ketonů v moči je 1 plus (+)), nemá být zahájena léčba sotagliflozinem, ani dávka sotagliflozinu zvýšena na 400 mg, dokud nebude hladina ketonů v normálu (viz body 4.4).
- V průběhu jednoho až dvou týdnů před zahájením léčby sotagliflozinem se doporučuje provést u pacientů několik vyšetření výchozí hladiny ketonů v krvi nebo v moči; pacienti mají být seznámeni s tím, jak jejich chování a okolnosti ovlivňují hladinu ketonů.
- Pacienti musí být schopni samostatně provádět každodenní úkony související s jejich onemocněním, včetně samostatného sledování hladin glukózy a ketonů.

- Pacienti musí být během speciálně vyhrazené edukační návštěvy informováni o riziku DKA, jak rozpoznat rizikové faktory a známky nebo příznaky DKA, jak a kdy sledovat hladiny ketonů a jaká opatření učinit v případě zvýšené hladiny ketonů (viz bod 4.4).
- Před zahájením léčby sotagliflozinem se u pacientů s tímto stavem doporučuje provést korekci deplece objemu (viz bod 4.4).

Sotagliflozin musí být podáván pouze jako doplňující léčba k inzulínu. Za účelem minimalizace rizika hypoglykemie je možné při zahájení léčby sotagliflozinem snížit první bolusovou dávku inzulínu před jídlem o 20 %.

Následující bolusové dávky mají být upraveny individuálně podle hodnot glykemie. Při zahájení léčby sotagliflozinem se nedoporučuje snižovat dávky bazálního inzulínu. Následně mají být dávky bazálního inzulínu upraveny podle hodnot glykemie. Pokud je třeba, je možné průběžně snižovat dávku inzulínu, aby nedošlo ke ketóze a DKA.

Sledování ketonů během léčby

Během počátečního prvního až dvou týdnů léčby sotagliflozinem musí být pravidelně monitorována hladina ketonů. Po zahájení léčby má být frekvence měření hladiny ketonů (buď v krvi, nebo v moči) stanovena individuálně podle životního stylu a/nebo rizikových faktorů pacienta (viz bod 4.4).

Pacienty je nutné informovat o tom, jak mají postupovat, pokud jsou hladiny ketonů zvýšené.

Doporučené postupy jsou uvedeny v Tabulce 1. Měření hladin ketonů v krvi je preferováno před měřením hladin ketonů v moči.

Tabulka 1: Postup, který je třeba zvolit v případě zvýšených hladin ketonů

Klinický stav	Hodnoty ketonů v krvi (β-hydroxybutyrát)	Hodnoty ketonů v moči	Postup
Ketonemie nebo ketonurie	0,6-1,5 mmol/l	Stopy nebo malé množství +	Pacient může potřebovat užít velmi rychle působící inzulín a napít se vody. Pokud jsou hladiny glukózy normální nebo nízké, je nutné podat další sacharidy. Hladiny ketonů se musí měřit dál každé dvě hodiny. Kontrolujte často hladiny glukózy, aby se předešlo hyperglykémii nebo hypoglykémii. Pacient musí ihned vyhledat lékařskou pomoc a přestat užívat sotagliflozin, pokud hladiny přetrvávají a pociťuje příznaky.
Hrozící DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Střední hodnota ++	Pacient musí ihned vyhledat lékařskou pomoc a přestat užívat sotagliflozin. Pacient může potřebovat užít velmi rychle působící inzulín a napít se vody. Pokud jsou hladiny glukózy normální nebo nízké, je nutné podat další sacharidy.

			Hladiny ketonů se musí měřit dál každé dvě hodiny. Kontrolujte často hladiny glukózy, aby se předešlo hyperglykémii nebo hypoglykémii.
Pravděpodobná DKA	> 3,0 mmol/l	Vysoká až velmi vysoká hodnota +++ / ++++	Pacient musí bez prodlení vyhledat lékařskou pohotovost a přestat užívat sotagliflozin. Pacient může potřebovat užít velmi rychle působící inzulin a napít se vody. Pokud jsou hladiny glukózy normální nebo nízké, je nutné podat další sacharidy.

Vynechání dávky

V případě vynechání dávky má pacient užít dávku ihned, jakmile si uvědomí, že dávku vynechal. V jeden den se nesmí podat dvojitá dávka.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nejsou doporučeny žádné úpravy dávky vzhledem k věku pacientů.

U pacientů starších 65 let se má brát ohled na funkci ledvin a zvýšené riziko deplece objemu (viz body 4.4 a 4.8). Vzhledem k omezeným terapeutickým zkušenostem u pacientů ve věku 75 let a starších se zahájení léčby sotagliflozinem nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

Před zahájením léčby sotagliflozinem a dále v pravidelných intervalech se doporučuje provést vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.4).

Zahájení léčby sotagliflozinem se nedoporučuje, pokud je eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m². Pokud je eGFR trvale nižší než 45 ml/min/1,73 m², podávání sotagliflozinu má být ukončeno (viz body 4.4 a 4.8).

Sotagliflozin se nemá podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s terminálním selháním ledvin (ESRD) nebo pacientům na dialýze, neboť u těchto pacientů nebylo podávání přípravku zkoumáno (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje sotagliflozin podávat (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost sotagliflozinu u dětí a dospívajících dosud nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Sotagliflozin se má užívat jednou denně před prvním denním jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diabetická ketoacidóza

U pacientů se zvýšeným rizikem výskytu DKA je třeba při podávání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) postupovat se zvýšenou opatrností. V klinických studiích sotagliflozinu (dvě placebem kontrolované studie v délce 52 týdnů) byla incidence diabetické ketoacidózy (DKA) vyšší ve skupině léčené sotagliflozinem oproti skupině s placebem (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby sotagliflozinem

Před zahájením léčby sotagliflozinem musí být pacient vyšetřen s ohledem na riziko DKA.

Léčba sotagliflozinem nesmí být zahájena, pokud je u pacienta vyšší riziko DKA, jako např.:

- pacienti s potřebou nízké dávky inzulínu.
- pacient nedostává optimální dávku inzulínu nebo má v poslední době potíže s compliance nebo dělá v dávkování inzulínu opakované chyby a který tedy není schopen si zajistit správné dávkování inzulínu.
- pacienti se současnou DKA nebo opakující se DKA v anamnéze (např. 1 epizoda v posledních 3 měsících nebo více než 1 epizoda v posledních 6 měsících).
- pacienti se zvýšenou potřebou inzulínu z důvodu akutního onemocnění nebo chirurgického zákroku.
- pacienti se zvýšenou hladinou ketonů (hladina BHB je vyšší než 0,6 mmol/l nebo je obsah ketonů v moči 1 plus (+)). Pokud je hladina ketonů zvýšená (hladina BHB je vyšší než 0,6 mmol/l), léčba sotagliflozinem nesmí být zahájena, dokud nejsou hladiny ketonů normální (viz bod 4.2).
- pacienti nejsou schopni nebo ochotni sledovat hladinu ketonů.
- pacienti, kteří trvají na zachování omezeného příjmu kalorií, omezení příjmu sacharidů nebo ketogenní dietě nebo u kterých dochází k chronickému poddávkování inzulínu (např. v případě záměru udržet lipolýzu).
- pacienti s nadměrnou konzumací alkoholu nebo užívající návykové látky.

Pacienti, kteří používají inzulínovou infuzní pumpu mají vyšší riziko DKA, a proto mají mít zkušenosti s používáním pumpy a s tím, jak řešit případné komplikace, pokud dojde k přerušení dávkování inzulínu pomocí pumpy (komplikace v místě zavedení, ucpání hadičky, prázdný zásobník, apod.) a jak použít doplňkovou injekci inzulínu pomocí pera nebo injekční stříkačky v případě, že pumpa selže. Pacienti mají zvážit měření hladiny ketonů po dobu tří až čtyř hodin po výměně součásti pumpy. Pacienti používající pumpu mají také kontrolovat hladiny ketonů při každém podezření na přerušení dodávky inzulínu, bez ohledu na hodnoty glukózy v krvi. Injekci inzulínu je nutné podat během 2 hodin od naměření nevysvětlitelné vysoké hodnoty glukózy v krvi a léčbu sotagliflozinem je nutné přerušit. Pokud je hladina ketonů vysoká, je třeba následovat instrukce uvedené výše v Tabulce 1 (viz bod 4.2).

Sotagliflozin lze předepsat pouze pacientům:

- kteří mají přístup k pomůckám na měření ketonů a možnost okamžité dostupnosti lékaře v případě, že jsou hladiny ketonů v krvi nebo moči zvýšené.
- kteří jsou schopni sledovat hladinu ketonů a jsou poučeni, kdy je nejvhodnější tak učinit.

Během návštěvy speciálně zaměřené na edukaci pacienta, v době před prvním předepsáním sotagliflozinu, je třeba pacienta seznámit s Návodem pro pacienta/pečovatele a Výstražnou kartou pacienta, které lze získat i pomocí QR kódu nebo na webových stránkách. Výstražná karta pacienta je také součástí balení léčivého přípravku.

Pacient má být informován:

- jak rozpozná rizikové faktory, které mohou vést ke ketóze a DKA (mimo jiné např. nedávná příhoda DKA nebo opakující se DKA v anamnéze, vynechání nebo snížení dávek inzulínu,

snížení příjmu kalorií nebo těžká dehydratace, intenzivní cvičení, přidružené onemocnění, chirurgický zákrok, závislost na alkoholu a dále přerušeni aplikace inzulínu u pacientů používajících inzulínové infuzní pumpy),

- jak rozpoznat známky nebo příznaky DKA, s důrazem na fakt, že DKA se může vyskytnout i když jsou hladiny glukózy nižší než 14mmol/l (250 mg/dl),
- kdy léčbu sotagliflozinem přerušit (viz bod 4.2),
- co má udělat při podezření na ketózu/DKA.

V průběhu jednoho až dvou týdnů před zahájením léčby sotagliflozinem se doporučuje provést u pacientů několik vyšetření výchozí hladiny ketonů v krvi nebo v moči a pacienti se mají seznámit s tím, jak jejich chování a okolnosti ovlivňují hladinu ketonů a jak je řešit.

