

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Zynquista 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg sotagliflozina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalna, plava, filmom obložena tableta s oznakom „2456“ otisnutom crnom tintom na jednoj strani (duljina tablete: 14,2 mm, širina tablete: 8,7 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zynquista je indicirana kao dodatak inzulinskoj terapiji za poboljšanje kontrole glikemije u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 1 i indeksom tjelesne mase (ITM) ≥ 27 kg/m² u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije unatoč optimalnoj inzulinskoj terapiji.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Zynquista mora započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s liječenjem šećerne bolesti tipa 1.

Doziranje

Preporučena doza je 200 mg sotagliflozina jedanput na dan prije prvog dnevnog obroka. Nakon najmanje tri mjeseca, ako je potrebna dodatna kontrola glikemije, bolesnicima koji podnose sotagliflozin u dozi od 200 mg, doza se može povećati na 400 mg jedanput na dan.

Prije uvođenja liječenja sotagliflozinom u dozi od 200 mg i prije povećanja doze sotagliflozina na 400 mg:

- Potrebno je ocijeniti faktore rizika za dijabetičku ketoacidozu (DKA) i odrediti vrijednosti ketona prema uobičajenoj praksi. Ako su povišene vrijednosti ketona (izmjerena vrijednost beta-hidroksibutirata [BHB] u krvi iznad 0,6 mmol/l ili jedan plus [+] za ketone u mokraći), ne smije se započeti liječenje sotagliflozinom niti se doza smije povećati na 400 mg dok vrijednosti ketona ne budu u normalnom rasponu (vidjeti dio 4.4).
- Preporučuje se da bolesnici nekoliko puta izmjere početne vrijednosti ketona u krvi ili mokraći tijekom jednoga do dva tjedna prije uvođenja liječenja sotagliflozinom te da prepoznaju kako njihovo ponašanje i okolnosti utječu na vrijednosti ketona.
- Bolesnici moraju biti u stanju svakodnevno samostalno kontrolirati određene aspekte svoje bolesti, što uključuje samostalno praćenje vrijednosti glukoze i ketona.

- Bolesnicima treba održati posebnu edukaciju na kojoj ih treba informirati o riziku od DKA, o tome kako će prepoznati faktore rizika za DKA te znakove ili simptome DKA, kako i kada trebaju pratiti vrijednosti ketona i što trebaju učiniti u slučaju povišenih vrijednosti ketona (vidjeti dio 4.4).
- U bolesnika s tim stanjem preporučuje se korekcija deplecije volumena prije uvođenja sotagliflozina (vidjeti dio 4.4).

Sotagliflozin se smije primjenjivati samo kao dodatak inzulinu. Kako bi se izbjegla hipoglikemija kod prve doze sotagliflozina, može se razmotriti smanjenje prve doze bolusnog inzulina koji se primjenjuje uz obrok za 20%. Daljnje bolusne doze treba prilagoditi individualno na temelju vrijednosti glukoze u krvi. Ne preporučuje se smanjenje doze bazalnog inzulina pri uvođenju sotagliflozina. Nakon toga dozu bazalnog inzulina treba prilagođavati na temelju vrijednosti glukoze u krvi. Kada je to potrebno, dozu inzulina treba smanjivati uz oprez, kako bi se izbjegli ketoza i DKA.

Praćenje vrijednosti ketona tijekom liječenja:

Tijekom prvih 1 - 2 tjedna liječenja sotagliflozinom potrebno je redovito pratiti vrijednosti ketona. Učestalost određivanja vrijednosti ketona (bilo u krvi ili mokraći) nakon započinjanja liječenja treba individualno prilagoditi u skladu s načinom života i/ili faktorima rizika kod pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima treba reći koje mjere trebaju poduzeti u slučaju povišenih vrijednosti ketona. Preporučene mjere navode se u Tablici 1. Prednost se daje mjerenju vrijednosti ketona u krvi u odnosu na mokraću.