Řízení rizika DKA

V případě nespecifických symptomů, jako je nauzea, zvracení, anorexie, bolest břicha, nadměrná žízeň, potíže s dýcháním, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost, je třeba zvážit riziko diabetické ketoacidózy. Je možné, že nežádoucí účinky vyskytující se při užívání sotagliflozinu mohou být podobné příznakům DKA. V případě výskytu těchto příznaků mají být pacienti okamžitě vyšetřeni na přítomnost ketoacidózy na základě testů přítomnosti ketonů v moči nebo v krvi, bez ohledu na hladinu glukózy v krvi. Epizody DKA mohou mít při užívání sotagliflozinu atypický průběh, kdy hladiny cukru v krvi nemusí být tak vysoké, jak by se očekávalo. Tento atypický průběh DKA (tj. normální nebo mírně zvýšené hladiny glukózy v krvi) může zpozdit diagnostiku a léčbu.

Během léčby sotagliflozinem

- Pacient musí i nadále dostávat optimální dávku inzulínu.
- Pokud je potřeba předejít hypoglykémii, dávka inzulínu má být opatrně snížena, aby se zabránilo ketóze a DKA (viz bod 4.2).
- Pokud při léčbě není možné dosáhnout adekvátní inzulinizace, je třeba zvážit přerušeni léčby sotagliflozinem,

Léčba sotagliflozinem musí být ukončena u pacientů hospitalizovaných z důvodu závažného chirurgického zákroku nebo závažného akutního onemocnění.

Sledování ketonů během léčby

Po zahájení léčby sotagliflozinem má být pravidelně během počátečního jednoho až dvou týdnů monitorována hladina ketonů. Poté má být frekvence měření hladiny ketonů stanovena individuálně podle životního stylu a/nebo rizikových faktorů pacienta. U všech pacientů se však doporučuje měřit hladiny ketonů při každé změně pravidelného režimu, včetně snížení příjmu sacharidů, přidružené nemoci, snížení celkových denních dávek inzulínu, fyzické aktivity a stresu. V případě výskytu jakýchkoliv známek nebo příznaků odpovídajících DKA nebo euglykemické DKA se musí provádět opakovaná měření hladin ketonů. Měření hladin ketonů v krvi se upřednostňuje před měřením hladin ketonů v moči.

Pacienti musí být informováni jak postupovat v případě, jestliže jsou hladiny ketonů zvýšeny. Doporučený postup je uveden v Tabulce 1 (viz bod 4.2).

Léčba DKA

U pacientů s podezřením na DKA nebo při diagnostikované DKA musí být léčba sotagliflozinem okamžitě přerušena.

Při užívání sotagliflozinu může být přítomna DKA s nízkou, normální nebo vysokou hladinou glukózy v krvi. DKA se má léčit standardním způsobem. V závislosti na hladinách glukózy může nastat potřeba dodat navíc k hydrataci a doplňkovému rychlému inzulínu i doplňkový sacharid (viz Tabulka 1 v bodě 4.2).

Nedoporučuje se opětovně zahájit léčbu sotagliflozinem, dokud nebude zjištěna a vyřešena příčina vzniku ketoacidózy (např. porucha pumpy, akutní přidružené onemocnění, nadměrné snížení inzulínu).

Porucha funkce ledvin

Po zahájení léčby sotagliflozinem může dojít k abnormální funkci ledvin (zvýšený sérový kreatinin a snížený eGFR) (viz bod 4.8). Pacienti s hypovolémií mohou být k těmto změnám náchylnější.

Léčba sotagliflozinem nesmí být zahájena u pacientů s eGFR < 60 ml/min a musí být přerušena při eGFR trvale nižší než 45 ml/min (viz body 4.2 a 4.8).

Sotagliflozin nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin, s terminálním stadiem selhání ledvin (ESRD) nebo pacienti na dialýze, neboť u těchto pacientů nebyly provedeny žádné studie (viz bod 4.2).

Doporučuje se sledování renálních funkcí níže uvedeným způsobem:

- Před zahájením léčby sotagliflozinem a dále pravidelně, minimálně jednou ročně (viz bod 4.2).
- Před zahájením souběžné léčby s léčivými přípravky, které mohou snižovat renální funkci, a dále v pravidelných intervalech.
- U pacientů s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² se doporučuje častější sledování renálních funkcí, a to minimálně 2 až 4 krát ročně.

Porucha funkce jater

Z klinických studií jsou k dispozici omezené zkušenosti týkající se pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater.

Sotagliflozin se nedoporučuje užívat pacientům se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater, jelikož u těchto pacientů je zvýšená expozice sotagliflozinu (viz body 4.2 a 5.2).

Hypotenze/ deplece objemu

Na základě mechanismu působení inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2) za zvýšené exkrece glukózy močí (UGE), vyvolává sotagliflozin osmotickou diurézu, která může snížit intravaskulární objem a krevní tlak (viz body 4.8 a 5.1). Sotagliflozin může vyvolat snížení intravaskulárního objemu (viz bod 4.8). Po zahájení užívání sotagliflozinu se může objevit symptomatická hypotenze, a to především u pacientů s poruchou funkce ledvin, u starších pacientů, u pacientů s nízkým systolickým tlakem a u pacientů užívajících diuretika. Před zahájením léčby sotagliflozinem je nutné posoudit snížení objemu a upravit ho, pokud je to zapotřebí. Po zahájení léčby mají být pacienti sledováni kvůli možným známkám a příznakům hypotenze.

V případě stavů, které mohou vést ke ztrátě tekutin (např. gastrointestinální onemocnění) se u pacientů užívajících sotagliflozin doporučuje pečlivé sledování intravaskulárního objemu (např. lékařská prohlídka, měření krevního tlaku, laboratorní testy včetně stanovení hematokritu) a elektrolytů. Dokud není ztráta tekutin zkorigována, doporučuje se dočasné přerušení léčby sotagliflozinem.

Mykotické infekce pohlavních orgánů

Vzhledem k mechanismu inhibice SGLT2 se zvýšením UGE sotagliflozin zvyšuje riziko genitálních mykotických infekcí, jak bylo hlášeno v klinických studiích (viz bod 4.8).

U pacientů s chronickými nebo rekurentními mykotickými infekcemi pohlavních orgánů v anamnéze existuje větší pravděpodobnost rozvoje genitální mykotické infekce. Pacienti mají být sledováni a podle potřeby léčeni.

Infekce močových cest

Při léčbě pyelonefritidy a urosepsy je potřeba zvážit dočasné přerušení léčby sotagliflozinem.

Starší pacienti

Starším pacientům může hrozit zvýšené riziko objemové deplece (viz bod 4.2).

Amputace dolní končetiny

V probíhajících dlouhodobých klinických studiích s jiným inhibitorem SGLT2 byl pozorován zvýšený počet případů amputace dolní končetiny (především prstu). Není dosud známo, zda se jedná o skupinový efekt. Stejně jako u všech pacientů s diabetem je důležité pacienty poučit o důležitosti pravidelné preventivní péče o nohy.

Nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna)

Po uvedení na trh byly u žen i mužů užívajících jiné SGLT2 inhibitory hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (tzv. Fournierova gangréna). Jedná se o vzácný, nicméně závažný a potenciálně život ohrožující nežádoucí účinek, který vyžaduje rychlý chirurgický zásah a antibiotickou léčbu.

Pacientům má být doporučeno, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví kombinace těchto příznaků: bolest, citlivost, erytém nebo svědění v genitální nebo perineální oblasti s horečkou nebo malátností. Je třeba si uvědomit, že urogenitální infekce nebo perineální absces mohou předcházet nekrotizující fasciitidě. Pokud je podezření na Fournierovu gangrénu, musí být léčba sotagliflozinem přerušena a urychleně musí být zahájena léčba (včetně nasazení antibiotik a chirurgického odstranění nekrotické tkáně).

Laboratorní vyšetření moči

Vzhledem k mechanismu účinku sotagliflozinu budou mít pacienti při jeho užívání pozitivní výsledky testů na přítomnost glukózy v moči.

Interference s testy na přítomnost léků/laboratorními testy

Interference se stanovením 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Hodnocení kontroly glykemie pomocí stanovení 1,5-AG se nedoporučuje, jelikož měření pomocí 1,5-AG jsou nespolehlivá při hodnocení kontroly glykemie u pacientů užívajících léčivé přípravky, které inhibují SGLT2. Pro hodnocení kontroly glykemie se musí použít alternativní metody.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na sotagliflozin

Souběžné podání rifampicinu, induktoru různých UGT a CYP metabolizujících enzymů, v několika dávkách a jedné dávky sotagliflozinu 400 mg vedlo ke snížení AUC_{0-inf} (60 %) a C_{max} (40 %) sotagliflozinu. Toto snížení expozice sotagliflozinu může snížit jeho účinnost. Pokud musí být současně se sotagliflozinem podáván induktor enzymů (např. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir), je třeba zvážit časté monitorování hladiny glukózy.

Interakční studie u zdravých dobrovolníků prokázaly, že metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin a perorální kontraceptiva nemají klinicky významný účinek na farmakokinetiku sotagliflozinu.

Účinky sotagliflozinu na jiné léčivé přípravky

V případě současného podání sotagliflozinu 400 mg s digoxinem došlo ke zvýšení AUC_{0-inf} (27 %) a C_{max} (52 %) digoxinu, což bylo způsobeno inhibicí P-gp sotagliflozinem. Pacienti, kteří užívají sotagliflozin současně s digoxinem, mají být vhodným způsobem monitorováni.

Při společném podávání rosuvastatinu se sotagliflozinem byl zaznamenán nárůst celkové expozice a C_{max} rosuvastatinu na cca 1,2 násobek resp. 1,4 násobek, což je považováno za klinicky nevýznamné.

Nicméně, mechanismus omezeného zvýšení expozice není zcela objasněn, jelikož sotagliflozin a M19 (sotagliflozin 3-O-glukuronid) jsou charakterizovány jako inhibitory BCRP in vitro a M19 také jako inhibitor OATP1B3 a OAT3. Rosuvastatin je znám jako substrát OATP, BCRP a OAT3. Nelze vyloučit, že sotagliflozin může interagovat s ostatními citlivými substráty OAT3, OATP- a/nebo substráty BCRP (např. fexofenadin, paklitaxel, bosentan, methotrexát, furosemid, benzylpenicilin), což může vést k potenciálně větším nárůstům expozice, než bylo pozorováno u rosuvastatinu. Při použití těchto substrátů je třeba zhodnotit, zda není třeba dodatečného bezpečnostního sledování.

Na základě in vitro údajů nelze vyloučit indukci CYP2C9, CYP2B6 a CYP1A2. Substráty těchto enzymů by měly být sledovány kvůli snížení účinnosti.

Interakční studie provedené u zdravých dobrovolníků prokázaly, že sotagliflozin nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, metoprololu, midazolamu a perorálních kontraceptiv.

Inzulin

Inzulin může zvýšit riziko hypoglykemie. Při podávání v kombinaci se sotagliflozinem může být potřeba snížit dávku inzulínu za účelem minimalizace rizika vzniku hypoglykemie (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné údaje o použití sotagliflozinu u těhotných žen.

Studie prováděné na zvířatech prokázaly, že sotagliflozin prochází placentou.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu a těhotenství (viz bod 5.3). V postnatální studii u potkanů, což odpovídá druhému a třetímu trimestru těhotenství u člověka, byly pozorovány farmakologicky související reverzibilní renální změny (viz bod 5.3). Sotagliflozin se proto nedoporučuje podávat během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Při zjištění těhotenství se z bezpečnostních důvodů doporučuje léčbu sotagliflozinem přerušit.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vylučování sotagliflozinu do lidského mateřského mléka.

Dostupné toxikologické údaje u zvířat ukazují, že sotagliflozin je vylučován do mléka.

Nelze proto vyloučit nebezpečí pro novorozence/kojence.

Sotagliflozin se nemá podávat během kojení.

Fertilita

Nebyly prováděny žádné studie účinku sotagliflozinu na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Sotagliflozin nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti však mají být upozorněni na nebezpečí hypoglykemie při užívání sotagliflozinu v kombinaci s inzulínem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly mykotické infekce pohlavních orgánů, diabetická ketoacidóza a průjem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly souhrnně zjištěny ve dvou výše popsaných placebem kontrolovaných klinických hodnoceních v délce trvání 52 týdnů. Níže uvedené nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu a třídy orgánových systémů (SOC). Frekvence četnosti výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$), velmi vzácné ($<1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Četnost výskytu		
	Velmi časté	Časté	Méně časté
<i>Infekce a infestace</i>	Mykotická infekce ženských pohlavních orgánů ^{*,a, †}	Mykotická infekce mužských pohlavních orgánů ^{*,b, †} Infekce močových cest ^{*, †}	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Diabetická ketoacidóza ^{*, †}	
<i>Cévní poruchy</i>		Deplece objemu ^{*,c, †}	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		Průjem, flatulence	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		Zvýšené močení ^d , zvýšená hladina kreatininu v krvi/ pokles glomerulární filtrace [†]	
<i>Vyšetření</i>		Zvýšený obsah ketonových tělísek v krvi, zvýšený obsah lipidů v séru ^e , zvýšený hematokrit ^f	

* Viz bod 4.4

† Viz další informace v pododdíle níže.

^a Skupina nežádoucích účinků, mimo jiné vulvovaginální mykotická infekce, vaginální infekce, vulvitida, vulvovaginální kandidóza, genitální infekce, genitální kandidóza, genitální mykóza, vulvovaginitida, urogenitální mykóza.

^b Skupina nežádoucích účinků, mimo jiné balanoposthitis, genitální mykóza, kandidová balanitida, epididymitis.

^c Skupina nežádoucích účinků, mimo jiné dehydratace, hypovolemie, posturální závrať, ortostatická hypotenze, hypotenze, synkopa a presynkopa, pokud jsou hlášeny v souvislosti s deplecí objemu.

^d Skupina nežádoucích účinků, mimo jiné zvýšená produkce moče, polydipsie, nucení na močení, nykturie, polakisurie a polyurie.

^e Průměrná změna v procentech oproti výchozímu stavu při podávání sotagliflozinu 200 mg, resp. sotagliflozinu 400 mg v porovnání s placebem: HDL-C 3,3 % resp. 4,2 % versus 0,5 %; LDL-C 5,0 % resp. 6,1% versus 3,3 %; triglyceridy 5,7 % resp. 5,4 % versus 2,7 %.

^f Procento subjektů, které splnily kritérium hematokrit > 50 %, bylo vyšší ve skupinách sotagliflozin 200 mg a sotagliflozin 400 mg (6,7 % a 8,2 %) oproti skupině s placebem (2,7 %).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Diabetická ketoacidóza

V placebem kontrolovaných klinických hodnoceních sotagliflozinu bylo pacientům doporučeno sledovat v případě podezření na příznaky DKA ketolátky v moči nebo v krvi a vyhledat lékařskou radu/pomoc, pokud by koncentrace ketonů v krvi dle vlastních měření stoupla na > 0,6 mmol/l. Sdružené údaje za 52 týdnů ukázaly zvýšený výskyt DKA v závislosti na dávce při podávání sotagliflozinu (2,9 % při podávání 200 mg, resp. 3,8% při podávání 400 mg) ve srovnání s placebem (0,2 %). Míra výskytu upravená dle expozice byla 3,12 subjektů na 100 pacientoroků v případě sotagliflozinu 200 mg, resp. 4,19 v případě 400 mg a 0,21 v případě placeba. Patnáct z 35 případů (43 %) zaznamenalo DKA s hodnotami glukózy v glykemickém rozmezí 8 - 14 mmol/l. V širším souboru zahrnujícím všechny pacienty s diabetem mellitem 1. typu ve studiích fáze 2 a 3 byla míra incidence upravená dle expozice 3,07 subjektů na 100 pacientoroků v případě sotagliflozinu 200 mg, resp. 5,29 v případě sotagliflozinu 400 mg a 0,76 v případě placeba (viz bod 4.4).

Deplece objemu

Sotagliflozin způsobuje osmotickou diurézu, která může vést ke snížení intravaskulárního objemu a k nežádoucím účinkům spojeným s deplecí objemu. Nežádoucí účinky související s deplecí objemu (např. hypovolemie, pokles krevního tlaku, pokles systolického krevního tlaku, dehydratace, hypotenze, ortostatická hypotenze a synkopa) byly hlášeny u 2,7 %, 1,1 % a 1,0 % pacientů léčených sotagliflozinem 200 mg, sotagliflozinem 400 mg, resp. placebem. Sotagliflozin může zvýšit riziko hypotenze u pacientů s rizikem snížení objemu (viz bod 4.4).

Mykózy pohlavních orgánů

Výskyt infekcí ženských pohlavních orgánů (např. vulvovaginální mykotická infekce, vaginální infekce, vulvovaginální kandidóza a vulvitida) se zvýšil ve skupině, které byl podáván sotagliflozin 200 mg, resp. 400 mg (15 %, resp. 17 %) ve srovnání s placebem (4,7 %). Většina případů byla mírná nebo středně závažná a nebyly hlášeny žádné závažné případy. Z důvodu genitálních mykotických infekcí byla přerušena léčba u 1,2 % pacientů, kterým byl podáván sotagliflozin 200 mg, resp. 1,1 % pacientů, kterým byl podáván sotagliflozin 400 mg, a u 0,8 % pacientů s placebem.

Výskyt infekcí mužských pohlavních orgánů (např. balanoposthitis, genitální mykóza) se zvýšil ve skupině, které byl podáván sotagliflozin 200 mg (3,0 %), resp. sotagliflozin 400 mg (6,3 %), ve srovnání s placebem (1,1 %). Všechny případy byly mírné nebo středně závažné a nebyly hlášeny žádné závažné případy. Z důvodu genitálních mykotických infekcí byla přerušena léčba u 0 % pacientů, kterým byl podáván sotagliflozin 200 mg, resp. 0,4 % pacientů, kterým byl podáván sotagliflozin 400 mg, a u 0,4 % pacientů s placebem.

Infekce močových cest

Celková četnost hlášených infekcí močových cest (urinary tract infections, UTI) byla 7,1 % u sotagliflozinu 200 mg, resp. 5,5 % u sotagliflozinu 400 mg ve srovnání s 6,1 % u placeba. Výskyt UTI u ženských subjektů byl 12 %, 7,0 % a 11 % a výskyt UTI u mužů byl 2,3 %, 4,0 % a 1,8 % u sotagliflozinu 200 mg, sotagliflozinu 400 mg, resp. placeba. Všechny případy UTI byly mírné nebo středně závažné s výjimkou jednoho závažného případu (muž ve skupině sotagliflozin 400 mg). Dva případy (2 případy cystitidy) byly vážné; oba se objevily u mužských subjektů ve skupině léčené sotagliflozinem 400 mg.

Zvýšení kreatininu v krvi/snížení glomerulární filtrace a příhody související s ledvinami

Sotagliflozin byl spojen s poklesem průměrné hodnoty eGFR ve 4. týdnu (-4,0 % v případě sotagliflozinu 200 mg, resp. -4,3 % v případě sotagliflozinu 400 mg) oproti placebu (-1,3 %); tyto hodnoty byly během kontinuální léčby většinou reverzibilní. Průměrné zvýšení sérového kreatininu oproti výchozímu stavu do 4. týdne bylo 4,0 % v případě sotagliflozinu 200 mg, resp. 4,3 % v případě sotagliflozinu 400 mg, resp. 1,4 % v případě placeba. Ve 24. a 52. týdnu byla změna výchozí hodnoty kreatininu 0,02 mg/dl nebo nižší pro sotagliflozin 200 mg i sotagliflozin 400 mg.

Výskyt příhod souvisejících s ledvinami byl nízký a podobný ve všech skupinách (1,5 % v případě sotagliflozinu 200 mg, resp. 1,5 % v případě sotagliflozinu 400 mg, resp. 1,3 % v případě placeba).

Tabulka 3: Změny oproti výchozí hodnotě sérového kreatininu a eGFR ve skupině dvou 52 týdenních placebem kontrolovaných studiích

		Placebo (n=526)	Sotagliflozin 200 mg (n=524)	Sotagliflozin 400 mg (n=525)
Průměrná výchozí hodnota	n	526	524	525
	Kreatinin (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě ve 4. týdnu	n	511	502	505
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě ve 24. týdnu	n	481	479	477
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Průměrná změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu	n	374	392	380
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zdravým dobrovolníkům bylo podáno několik dávek 800 mg jednou denně a tyto dávky byly dobře snášeny.

V případě předávkování má být zahájena vhodná podpurná léčba tak, jak vyžaduje klinický stav pacienta.

Odstranění sotagliflozinu hemodialýzou nebylo předmětem výzkumu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2), ATC kód: A10BK06.

Mechanismus účinku

Sotagliflozin je duální inhibitor sodíko-glukózového kotransportéru typu 1 (SGLT1) a SGLT2. Lokální intestinální inhibice SGLT1, tj. hlavního transportéru pro absorpci glukózy, zpomaluje a snižuje absorpci glukózy v proximální části střeva, což vede ke zmírnění a oddálení postprandiální hyperglykemie. SGLT2 je hlavní transportér odpovědný za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu. Sotagliflozin prostřednictvím inhibice SGLT2 snižuje reabsorpci filtrované glukózy v ledvinách a snižuje ledvinový práh pro glukózu, čímž zvyšuje vylučování glukózy močí.