Tablica 1: Mjere koje treba poduzeti u slučaju povišenih vrijednosti ketona

Klinički stadij	Ketoni u krvi (beta-hidroksibutirat)	Ketoni u mokraći	Mjere
Ketonemija ili ketonurija	0,6 – 1,5 mmol/l	U tragovima ili mala količina +	<p>Bolesnik će možda morati primijeniti dodatni brzodjelujući inzulin i popiti vode. Treba uzeti dodatne ugljikohidrate ako su vrijednosti glukoze normalne ili niske.</p> <p>Vrijednosti ketona treba ponovno izmjeriti nakon dva sata. Potrebno je često provjeravati vrijednosti glukoze kako bi se izbjegla hiperglikemija ili hipoglikemija.</p> <p>Bolesnik treba odmah zatražiti savjet liječnika i prestati uzimati sotagliflozin ako su vrijednosti i dalje povišene i ako su prisutni simptomi.</p>
Prijeteća DKA	> 1,5 – 3,0 mmol/l	Umjerena količina ++	<p>Bolesnik treba odmah zatražiti savjet liječnika i prestati uzimati sotagliflozin.</p> <p>Bolesnik će možda morati primijeniti dodatni brzodjelujući inzulin i popiti vode. Treba uzeti dodatne ugljikohidrate ako su vrijednosti glukoze normalne ili niske.</p> <p>Vrijednosti ketona treba ponovno izmjeriti nakon dva sata. Potrebno je često provjeravati vrijednosti glukoze kako bi se izbjegla hiperglikemija ili hipoglikemija.</p>
Vjerojatna DKA	> 3,0 mmol/l	Velika do vrlo velika količina +++ / ++++	<p>Bolesnik mora odmah otići u hitnu službu bez odgode i prestati uzimati sotagliflozin.</p> <p>Bolesnik će možda morati primijeniti dodatni brzodjelujući inzulin i popiti vode. Treba uzeti dodatne ugljikohidrate ako su vrijednosti glukoze normalne ili niske.</p>

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka, treba je uzeti čim se sjeti. Ne smiju se uzeti dvije doze istoga dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Ne preporučuje se prilagođavanje doze na temelju dobi.

U bolesnika u dobi od 65 ili više godina treba uzeti u obzir funkciju bubrega i povećan rizik od deplecije volumena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Zbog ograničenog iskustva s liječenjem bolesnika u dobi od 75 i više godina, ne preporučuje se uvođenje liječenja sotagliflozinom.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se ocijeniti funkciju bubrega prije uvođenja sotagliflozina i periodički nakon toga (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se uvoditi sotagliflozin ako je procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) ispod 60 ml/min/1,73 m², a njegovu primjenu treba prekinuti ako je eGFR stalno ispod 45 ml/min/1,73 m² (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Sotagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni bolesnika na dijalizi jer se u tih bolesnika nije ispitivao (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Primjena sotagliflozina ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sotagliflozina u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Sotagliflozin se uzima jedanput na dan, prije prvog dnevnog obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dijabetička ketoacidoza

U bolesnika s povećanim rizikom od DKA inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) treba primjenjivati uz oprez. U kliničkim ispitivanjima sotagliflozina (objedinjeni podaci iz dvaju 52-tjednih placebom kontroliranih ispitivanja) incidencija dijabetičke ketoacidoze (DKA) bila je viša u skupini liječenoj sotagliflozinom nego u onoj koja je primala placebo (vidjeti dio 4.8).

Prije uvođenja sotagliflozina

Prije početka liječenja potrebno je ocijeniti rizik od DKA u bolesnika.

Sotagliflozin se ne smije uvesti bolesnicima s većim rizikom od DKA, kao što su:

- bolesnici s malim potrebama za inzulinom
- bolesnici koji ne primjenjuju optimalnu dozu inzulina ili koji su nedavno imali poteškoća s pridržavanjem liječenja ili opetovane pogreške s doziranjem inzulina i koji vjerojatno neće održavati odgovarajuće doziranje inzulina
- bolesnici koji su nedavno imali DKA ili koji imaju rekurentnu DKA u anamnezi (npr. 1 epizoda u protekla 3 mjeseca ili više od 1 epizode u proteklih 6 mjeseci).

- bolesnici s povećanim potrebama za inzulinom zbog akutne bolesti ili kirurškog zahvata
- bolesnici s povišenim vrijednostima ketona (izmjerena vrijednost BHB-a iznad 0,6 mmol/l ili jedan plus [+] za ketone u mokraći). Ako su vrijednosti ketona povišene (izmjerena vrijednost BHB-a iznad 0,6 mmol/l), liječenje sotagliflozinom ne smije se uvesti dok se vrijednosti ketona ne vrate u normalu (vidjeti dio 4.2).
- bolesnici koji nisu u stanju ili koji nisu voljni pratiti vrijednosti ketona
- bolesnici koji ustraju na ograničenom unosu kalorija, ograničenom unosu ugljikohidrata ili ketogenoj dijeti ili koji kontinuirano primjenjuju premale doze inzulina (npr. da bi se održali u stanju lipolize)
- bolesnici koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola ili uzimaju nedopuštene droge