Farmakodynamické účinky

Vylučování glukózy močí

Ve 12 týdenní studii dávkového rozmezí přípravku došlo v souladu s inhibicí SGLT2 ke zvýšení placebem korigované změny vylučování glukózy močí (UGE) za 24 hodin oproti výchozímu stavu o 57,7 gramů ($p < 0,001$), resp. 70,5 gramu ($p < 0,001$) u pacientů s diabetem 1. typu, kterým byl podáván sotagliflozin 200 mg, resp. 400 mg, což odpovídá inhibici SGLT2.

Postprandiální snížení hladiny glukózy

Ve 12 týdenní studii dávkového rozmezí přípravku došlo v souladu s inhibicí SGLT1 ke snížení placebem korigované změny hladiny postprandiální glukózy (PPG) 2 hodiny po jídle testované po standardizované smíšené stravě oproti výchozímu stavu o 1,52 mmol/l ($p = 0,15$), resp. 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) u pacientů, kterým byl podáván sotagliflozin 200 mg, resp. 400 mg, což odpovídá inhibici SGLT1.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost sotagliflozinu byla zkoumána ve třech dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích u pacientů s diabetem mellitem 1. typu, u kterých nebylo dosaženo adekvátní kontroly pomocí stávající léčby inzulinem. Ve studii InTandem (studie 1) a ve studii InTandem2 (studie 2) byl sotagliflozin podáván jako doplněk k optimalizované léčbě inzulinem a ve studii InTandem3 (studie 3) byl sotagliflozin podáván jako doplněk k jakémukoli stávajícímu režimu léčby inzulinem pacientům, kteří nedosáhli cílových hodnot HbA1c.

Studie 1 a studie 2

Účinnost a bezpečnost sotagliflozinu 200 mg, resp. 400 mg podávaného jednou denně jako doplněk optimalizované inzulinové léčby byla hodnocena v porovnání s léčbou samotným inzulinem ve dvou dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie 1 a 2), kterých se účastnilo 1575 pacientů s diabetem 1. typu používajících inzulinovou pumpu nebo konvenční inzulinovou terapii formou injekcí podávaných několikrát denně. Každá studie trvala 52 týdnů, přičemž primární a klíčové sekundární cílové parametry byly hodnoceny za 24 týdnů.

6 týdnů před randomizací byla dávka inzulinu upravena (optimalizována) za účelem dosažení následujících glykemických cílů: na lačno/před jídlem pacientem samostatně měřená hladina glukózy v krvi (SMBG) 4,4-7,2 mmol/l a postprandiální, 2 hod. po jídle měřená SMBG < 10 mmol/l. Pacientům byl dále podáván optimalizovaný inzulin a byli randomizováni do skupin, kterým byl podáván sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg nebo samotný inzulin. Pacienti dostali pokyn, aby první den sledování při prvním denním jídle snížili svůj vypočtený (nebo obvyklý) sacharidový bolusový inzulin o 30 %. Během studie pokračovala optimalizace inzulinu.

Do studie 1 bylo zařazeno celkem 793 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 46 let, 8,1 % pacientů bylo starších 65 let. Průměrná délka trvání diabetu byla 24,4 let, 60 % pacientů používalo inzulinovou pumpu a 40 % používalo injekce několikrát denně. Studie se účastnilo 48 % mužů a 92 % bělochů a 84 % randomizovaných pacientů studii dokončilo. Průměrná hodnota eGFR byla 87 ml/min/1,73 m² a 5,7 % pacientů mělo hodnotu eGFR mezi 45 a 60 ml/min/1,73 m². Průměrný BMI byl 30 kg/m² a 23 % pacientů mělo SBP ≥ 130 mmHg. Při screeningu byla hodnota HbA1c 8,21 %, resp. 8,26 %, resp. 8,20 % ve skupině inzulin, resp. inzulin + sotagliflozin 200 mg, resp. inzulin + sotagliflozin 400 mg.

Do studie 2 bylo zařazeno celkem 782 pacientů. Průměrný věk pacientů byl 41 let, 4,2 % pacientů bylo starších 65 let. Průměrná délka trvání diabetu byla 18 let, 26 % pacientů používalo inzulinovou pumpu a 74 % používalo injekce několikrát denně. Studie se účastnilo 52 % mužů a 96,2 % bělochů a 87 % randomizovaných pacientů studii dokončilo. Průměrná hodnota eGFR byla 92 ml/min/1,73 m² a 3,3 % pacientů mělo hodnotu eGFR mezi 45 a 60 ml/min/1,73 m². Průměrný BMI byl 28 kg/m² a 32 % pacientů mělo SBP ≥ 130 mmHg. Při screeningu byla hodnota HbA1c 8,42 %, resp. 8,35 %, resp. 8,38 % ve skupině inzulin, resp. inzulin + sotagliflozin 200 mg, resp. inzulin + sotagliflozin 400 mg.

Ve 24. týdnu vedla léčba sotagliflozinem 200 mg, resp. 400 mg ke statisticky významnému snížení hodnoty HbA1c (hodnota $p < 0,001$) ve srovnání se samotným inzulínem. Léčba sotagliflozinem také vedla ke snížení tělesné hmotnosti a FPG ve srovnání se samotným inzulínem (viz Tabulka 4).

Hlavní výsledky týkající dávky inzulínu a Dotazníku spokojenosti s léčbou diabetu a Diabetes Distress Screening Scale jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 4: Výsledky studie podávání sotagliflozinu pacientům s diabetem mellitem 1. typu, kteří nedosáhli dostatečné kontroly pomocí inzulínu, po 24 týdnech (Studie 1 - Studie 2)

	Studie 1			Studie 2		
	Inzulín	Inzulín + sotaglifloz in 200 mg	Inzulín + sotagliflozi n 400 mg	Inzulín	Inzulín + sotagliflozi n 200 mg	Inzulín + sotagliflozin 400 mg
n	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Výchozí hodnota (po 6 týdnech optimalizace inzulínu), průměr	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Ve 24. týdnu, průměr	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Změna oproti výchozí hodnotě, LS průměr	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Rozdíl proti samotnému inzulínu, LS průměr [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% ve 24. týdnu, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123(46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Tělesná hmotnost (kg)						
Výchozí hodnota, průměr	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Změna oproti výchozí hodnotě, LS průměr	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Rozdíl proti samotnému inzulínu, LS průměr [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]
Bolusová dávka inzulínu (jednotky/den)						
Výchozí hodnota, průměr	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Změna oproti výchozí hodnotě v %, LS průměr	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Rozdíl proti samotnému	N/A	-5,70†	-12,67 *	N/A	-12,95*	-16,37*

	Studie 1			Studie 2		
	Inzulin	Inzulin + sotaglifloz in 200 mg	Inzulin + sotagliflozi n 400 mg	Inzulin	Inzulin + sotagliflozi n 200 mg	Inzulin + sotagliflozin 400 mg
inzulinu v %, upravený průměr [95%CI]		[-12,82; 1,42]	[-19,79; -5,55]		[-20,50; -5,38]	[-23,90; -8,83]
Dotazník spokojenosti s inzulínovou léčbou						
Výchozí hodnota, průměr	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Rozdíl proti placebu, LS průměr, [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]
Škála distresu v souvislosti s diabetem						
Výchozí hodnota, průměr	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Rozdíl proti placebu, LS průměr, [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]
Bazální dávka inzulínu (jednotky/den)						
Výchozí hodnota, průměr	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Změna oproti výchozí hodnotě v %, LS průměr	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Rozdíl proti samotnému inzulinu v %, LS průměr [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: všichni randomizovaní a léčeni pacienti LS průměry po výchozí hodnotě, změny LS průměru, 95% CI a p-hodnoty pro každou jednotlivou studii byly získány po zohlednění chybějících dat *p <0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

V podskupinách dělených podle věku, pohlaví, rasy, geografické oblasti, výchozí hodnoty BMI, věku při diagnóze, výchozí hodnoty HbA1c, eGFR, trvání onemocnění a způsobu podávání inzulínu nebyly zjištěny žádné rozdíly v poklesu hodnoty HbA1c.

V kombinovaných 24týdenních studiích 1 a 2 byla míra dokončení studie pacienty 89,5 % ve skupině užívající samotný inzulín, 91,4 % ve skupině užívající sotagliflozin 200 mg a 90,7 % ve skupině užívající sotagliflozin 400 mg. V 52týdenní studii byla míra dokončení 84,2%, 86,6%, resp. 85,3%.

Účinnost po dobu 52 týdnů

Po uplynutí 24 týdnů byl pokles hodnoty HbA1c -0,36 % a -0,38 % a po uplynutí 52 týdnů -0,23 % a -0,32 % u sotagliflozinu 200 mg, resp. sotagliflozinu 400 mg. Podíl pacientů s A1C <7,0 % byl po 24 týdnech 19,0 % u placeba, 35,1 % u sotagliflozinu 200 mg a 40,4 % u sotagliflozinu 400 mg a po 52 týdnech 18,3 %, 28,6 %, resp. 31,6 % u placeba, sotagliflozinu 200 mg, resp. 400 mg.

Po uplynutí 52 týdnů pokles tělesné hmotnosti, průměrné denní bolusové dávky inzulínu a FPG přetrvávaly ve srovnání se samotným inzulínem.

Substudie CGM: PPG za 2 hodiny a čas strávený v cílovém rozpětí (time in range)

278 subjektů ze studie 1 a studie 2 se zúčastnilo zaslepené substudie kontinuálního monitorování glukózy (CGM) (viz Tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky substudie CGM za 24 týdnů (sdružená data, studie 1 a studie 2)

Charakteristika	Inzulín	Inzulín + sotagliflozin 200 mg	Inzulín + sotagliflozin 400 mg
n	93	89	96
Procento času v cílovém rozpětí 3,9-10,0 mmol/l			
Výchozí hodnota (po optimalizaci inzulínu po dobu 6 týdnů), LS průměr	52,30	52,19	50,66
Změna oproti výchozí hodnotě, LS průměr	-1,26	4,09	10,45
Rozdíl proti samotnému inzulínu, LS průměr v % (p-hodnota)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
Postprandiální hladina glukózy 2 hodiny po jídle po standardní smíšené stravě v mmol/l			
Výchozí hodnota (po optimalizaci inzulínu po dobu 6 týdnů), průměr	12,76	11,75	11,64
Změna oproti výchozí hodnotě, LS průměr	-0,44	-2,37	-2,71
Rozdíl proti samotnému inzulínu, LS průměr (p-hodnota)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* o 5,35 % více času v cílovém rozpětí, odpovídá 1,3 hodiny			
† o 11,71 % více času v cílovém rozpětí, odpovídá 2,8 hodinám			

Studie 3

InTandem 3 (studie 3) byla studie v délce 24 týdnů prováděná u pacientů s diabetem 1. typu s hodnotou HbA1c $\geq 7,0$ % až $\leq 11,0$ % při screeningu v rámci stávající léčby inzulínem s cílem zhodnotit účinnost a bezpečnost sotagliflozinu 400 mg podávaného jednou denně v porovnání se samotným inzulínem.