Bolesnici koji koriste inzulinsku infuzijsku pumpu imaju veći rizik od DKA pa moraju imati iskustva s korištenjem pumpe, strategijama za rješavanje uobičajenih problema kod prekida u isporuci inzulina pumpom (problemi na mjestu ulaska u tijelo, začepljenje cijevi, prazan spremnik itd.) te primjenom dodatnih injekcija inzulina brizgalicom ili štrcaljkom po potrebi, u slučaju kvara pumpe. Bolesnici trebaju razmotriti praćenje vrijednosti ketona tri do četiri sata nakon zamjene materijala na pumpi. Bolesnici koji koriste pumpu trebaju također provjeriti vrijednosti ketona svaki put kad posumnjaju na prekid u isporuci inzulina, neovisno o vrijednostima glukoze u krvi. Injekcije inzulina treba primijeniti unutar 2 sata od neobjašnjivo visoke vrijednosti glukoze u krvi, a liječenje sotagliflozinom treba privremeno prekinuti. Ako su vrijednosti ketona visoke, treba slijediti upute navedene u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Sotagliflozin treba dati samo bolesnicima:

- kojima su dostupni materijali za određivanje vrijednosti ketona i koji se odmah mogu obratiti kliničaru u slučaju povišenih vrijednosti ketona u krvi ili mokraći
- koji su sposobni pratiti vrijednosti ketona i prošli su edukaciju o tome kada je najbolje vrijeme da to učine

Tijekom posebnog savjetovanja pri prvom propisivanju sotagliflozina bolesniku treba dati Vodič za bolesnika/njegovatelja i Karticu s upozorenjima za bolesnika, koji su dostupni i putem QR kôda ili internetske stranice. Kartica s upozorenjima za bolesnika priložena je i u pakiranju lijeka.

Bolesnike treba uputiti:

- kako prepoznati faktore rizika koji mogu biti predispozicija za ketozu i DKA (što uključuje, ali nije ograničeno na nedavnu DKA ili rekurentnu DKA u anamnezi, propuštene ili smanjene doze inzulina, smanjen kalorijski unos ili tešku dehidraciju, žustru tjelovježbu, interkurentnu bolest, kirurški zahvat, prekomjerno uživanje alkohola te privremeni prekid infuzije inzulina u bolesnika koji koriste inzulinsku infuzijsku pumpu)
- kako prepoznati znakove ili simptome DKA, naglašavajući činjenicu da DKA može nastupiti čak i kad su vrijednosti glukoze u krvi ispod 14 mmol/l (250 mg/dl)
- kada prekinuti liječenje sotagliflozinom (vidjeti dio 4.2)
- što učiniti u slučaju sumnje na ketozu/DKA

Preporučuje se da bolesnici nekoliko puta izmjere početne vrijednosti ketona u krvi ili mokraći tijekom jednoga do dva tjedna prije uvođenja liječenja sotagliflozinom te da prepoznaju koja su ponašanja/okolnosti povezani s povišenim vrijednostima ketona i kako na to mogu utjecati.

Upravljanje rizikom od DKA

Rizik od dijabetičke ketoacidoze mora se razmotriti u slučaju nespecifičnih simptoma poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, otežanog disanja, konfuzije, neuobičajenog umora ili pospanosti. Moguće je da nuspojave kod primjene sotagliflozina budu slične simptomima koji se javljaju kod DKA. Ako se pojave ti simptomi, potrebno je odmah ocijeniti ima li bolesnik ketoacidozu, i to mjerenjem vrijednosti ketona u mokraći ili krvi neovisno o vrijednosti glukoze u krvi. Epizode DKA tijekom primjene sotagliflozina mogu biti atipične, pri čemu vrijednosti šećera u krvi bolesnika mogu biti niže od očekivanih. Takva atipična klinička slika DKA (tj. normalne ili blago povišene vrijednosti glukoze u krvi) može odgoditi dijagnozu i liječenje.

Tijekom liječenja sotagliflozinom

- Bolesnik treba nastaviti primjenjivati optimalnu dozu inzulina.
- Kada je to potrebno radi sprječavanja hipoglikemije, dozu inzulina treba smanjivati uz oprez, kako bi se izbjegli ketoza i DKA (vidjeti dio 4.2).
- Potrebno je razmotriti obustavu liječenja sotagliflozinom ako se tijekom liječenja ne može postići odgovarajuća inzulinizacija.

Liječenje sotagliflozinom treba prekinuti u bolesnika koji su hospitalizirani zbog velikih kirurških zahvata ili ozbiljne akutne bolesti.