Pacienti dostali pokyn, aby první den při prvním denním jídle snížili svůj vypočtený (nebo obvyklý) sacharidový bolusový inzulín o 30 %.

Průměrný věk pacientů byl 43 let, 7,2 % pacientů bylo starších 65 let. Průměrná délka trvání diabetu byla 20 let, 39 % pacientů používalo inzulínovou pumpu a 61 % používalo inzulínovou léčbu bez pumpy. Studie se účastnilo 50 % mužů a 88 % bělochů a 87 % randomizovaných pacientů studii dokončilo.

Průměrná hodnota eGFR byla 92 ml/min/1,73 m² a 5 % pacientů mělo hodnotu eGFR mezi 45 a 60 ml/min/1,73 m². Průměrný BMI byl 28 kg/m² a 29 % pacientů mělo SBP ≥ 130 mmHg.

Léčba sotagliflozinem 400 mg před prvním jídlem dne vedla po 24 týdnech ke statisticky významnému zvýšení počtu pacientů, kteří dosáhli čistého přínosu u primárního koncového cílového parametru (podíl pacientů s HbA1c <7,0% ve 24. týdnu a bez příhod závažné hypoglykemie a bez výskytu DKA od randomizace do 24. týdne) ve srovnání s léčbou samotným inzulínem (28,6 % oproti 15,2 %) (hodnota p <0,001) a vedla ke statisticky významnému průměrnému snížení HbA1c (hodnota p <0,001).

Léčba sotagliflozinem také vedla k redukci tělesné hmotnosti a dávky bolusového inzulínu ve srovnání se samotným inzulínem (viz Tabulka 6). Léčba sotagliflozinem také vedla k redukci tělesné hmotnosti a systolického krevního tlaku (u pacientů s výchozími hodnotami SBP ≥ 130 mmHg) ve srovnání se

samotným inzulinem (viz Tabulka 6). Hlavní výsledky ukazující dávku inzulinu jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti z 24 týdenní placebem kontrolované studie se sotagliflozinem podávaným jako doplněk k léčbě inzulinem pacientům, kteří nedosáhli cílové hodnoty HbA1c (Studie 3):

Charakteristika	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 400 mg
n	703	699
HbA1c (%)		
Výchozí hodnota, LS průměr	8,21	8,26
Změna oproti výchozí hodnotě, průměr	-0,33	-0,79
Rozdíl proti samotnému inzulinu, LS průměr [95% CI]	N/A	- 0,46† [-0,54; - 0,38]
HbA1c < 7,0% v týdnu 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota, průměr	81,55	82,40
Změna oproti výchozí hodnotě, LS průměr	0,77	-2,21
Rozdíl proti samotnému inzulinu, LS průměr [95% CI]	N/A	- 2,98† [-3,31; - 2,66]
Bolus inzulin		
Výchozí hodnota, průměr, v jednotkách	28,72	27,34
Změna oproti výchozí hodnotě v %, LS průměr	6,62	-5,71
Rozdíl proti samotnému inzulinu v %, LS průměr	N/A	-12,32‡
Bazální inzulin		
Výchozí hodnota, průměr, v jednotkách za den	29,63	29,54
Změna oproti výchozí hodnotě v %, LS průměr	6,76	-3,11
Rozdíl proti samotnému inzulinu v %, LS průměr	N/A	-9,88†
Systolický krevní tlak u pacientů s výchozí hodnotou SBP ≥ 130 mmHg*		
n	203	203
Výchozí hodnota, průměr, v mmHg	139,9	140,5
Změna oproti výchozí hodnotě, LS průměr	-5,7	-9,2
Rozdíl proti samotnému inzulinu, upravený průměr [95% CI]	N/A	-3,5‡ [-5,7; -1,3]
*Systolický krevní tlak byl zhodnocen v 16. týdnu		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hypoglykemie

Incidence závažné hypoglykemie a míra zdokumentované hypoglykemie (celkové a noční) byly nižší ve srovnání se samotným inzulinem ve studiích trvajících 52 týdnů, jak ukazuje Tabulka 7.

Tabulka 7: Incidence závažné hypoglykemie a míra zdokumentovaných příhod hypoglykemie (celkové a noční) v souhrnných výsledcích dvou placebem kontrolovaných klinických studií v délce 52 týdnů

	Inzulin (n=526)	Inzulin + sotagliflozin 200 mg (n=524)	Inzulin + sotagliflozin 400 mg (n =525)
Incidence závažné hypoglykemie (%)*	7,4	5,7	4,4
Snížení rizika závažné hypoglykemie ve srovnání se samotným inzulinem (%)	-	24 ^a	41 ^b
Míra zdokumentované hypoglykemie † (příhody za pacientorok) na hranici ≤3,1 resp. ≤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
Snížení rizika zdokumentované hypoglykemie ve srovnání se samotným inzulinem na hranici ≤3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Míra noční‡ zdokumentované hypoglykemie† (příhody za pacientorok) na hranici ≤3,1 resp. ≤3,9 mmol/l	≤3,1 mmol/l: 2,7 ≤3,9 mmol/l: 12,2	≤3,1 mmol/l: 2,3 ≤3,9 mmol/l: 11,0	≤3,1 mmol/l: 2,3 ≤3,9 mmol/l: 11,1
<p>* Definovaná jako příhoda odpovídající hypoglykemii, kdy pacient potřeboval k zotavení asistenci jiné osoby, ztratil vědomí nebo měl záchvat (bez ohledu na to, zda bylo provedeno a zdokumentováno biochemické vyšetření nízké hladiny glukózy). Všechny závažné hypoglykemické příhody byly zhodnoceny pozitivně.</p> <p>† Definovaná jako zdokumentovaná hladina glukózy v krvi dle vlastních měření (SMBG) nebo dle laboratorních testů na úrovni prahové hodnoty 3,1, resp. 3,9 mmol/l nebo nižší.</p> <p>‡ Definovaná jako příhoda, k níž došlo v době mezi 00:00 a 05:59 hodin.</p> <p>^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01</p>			

Ve studii 3 byla 24týdenní incidence závažné hypoglykemie u 2,4 %, resp. 3,0 % pacientů na placebo, resp. sotagliflozinu 400 mg a snížení míry výskytu případů hypoglykemie po 24 týdnech (glukóza v krvi ≤3,1 mmol/l) u sotagliflozinu 400 mg bylo 22 % (p<0,001) ve srovnání se samotným inzulinem.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve třech randomizovaných klinických hodnoceních fáze 3 u pacientů s diabetem 1. typu byli vyloučeni pacienti s hodnotou eGFR <45 ml/min/1,73 m²; 79 pacientů, kteří dostávali sotagliflozin, mělo eGFR <60 ml/min/1,73 m² a 841 pacientů mělo eGFR ≥ 60 až ≤ 90 ml/min/1,73 m². Snížení HbA1c pozorované u pacientů s eGFR ≥ 60 až <90 ml/min/1,73 m² bylo srovnatelné se snížením HbA1c pozorované u pacientů s eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². U pacientů s eGFR <60 ml/min/1,73 m² bylo pozorováno numerická snížení HbA1c. Při léčbě sotagliflozinem nebyly pozorovány žádné obecné rozdíly v bezpečnosti ve srovnání se samotným inzulinem u subjektů s eGFR mezi 45 a 60 ml/min/1,73 m².

Plazmatická glukóza nalačno (FPG)

V předem specifikované souhrnné analýze studie 1 a studie 2 vedla léčba sotagliflozinem použitým jako doplněk k inzulinu ve 24. týdnu k LS průměrným změnám FPG oproti výchozí hodnotě o -0,56 mmol/l při podávání sotagliflozinu 200 mg, resp. -0,87 mmol/l při podávání sotagliflozinu 400 mg ve srovnání se samotným inzulinem (0,32 mmol/l).

Ve studii 3 došlo k významnému snížení hladiny FPG o 0,79 mmol/l (p <0,001) při podávání sotagliflozinu 400 mg ve 24. týdnu ve srovnání se samotným inzulinem.

Krevní tlak

V předem specifikované souhrnné analýze studie 1 a studie 2 vedla léčba sotagliflozinem použitým jako doplněk k inzulinu ke snížení hodnoty SBP (-0,6 mmHg u placeba, -2,6 mmHg u sotagliflozinu 200 mg a -4,1 mmHg u sotagliflozinu 400 mg) ve 12. týdnu. Souhrnná analýza změny hodnoty SBP u pacientů s výchozí hodnotou SBP \geq 130 mmHg prokázala větší snížení SBP ve 12. týdnu (-5,4 mmHg u placeba, -9,0 mmHg u sotagliflozinu 200 mg a -10,7 mmHg u sotagliflozinu 400 mg).

Pediatrická populace

Evropská léková agentura (EMA) odložila povinnost předložit výsledky studií přípravku Zynquista v jedné nebo více podskupinách dětské populace s diabetem mellitem 1. typu (viz bod 4.2 obsahující informace o použití u pediatrické populace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) sotagliflozinu byla stanovena u zdravých subjektů a u diabetických pacientů. Mezi oběma populacemi nebyly zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly.

Absorpce

Medián T_{max} se pohyboval v rozmezí od 1,25 do 3 hodin při jedné dávce v rozmezí 400 až 2000 mg. Po podání více dávek (400 mg a 800 mg) se medián T_{max} pohyboval v rozmezí 2,5 až 4 hodiny. Odhadované množství léku absorbované po podání jedné dávky [^{14}C]-sotagliflozinu bylo minimálně 71 %, a to na základě zjištěného množství [^{14}C]-sotagliflozinu v moči a jeho metabolitů ve stolici. Při podání tablet sotagliflozinu s vysokokalorickou snídaní se plazmatická expozice sotagliflozinu stanovena na základě hodnot C_{max} a AUC_{0-inf} zvýšila přibližně 2,5násobně ve srovnání se stavem nalačno (1,5násobně).