Praćenje vrijednosti ketona tijekom liječenja

Nakon uvođenja sotagliflozina vrijednosti ketona treba redovito pratiti tijekom prvih 1 - 2 tjedna, a zatim učestalost određivanja vrijednosti ketona individualno prilagoditi u skladu s načinom života i/ili faktorima rizika kod pojedinog bolesnika. U svih se bolesnika preporučuje izmjeriti vrijednosti ketona kod promjena u uobičajenoj rutini, uključujući smanjen unos ugljikohidrata, interkurentnu bolest, smanjenje ukupne dnevne doze inzulina, tjelesnu aktivnost i stres. Ketone treba opetovano izmjeriti ako su prisutni bilo kakvi znakovi ili simptomi koji odgovaraju DKA-u ili euglikemijskoj dijabetičkoj ketoacidozi. Prednost se daje mjerenju vrijednosti ketona u krvi u odnosu na mokraću.

Bolesnike se mora uputiti koje mjere trebaju poduzeti u slučaju povišenih vrijednosti ketona. Preporučene mjere navode se u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Liječenje DKA

U bolesnika u kojih se sumnja na DKA ili kojima se ona dijagnosticira, liječenje sotagliflozinom mora se odmah prekinuti.

Kod primjene sotagliflozina DKA se može javiti uz niske, normalne ili visoke vrijednosti glukoze u krvi. DKA treba liječiti u skladu sa standardnom skrbi. Uz hidraciju i dodatan brzodjelujući inzulin možda će biti potreban i dodatan unos ugljikohidrata ovisno o vrijednostima glukoze (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Ne preporučuje se ponovno uvoditi sotagliflozin, osim ako uzrok ketoacidoze nije utvrđen i otklonjen (npr. kvar pumpe, akutna interkurentna bolest, preveliko smanjenje doze inzulina).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon uvođenja sotagliflozina moguća su odstupanja parametara funkcije bubrega (povišene vrijednosti kreatinina u serumu i smanjen eGFR) (vidjeti dio 4.8). Tim promjenama mogu biti skloniji bolesnici s hipovolemijom.

Sotagliflozin se ne smije uvoditi bolesnicima kojima je eGFR < 60 ml/min, a njegovu primjenu treba prekinuti kad je eGFR stalno manji od 45 ml/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Sotagliflozin se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti niti u bolesnika na dijalizi jer se u tih bolesnika nije ispitivao (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se praćenje funkcije bubrega kako slijedi:

- prije uvođenja sotagliflozina, a zatim periodički, najmanje jednom godišnje (vidjeti dio 4.2)
- prije uvođenja istodobne primjene lijekova koji mogu smanjiti funkciju bubrega i periodički nakon toga
- u bolesnika kojima je eGFR ispod 60 ml/min/ 1,73 m² preporučuje se češće praćenje funkcije bubrega (najmanje 2 - 4 puta godišnje)

Oštećenje funkcije jetre

Postoji ograničeno iskustvo iz kliničkih ispitivanja s primjenom u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre. Primjena sotagliflozina ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre jer je izloženost sotagliflozinu u tih bolesnika povećana (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Hipotenzija / deplecija volumena

S obzirom na mehanizam djelovanja inhibitora suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), sotagliflozin povećanjem izlučivanja glukoze u mokraću inducira osmotsku diurezu, koja može smanjiti intravaskularni volumen i sniziti krvni tlak (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Sotagliflozin može uzrokovati kontrakciju intravaskularnog volumena (vidjeti dio 4.8). Nakon uvođenja sotagliflozina može se javiti simptomatska hipotenzija, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, starijih osoba, bolesnika s niskim sistoličkim krvnim tlakom i bolesnika koji primjenjuju diuretike. Prije uvođenja sotagliflozina potrebno je ocijeniti kontrakciju volumena i po potrebi korigirati volumni status. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma hipotenzije nakon uvođenja terapije.

U slučaju stanja koja bi mogla dovesti do gubitka tekućine (npr. gastrointestinalna bolest) preporučuje se pažljivo praćenje volumnog statusa (npr. fizikalni pregled, mjerenje krvnog tlaka, laboratorijske pretrage, uključujući određivanje vrijednosti hematokrita) i elektrolita u bolesnika koji primaju sotagliflozin. Treba razmotriti privremeni prekid liječenja sotagliflozinom dok se ne korigira gubitak tekućine.

Genitalne gljivične infekcije

U skladu s mehanizmom inhibicije SGLT2 kod povećanog izlučivanja glukoze u mokraću, sotagliflozin povećava rizik od genitalnih gljivičnih infekcija, što je prijavljeno u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Vjerojatnost razvoja genitalnih gljivičnih infekcija veća je u bolesnika koji imaju kronične ili rekurentne genitalne gljivične infekcije u anamnezi. Bolesnike treba nadzirati i po potrebi liječiti.