Distribuce

Sotagliflozin a jeho hlavní lidský metabolit, 3-O-glukuronid (M19), vykazovaly vysokou míru vazby na lidské plazmatické proteiny *in vitro* (nevázaná frakce cca. 2 %), která nezávisela na koncentraci sotagliflozinu a M19. V klinických studiích byla vysoká míra vazby na proteiny potvrzena a nebyla ovlivněna snížením ledvinové nebo jaterní funkce.

Po podání jedné perorální dávky [^{14}C]-sotagliflozinu 400 mg byl zjištěn velmi vysoký distribuční objem sotagliflozinu při průměrné hodnotě 9392 l.

Biotransformace

U zdravých subjektů bylo po podání jedné dávky [^{14}C]-sotagliflozinu 400 mg zjištěno, že sotagliflozin byl intenzivně metabolizován především na M19, který představoval 94,3 % radioaktivity v plazmě. Primární metabolickou cestou sotagliflozinu u lidí je glukuronidace pomocí uridin 5'-difosfo-glukuronosyltransferáz, primárně pomocí UGT1A9 a v mnohem menší míře pomocí UGT1A1 a UGT2B7, stejně jako oxidace pomocí CYP3A4.

Po inkubaci sotagliflozinu s enzymem UGT1A9 byl jako hlavní konjugát zjištěn M19. Nebyly identifikovány žádné acyl-glukuronidy sotagliflozinu

Ve studiích *in vitro* sotagliflozin neinhiboval CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4, ani neindukoval CYP 1A2, 2B6 nebo 3A4.

Sotagliflozin a M19 nevykazují významný potenciál inhibovat OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

M19 je induktor a inhibitor CYP3A4 a inhibitor CYP2D6.

Bylo prokázáno, že *in vitro* má sotagliflozin inhibiční účinky na P-gp a protein rezistence vůči karcinomu prsu (BCRP). M19 prokázal *in vitro* inhibiční účinky proti OATP1B1/B3 a MRP2.

Eliminace/exkrece

Po podání jedné dávky [¹⁴C]-sotagliflozinu 400 mg bylo 57,% radioaktivity vyloučeno močí a 37 % stolicí. Tyto výsledky naznačují, že hlavní cestou eliminace jsou ledviny. Převládající metabolit zjištěný v moči byl M19, který představoval v průměru 33 % podané radioaktivní dávky. Nezměněný [¹⁴C]-sotagliflozin zjištěný v extraktu stolice byl zodpovědný za hlavní vrchol radioaktivity a představoval průměrně 23 % celkové podané radioaktivní dávky. U zdravých dobrovolníků byla průměrná celková clearance (CL/F) sotagliflozinu v rozmezí od 261 do 374 l/hod. Hodnota CL/F odhadovaná s použitím populační FK, která většinou hodnotila pacienty s T1DM, byla 239 l/hod. Průměrný terminální poločas rozpadu T_{1/2} se pohyboval v rozmezí od 21 do 35 hodin u sotagliflozinu a od 19 do 26 hodin u M19.

Linearita/nelinearita

FK sotagliflozinu v rozmezí dávky od 200 mg do 400 mg je úměrná dávce léčivých dávek podaných jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Expozice sotagliflozinu byla hodnocena ve specializované studii u subjektů s mírnou (clearance kreatininu [CL_{Kr}]: 60 až méně než 90 ml/min) a středně těžkou (CL_{Kr}: 30 až méně než 60 ml/min) poruchou funkce ledvin a s normální funkcí ledvin. U subjektů s poruchou funkce ledvin byla po podání jednorázové dávky 400 mg expozice vůči sotagliflozinu přibližně 1,7krát vyšší u jedinců s mírnou poruchou, resp. až 2,7krát vyšší u subjektů se středně těžkou poruchou ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin.

Clearance sotagliflozinu klesá se snižující se renální funkcí. Populační FK model obsahující údaje pacientů s poruchou ledvin a zdravých subjektů s odhadem pro subjekty s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stádia II (eGFR ≥ 60 a <90 ml/min/1,73 m²), resp. CKD stádia IIIa (eGFR ≥ 45 a <60 ml/min/1,73 m²), kdy expozice sotagliflozinu byla 1,5násobně vyšší než u subjektů s normální funkcí ledvin. U pacientů s CKD stádia IIIb (eGFR ≥ 30 a <45 ml/min/1,73 m²), resp. CKD stádia IV (eGFR ≥ 15 a <30 ml/min/1,73 m²) byla expozice sotagliflozinu 1,95; resp. 2,25krát vyšší než u subjektů s normální funkcí ledvin.

Porucha funkce jater

Ve studii prováděné u subjektů se sníženou funkcí jater bylo zjištěno, že hodnota AUC sotagliflozinu nebyla zvýšena u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A), ale byla zvýšena přibližně 3krát u osob se středně těžkou (Child-Pugh třída B), resp. cca 6krát u osob s těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater.

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

Na základě populační FK analýzy neměl věk žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku sotagliflozinu.

Tělesná hmotnost

Na základě populační FK analýzy bylo zjištěno, že expozice sotagliflozinu klesá se zvýšenou tělesnou hmotností. Pacienti s nízkou tělesnou hmotností mohou mít proto poněkud vyšší expozici a pacienti s vysokou tělesnou hmotností poněkud sníženou expozici. Rozdíly v expozici však nebyly považovány za klinicky významné, a proto není požadována úprava dávky vzhledem k hmotnosti.

Pohlaví a rasa

Na základě populační FK analýzy neměly pohlaví a rasa klinicky významný účinek na FK sotagliflozinu.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studii karcinogenity u potkanů bylo u samců pozorováno statisticky významné zvýšení karcinomu folikulárních buněk štítné žlázy při nejvyšší hodnocené dávce 75 mg/kg/den, tj. přibližně 14násobku maximální doporučené lidské dávky (MRHD). Studie opakovaných dávek, jejímž cílem bylo posoudit potenciální mechanismy odpovědné za zvýšení výskytu karcinomu štítné žlázy pozorované ve studii karcinogenity u potkanů, dospěla k závěru, že zvýšení bylo spojeno se zvýšením hladiny tyreotropního hormonu (TSH) souvisejícím se sotagliflozinem. U potkanů byl TSH považován za primární karcinogen, přičemž sotagliflozin fungoval jako sekundární karcinogen. Tyto změny nebyly považovány za relevantní pro člověka, protože TSH není u člověka karcinogenní.

Sotagliflozin neměl mutagenní ani klastogenní účinky.

Ve studii fertility u potkanů neměl sotagliflozin žádný účinek na schopnost reprodukce, fertilitu a životoschopnost embrya/plodu

V juvenilní toxikologické studii prováděné u potkanů byly pozorovány renální změny, pokud byl sotagliflozin podáván během období vývoje ledvin, což odpovídá konci druhého a třetímu trimestru těhotenství u člověka. Expozice činila přibližně 5násobek (samci), resp. 11násobek (samice) klinické expozice při podání maximální doporučené dávky pro člověka (Maximum Recommended Human Dose = MRHD) a způsobila reverzibilní dilataci renálních tubulů.

Ve studiích embryo-fetálního vývoje u potkanů a králíků byl sotagliflozin podáván perorálně v dávkách až 350 mg/kg u potkanů a 200 mg/kg u králíků. Ve studii u potkanů byla pozorována embryoletalita, účinky na růst plodu spolu s kardiovaskulárními a skeletálními abnormalitami při expozici ve výši 158násobku expozice u člověka při dávce 400 mg/den. Nežádoucí účinky na vývoj embrya a plodu u dávky 350 mg/kg/den byly spojeny s toxicitou pro matku (úbytek tělesné hmotnosti/snížený přírůstek tělesné hmotnosti a snížená spotřeba potravy v průběhu 6. až 8. dne gestace). Expozice na úrovni hladiny bez pozorovaného účinku u potkanů byla 40násobkem expozice při podání MRHD. U králíků nebyla pozorována žádná vývojová toxicita při dávce do 200 mg/kg/den, což je až 9násobek expozice u člověka při podání MRHD.

V pre-/postnatální vývojové studii nebyly u potkanů pozorovány žádné nežádoucí účinky související se sotagliflozinem u březích a kojících samic, či účinky na vývoj potomků.

Ve studii, která hodnotila potenciální účinky sotagliflozinu na vývoj mladých potkanů, nebyla pozorována žádná toxicita spojená se sotagliflozinem po podání perorálních dávek až do výše 18násobku MRHD u samců, resp. 31násobku MRHD u samic (400 mg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E460i)
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Mastek

Potah

Polyvinylalkohol
Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Potisk

Šelak
Černý oxid železitý (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný PVC/PCTFE/Al blistr.

Balení po 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 potahovaných tabletách a vícečetné balení 200 potahovaných tablet (2 balení po 100 potahovaných tabletách).

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Zynquista 200 mg potahované tablety:

EU/1/19/1363/001 10 potahované tablety

EU/1/19/1363/002 20 film potahované tablety

EU/1/19/1363/003 30 film potahované tablety

EU/1/19/1363/004 60 film potahované tablety

EU/1/19/1363/005 90 film potahované tablety

EU/1/19/1363/006 100 film potahované tablety

EU/1/19/1363/007 180 film potahované tablety

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) potahované tablety (vícečetné balení)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26 Duben 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc Cedex
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před tím, než se v každém členském státě uvede na trh přípravek Zynquista (sotagliflozin), sloužící jako adjuvantní terapie k léčbě inzulinem ke zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu s body mass index (BMI) ≥ 27 kg/m², kteří navzdory optimální inzulinové terapii nedosáhli adekvátní kontroly glykemie, se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s národní lékovou agenturou o obsahu a podobě edukačních materiálů pro sotagliflozin, a to včetně komunikačních prostředků, distribuce a všech dalších aspektů programu. Cílem edukačních materiálů je poskytnout návod, jak zvládnout riziko diabetické ketoacidózy (DKA) u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státě, kde je sotagliflozin obchodován, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/ošetřovatelé, kteří tento přípravek předepisují, vydávají nebo užívají,

přístup k:

- Příručky pro zdravotnické pracovníky, včetně dotazníku pro předepisujícího lékaře
- Příručky pro pacienta/pečovatele
- Výstražné kartě pacienta

Příručka pro zdravotnické pracovníky, včetně dotazníku pro předepisujícího lékaře musí obsahovat následující důležité součásti:

- Sotagliflozin není náhrada inzulínu (a neovlivňuje senzitivitu na inzulín).
- Při léčbě sotagliflozinem je vyšší riziko DKA.
- Při léčbě sotagliflozinem nebudou hladiny glukózy adekvátně reflektovat potřeby inzulínu a u pacientů léčených sotagliflozinem se může rozvinout DKA, i když je glykemie nižší než 14 mmol/l (250 mg/dl). Proto musí být sledování glykemie doplněno sledováním ketonů.
- Pacienti s euglykemickou DKA mohou potřebovat kromě standardní péče při DKA glukózu. V případě výskytu DKA musí být léčba sotagliflozinem přerušena.
- Příručka pro lékaře pro zhodnocení, zda je pacient vhodný pro předepsání sotagliflozinu, např. kritéria pro výběr pacienta, která zahrnují dodržování inzulínové terapie a mezní hodnoty inzulínu, pacientovy hodnoty beta-hydroxybutyrátu (BHB) < 0,6 mmol/l nebo ketonů v moči < 1+, BMI \geq 27 kg/m², absenci rizikových faktorů DKA.
- Příručka pro lékaře pro zhodnocení, zda je pacient připravený a ochotný provádět samotestování ketonů před léčbou a během léčby.
- Souhrn doporučení pro pacienty, zejména pokud jde o měření ketonů v krvi a zvládnutí dnů, kdy se pacient necítí dobře.
- Pro pacienty, kteří používají inzulínové pumpy: omezení předepisování sotagliflozinu pro pacienty zvyklým používat pumpu a běžné způsoby řešení potíží v případě, že z důvodu poruchy pumpy dojde k přerušení dávek inzulínu.
- Poradit pacientovi a zhodnotit jeho schopnosti sledovat ketony při stanovování jejich výchozích hodnot 1 až 2 týdny před zahájením léčby a ujistit se, že pacient
 - Byl vzdělán/proškolen jak měřit ketony a jak výsledky interpretovat/jaké kroky podniknout na základě výsledků měření.
 - Je ochotný/schopný provádět testování ketonů jak je předepsáno.
 - Má dostatečné informace o tom, co je třeba podniknout ve dnech, kdy se necítí dobře.
- Před zahájením sotagliflozinové terapie se ujistit, že pacient má optimální inzulínovou terapii.
- Léčba sotagliflozinem musí být před chirurgickým zákrokem nebo v případě hospitalizace s akutním závažným onemocněním dočasně zastavena.
- V případě, že podávání sotagliflozinu vede k výraznému poklesu potřeby inzulínu, musí být zváženo ukončení léčby sotagliflozinem, aby se zabránilo vysokému riziku DKA.

Příručka pro pacienta/pečovatele musí obsahovat následující důležité součásti:

- Sotagliflozin není náhrada inzulínu.
- DKA se může u pacientů léčených sotagliflozinem objevit, i když jsou hodnoty glukózy v krvi nižší než 14 mmol/l (250 mg/dl), tj. vysvětlení pojmu euglykemická DKA.
- Znamky/příznaky DKA - pokud není DKA adekvátně zvládnuta, může být závažná až fatální.
- Jak měřit ketony, jak interpretovat výsledky a co dělat v případě hyperketonemie/DKA (ihned kontaktovat lékaře, pokud BHB > 0,6 mmol/l s příznaky nebo pokud BHB > 1,5 mmol/l s příznaky nebo bez nich).
- Dávka inzulínu má být snížena pouze, pokud je potřeba předejít hypoglykémii a musí být snížena opatrně, aby se zabránilo ketóze a DKA.
- Při léčbě sotagliflozinem nezačínajte s omezováním příjmu kalorií nebo sacharidů.

Výstražná karta pacienta musí obsahovat následující důležité součásti:

- Výstražnou kartu pacienta je třeba ukázat každému zdravotnickému pracovníkovi, se kterým pacient řeší svůj zdravotní stav.

- DKA se může u pacientů léčených sotagliflozinem rozvinout, i když jsou hladiny glukózy v krvi nižší než 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Znamky/příznaky DKA.
 - Pacienti s euglykemickou DKA musí dostat glukózu, inzulin a tekutiny na DKA, léčba sotagliflozinem musí být přerušena.
 - Léčba sotagliflozinem musí být dočasně zastavena před chirurgickým zákrokem nebo hospitalizací z důvodu akutního závažného onemocnění.
 - „Kontaktní údaje lékaře“, který sotagliflozin předepsal a „Jméno pacienta“.
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS) : Za účelem odhadnout incidenci DKA u T1DM u pacientů léčených sotagliflozinem, vyhodnotit efektivitu opatření minimalizace rizik implementovaných v Evropě, musí MAH provést a předložit výsledky z observační kohortové studie za použití existujících zdrojů dat z evropských států, kde bude sotagliflozin uveden na trh pro T1DM.	31/12/2024

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA s Blue boxem

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zynquista 200 mg potahované tablety
sotagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje sotagliflozinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

10 potahovaných tablet

20 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

100 potahovaných tablet

180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zynquista

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód obsahující jedinečný identifikátor.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA** vícečetné balení (s Blue Boxem)**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynquista 200 mg potahované tablety
sotagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje sotagliflozinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 200 (2 balení po 100) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1363/008 200 potahovaných tablet (2 balení po 100)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Zynquista

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód obsahující jedinečný identifikátor.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA bez Blue Box

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zynquista 200 mg potahované tablety
sotagliflozinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje sotagliflozinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

100 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 balení po 100 potahovaných tabletách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Zynquista

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zynquista 200 mg potahované tablety
sotagliflozinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Guidehouse Germany GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Výstražná karta pacienta

Výstražná karta pacienta

Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace o diabetické ketoacidóze (DKA).

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tak, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz konec bodu 4.

Informace pro pacienta:

Prosím, noste tuto kartu stále u sebe a ukažte ji každému zdravotnickému pracovníkovi, se kterým budete řešit svůj zdravotní stav, aby byl informován, že se nyní léčíte přípravkem ZYNQUISTA.

Projděte si prosím Příručku pro pacienta/pečovatele s Vaším lékařem, abyste získal(a) více informací o užívání přípravku Zynquista a o riziku diabetické ketoacidózy (DKA). Pro získání všech informací o přípravku Zynquista si přečtěte příbalovou informaci a návod k použití.

Informace pro zdravotnické pracovníky:

Tento pacient užívá přípravek ZYNQUISTA určený k léčbě diabetu mellitu 1. typu (T1DM). Tato léčba je indikována jako doplňující léčba k léčbě inzulinem ke zlepšení glykemické kontroly u dospělých pacientů s diabetem mellitem 1. typu s indexem tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, kteří navzdory optimální inzulinové terapii nedosáhli požadované regulace glykemie.

- Přípravek ZYNQUISTA zvyšuje riziko DKA. DKA se může objevit u pacientů léčených přípravkem Zynquista, i když jsou hladiny glukózy v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Tato atypická prezentace DKA může zpozdit diagnózu a léčbu.
- Pro pacienty užívající přípravek ZYNQUISTA není sledování glukózy spolehlivým ukazatelem DKA a musí být nahrazeno sledováním ketonů.
- Znamky a příznaky DKA zahrnují:
 - nauzeu, zvracení nebo bolest břicha
 - anorexii
 - nadměrnou žízeň
 - neobvyklou únavu nebo ospalost
 - potíže s dýcháním
 - zmatenost.
- Okamžitě přerušte podávání přípravku Zynquista, pokud je pacientova hladina BHB $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (1+ ketonů v moči) s příznaky nebo pokud je BHB $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (2+ ketonů v moči) s přítomností příznaků či bez nich.
- Pacientovi s euglykemickou DKA je nutné podat glukózu, inzulin a tekutiny k léčbě DKA a léčba sotagliflozinem musí být přerušena.
- Před chirurgickým zákrokem nebo hospitalizací z důvodu akutního vážného onemocnění musí být podávání přípravku ZYNQUISTA dočasně zastaveno.

Jméno pacienta:-----

Datum, kdy byl přípravek ZYNQUISTA prvně předepsán:-----

Název zdravotnického zařízení:-----

Jméno ošetřujícího lékaře:-----

Kontaktní telefonní číslo na ošetřujícího lékaře:-----

B. PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Příbalové informace: informace pro pacienta

Zynquista 200 mg potahované tablety sotagliflozinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zynquista a k čemu se používá.
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zynquista užívat.
3. Jak se přípravek Zynquista užívá.
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zynquista uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zynquista a k čemu se používá

Přípravek Zynquista obsahuje léčivou látku sotagliflozin, která snižuje hladinu glukózy v krvi (krevní cukr). Sotagliflozin způsobuje zpomalení a snížení vstřebávání glukózy z potravy a zvyšuje množství glukózy vyloučené močí. Tyto účinky společně pomáhají snížit zvýšené množství glukózy v krvi, ke kterému dochází u pacientů s diabetem (cukrovkou).

Přípravek Zynquista se používá jako doplněk k léčbě inzulinem u dospělých pacientů s diabetem 1. typu s indexem tělesné hmotnosti (BMI) vyšším nebo rovným 27. BMI se měří poměrem Vaší váhy k výšce. Diabetes 1. typu je onemocnění, kdy imunitní systém Vašeho těla ničí buňky produkující inzulin ve slinivce břišní a tělo produkuje málo inzulinu nebo neprodukuje žádný inzulin - hormon, který je odpovědný za regulaci hladiny cukru v krvi.

Je důležité, abyste nadále dodržovali stanovenou dietu, plán cvičení a inzulinovou léčbu, na kterých jste se dohodli s Vaším lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Zynquista užívat

Neužívejte přípravek Zynquista:

- jestliže jste alergický(á) na sotagliflozin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Diabetická ketoacidóza (DKA) může někdy představovat život ohrožující stav, který může doprovázet onemocnění diabetem z důvodu zvýšené hladiny „ketolátek“ ve Vaší moči nebo krvi, zjištěné na základě testů. Pokud se u vás objeví tyto příznaky, kontaktujte svého lékaře nebo se ihned dostavte do nejbližší nemocnice.

Riziko vzniku diabetické ketoacidózy se zvyšuje déletrvajícím hladověním, nadměrnou konzumací alkoholu, závislostí na drogách, dehydratací, náhlým snížením dávek inzulínu nebo vyšší potřebou inzulínu v důsledku závažného chirurgického zákroku, vážného onemocnění nebo infekce. Viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Kromě této příbalové informace obsahuje balení rovněž Výstražnou kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které budete potřebovat před léčbou a během léčby přípravkem Zynquista. Váš lékař Vás objedná na speciální návštěvu s účelem Vašeho zaškolení, kde s Vámi prodiskutují riziko DKA, jak poznat rizikové faktory, známky nebo příznaky DKA, jak a kdy sledovat hladiny ketonů a jaké kroky podniknout v případě, že jsou hodnoty ketonů zvýšené.

Před užitím přípravku Zynquista a během léčby se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte následující příznaky, které mohou být známkou vzácného, ale závažného onemocnění, diabetické ketoacidózy (**viz také bod 4**):
 - pocit na zvracení, zvracení nebo bolest břicha
 - nadměrná žízeň
 - trvalý pocit únavy
 - vysoká hladina ketonů v moči nebo beta-hydroxybutyrátu (BHB) v krevních testech
 - potíže s dýcháním/rychlé, hluboké dýchání
 - dech, který je cítit po ovoci
 - obtížné soustředění nebo zmatenost
 - rychlá ztráta hmotnosti
- jestliže máte akutní onemocnění nebo podstupujete chirurgický zákrok
- jestliže nemáte přístup k pomůckám na testování ketonů nebo možnost okamžitého přístupu k lékaři v případě, že jsou hladiny ketonů v krvi nebo moči zvýšené
- jestliže užíváte nízkou dávku inzulínu
- jestliže držíte nízkokalorickou dietu, sacharidovou dietu nebo ketogenní dietu
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) diabetickou ketoacidózu (např. jedna epizoda v posledních 3 měsících nebo více než jedna epizoda v posledních 6 měsících)
- jestliže máte poruchu funkce ledvin
- jestliže máte poruchu funkce jater
- jestliže máte infekci ledvin nebo močových cest. Váš lékař Vás může požádat, abyste přestal(a) užívat přípravek Zynquista, dokud se váš stav nezlepší.
- jestliže máte v anamnéze chronické nebo opakované kvasinkové infekce pohlavních orgánů (moučnivku)
- pokud u Vás hrozí riziko dehydratace (např. pokud užíváte léky zvyšující vylučování moči [diuretika] nebo máte nižší krevní tlak nebo pokud je vám více než 65 let). Zeptejte se na způsoby jak předcházet dehydrataci.
- pokud se u Vás rozvine kombinace příznaků jako jsou bolest, citlivost, zarudnutí nebo svědění pohlavních orgánů nebo oblasti mezi pohlavními orgány a konečníkem spolu s horečkou nebo se celkově necítíte dobře. Tyto příznaky mohou být známkou vzácné, nicméně závažné nebo dokonce život ohrožující infekce nazývané nekrotizující fasciitida perinea neboli Fournierova gangréna, která ničí tkáň pod kůží. Fournierova gangréna musí být ihned léčena.

Péče o nohy

U všech pacientů s diabetem je důležité pravidelně kontrolovat nohy a chodidla a dodržovat veškeré rady a doporučení lékaře nebo zdravotní sestry týkající se péče o nohy.

Glukóza v moči

Vzhledem k mechanismu fungování přípravku Zynquista bude Vaše moč po dobu léčby tímto přípravkem vykazovat pozitivní výsledky testů na obsah cukru v moči.

Děti a dospívající

Přípravek Zynquista se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože působení přípravku u těchto pacientů nebylo předmětem zkoumání.

Další léčivé přípravky a přípravek Zynquista

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, zejména pokud užíváte některý z následujících léků:

- digoxin nebo digitoxin (léky užívané k léčbě srdečních obtíží). Pokud budete užívat tyto léky společně s přípravkem Zynquista, bude potřeba kontrolovat hladinu digoxinu nebo digitoxinu ve Vaší krvi.
- fenytoin nebo fenobarbital (léky k léčbě epilepsie používané k potlačení záchvatů)
- ritonavir (léčivý přípravek používaný k léčbě infekce HIV)
- rifampicin (antibiotikum užívané k léčbě tuberkulózy a některých dalších infekcí).

Jelikož se sotagliflozin užívá společně s inzulinem, může se během léčby objevit hypoglykémie. Váš lékař může snížit dávku inzulínu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Poraďte se se svým lékařem o tom, jak nejlépe regulovat hladinu cukru v krvi během těhotenství. Přípravek Zynquista se nemá užívat během posledních šesti měsíců těhotenství.

Poraďte se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat, jestliže chcete kojít nebo kojíte. Není známo, zda tento lék přechází do mateřského mléka. Neužívejte tento lék, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U přípravku Zynquista se nepředpokládá, že by ovlivňoval Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Zynquista se však užívá spolu s inzulinem, který může způsobit přílišné snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémie), což může mít za následek příznaky jako třes, pocení a poruchy vidění. Tyto příznaky mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Neříd'te a neobsluhujte stroje, pokud během léčby diabetu trpíte závratí.

3. Jak se přípravek Zynquista užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku užívat

Doporučená dávka přípravku Zynquista je jedna 200mg tableta jednou denně před prvním denním jídlem. Váš lékař rozhodne, zda je potřeba zvýšit dávku na 400 mg jednou denně.

Váš lékař Vám předepíše dávku, která je pro Vás vhodná. Neměňte ji, pokud Vám lékař neřekne.

Užívání tohoto přípravku

- Přípravek Zynquista se užívá perorálně (podává se ústy) jednou denně.
- Tableta se užívá před prvním denním jídlem.
- Při užívání přípravku Zynquista se ohledně dávkování inzulínu říd'te pokyny lékaře.

Lékař Vám předepíše přípravek Zynquista společně s inzulínovou léčbou, aby se snížilo množství cukru v krvi. Říd'te se pokyny lékaře ohledně užívání těchto přípravků, abyste dosáhl(a) optimálních výsledků pro Vaše zdraví.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Zynquista, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku Zynquista, než jste měl(a), ihned kontaktujte lékaře nebo jeďte do nemocnice. Balení léčivého přípravku si vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Zynquista

Jestliže jste zapomněl(a) užít příslušnou dávku, musíte ji užít ihned, jakmile si na to vzpomenete.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Zynquista

Nepřestávejte užívat přípravek Zynquista, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Zynquista užívat, může u Vás dojít ke zvýšení hladiny cukru v krvi.

Pokud máte jakékoliv další otázky jak užívat tento léčivý přípravek, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento léčivý přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, kontaktujte okamžitě lékaře nebo nejbližší nemocnici:

Diabetická ketoacidóza (DKA), častý výskyt (může postihnout až 1 ze 100 osob)

Toto jsou známky a příznaky diabetické ketoacidózy (viz také bod 2 „Upozornění a opatření“):

- pocit na zvracení, zvracení nebo bolest břicha
- nadměrná žízeň
- nepřetržitý pocit únavy
- vysoká hladina ketonů v moči nebo beta-hydroxybutyrátu (BHB) v krvi na základě testů
- potíže s dýcháním/rychlé, hluboké dýchání
- dech, který je cítit po ovoci
- obtížné soustředění nebo zmatenost
- rychlý úbytek tělesné hmotnosti

Během léčby přípravkem Zynquista se riziko DKA zvyšuje a může se vyskytnout při nízké, normální nebo vysoké hladině glukózy v krvi. Kontrolujte ketony pravidelně během prvních dvou týdnů od zahájení léčby přípravkem Zynquista. Pokud máte některý z těchto příznaků nebo jste v situaci, která by mohla vést ke zvýšenému riziku vzniku DKA, musíte zkontrolovat hladinu ketonů buď v krvi, nebo v moči. Pokud používáte inzulinovou pumpu, kontrolujte hladiny ketonů tři až čtyři hodiny po výměně součástí pumpy.

V případě potenciální DKA nebo zvýšení hladin ketonů kontaktujte okamžitě svého lékaře nebo se dostavte do nejbližší nemocnice. Lékař může rozhodnout o dočasném ukončení léčby přípravkem Zynquista.

Během návštěvy ve specializované poradně s Vámi Váš lékař prodiskutuje, jak postupovat, pokud jsou hladiny ketonů zvýšené, aby se zabránilo DKA (viz bod 2).

Ujistěte se, že máte neustále u sebe Výstražnou kartu pacienta, kterou Vám dal Váš lékař a která je také součástí každého balení. Sdílejte ji s příslušnými lékaři, zdravotními sestrami nebo lékárníky pokud potřebujete jakoukoli léčbu.

Výstražnou kartu pacienta můžete také získat naskenováním QR kódu nebo na webových stránkách níže:

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- kvasinkové infekce (moučnivka) vagíny (příznaky zahrnují podráždění, svědění, neobvyklý výtok nebo zápach)

Časté (mohou postihovat více než 1 ze 100 osob)

- průjem
- zvýšená hladina ketonů v krvi kvasinková infekce (moučnivka) penisu (příznaky mohou zahrnovat podráždění, svědění, neobvyklý výtok nebo zápach)

- větší objem moči než obvykle nebo častější nucení na močení
- infekce močového ústrojí, příznaky zahrnují pálení při močení, zakalenou moč, bolest v pánevní oblasti nebo střední části zad (pokud jsou infekcí postiženy ledviny)
- dehydratace (ztráta příliš velkého množství vody z těla, příznaky zahrnují sucho v ústech, točení hlavy, pocit na omdlení nebo slabost, především při vstávání, mdlobu)
- nadýmání
- krevní testy mohou vykazovat zvýšenou hodnotu špatného cholesterolu (nazývaného LDL-cholesterol, druh tuku přítomného v krvi)
- krevní testy mohou vykazovat zvýšené množství krevního barviva v červených krvinkách (zvaného hemoglobin)
- krevní testy mohou vykazovat zvýšené hodnoty parametrů souvisejících s funkcí ledvin (jako např. „kreatinin“).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zynquista uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud zjistíte, že obal je poškozený nebo vykazuje známky poškození.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zynquista obsahuje

- Léčivou látkou je sotagliflozinum.
- Jedna tableta obsahuje sotagliflozinum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: mikrokrystalická celulosaa (E460i), sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý; magnesium-stearát; mastek.
 - potah: polyvinylalkohol; makrogol; oxid titaničitý (E171); mastek; hlinitý lak indigokarmínu (E132).
 - potisk: šelak; černý oxid železitý (E172); propylenglykol

Jak přípravek Zynquista vypadá a co obsahuje toto balení

Zynquista 200 mg potahované tablety jsou oválné, modré, s černým potiskem „2456“ na jedné straně (délka tablety: 14,2 mm, šířka tablety: 8,7 mm).

Přípravek Zynquista je dostupný v PVC/PCTFE/Al neprůhledných blistrech.

Velikost balení: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 potahovaných tablet a vícečetné balení obsahující 200 potahovaných tablet (2 balení po 100 potahovaných tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Německo

Výrobce

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>