Infekcije mokraćnih putova

Kod liječenja pijelonefritisa i urosepse treba razmotriti privremeni prekid primjene sotagliflozina.

Stariji bolesnici

Starije osobe mogu imati povećan rizik od deplecije volumena (vidjeti dio 4.2).

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima jednog drugog inhibitora SGLT2 koja su još u tijeku opažen je porast broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato je li to učinak skupine lijekova. Kao i u svih drugih bolesnika sa šećernom bolešću, važno je savjetovanje o rutinskoj preventivnoj njezi stopala.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournierova gangrena)

U žena i muškaraca koji su uzimali druge inhibitore SGLT2 prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma (Fournierove gangrene) nakon stavljanja lijeka u promet. Radi se o rijetkom ali ozbiljnom događaju, koji može biti opasan po život i koji zahtijeva hitnu kiruršku intervenciju te liječenje antibioticima.

Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se pojavi kombinacija simptoma boli, osjetljivosti na dodir, eritema ili oticanja u genitalnom ili perinealnom području, praćenih vrućicom ili

malaksalošću. Treba imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se posumnja na Fournierovu gangrenu, treba prekinuti primjenu sotagliflozina i odmah uvesti liječenje (uključujući antibiotike i kirurški debridman).

Laboratorijske pretrage mokraće

Zbog njegova mehanizma djelovanja, bolesnici koji uzimaju sotagliflozin imat će pozitivan nalaz testa na glukozu u mokraći.

Utjecaj lijeka na nalaze laboratorijskih testova

Utjecaj na test za određivanje vrijednosti 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG)

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije na temelju vrijednosti 1,5-AG jer one nisu pouzdane za ocjenjivanje kontrole glikemije u bolesnika koji uzimaju lijekove koji inhibiraju SGLT2. Za praćenje kontrole glikemije treba koristiti druge metode.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na sotagliflozin

Istodobna primjena režima liječenja višestrukim dozama rifampicina, koji je induktor različitih metabolizirajućih UGT i CYP enzima, s jednom dozom sotagliflozina od 400 mg snizila je AUC_{0-inf} (60%) i C_{max} (40%) sotagliflozina. To smanjenje izloženosti sotagliflozinu može smanjiti njegovu djelotvornost. Ako se induktor enzima (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) mora primjenjivati istodobno sa sotagliflozinom, potrebno je razmotriti često praćenje vrijednosti glukoze.

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih dobrovoljaca pokazala su da metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin i oralni kontraceptivi nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sotagliflozina.

Učinci sotagliflozina na druge lijekove

Zbog inhibicije P-gp-a djelovanjem sotagliflozina bilježi se porast AUC_{0-inf} i C_{max} digoksina (za 27% odnosno 52%) kada se primjenjuje istodobno sa sotagliflozinom u dozi od 400 mg. U bolesnika koji sotagliflozin uzimaju istodobno s digoksinom potrebno je provoditi odgovarajuće praćenje.

Kod istodobne primjene sa sotagliflozinom zabilježeno je povećanje ukupne izloženosti rosuvastatinu i za 1,2 puta i povećanje njegova C_{max} za 1,4 puta, ali se to ne smatra klinički značajnim. Međutim, mehanizam u pozadini tog ograničenog povećanja izloženosti nije posve razjašnjen jer se sotagliflozin i M19 (3-O-glukuronid sotagliflozina) karakteriziraju kao inhibitori BCRP-a *in vitro*, a M19 i kao inhibitor prijenosnika OATP1B3 i OAT3. Rosuvastatin je poznat supstrat OATP-a, BCRP-a i prijenosnika OAT3. Ne može se isključiti mogućnost da sotagliflozin ulazi u interakcije s drugim osjetljivim supstratima prijenosnika OAT3, OATP-a i/ili BCRP-a (npr. feksofenadinom, paklitakselom, bosentanom, metotreksatom, furosemidom, benzilpenicilinom) i tako dovodi do potencijalno većih povećanja izloženosti od onih opaženih za rosuvastatin. Treba ocijeniti je li potrebno dodatno praćenje sigurnosti kod primjene tih supstrata.

Prema podacima *in vitro* ne može se isključiti indukcija enzima CYP2C9, CYP2B6 i CYP1A2. Primjenu supstrata tih enzima treba nadzirati zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti.

Ispitivanja interakcija provedena u zdravih dobrovoljaca pokazuju da sotagliflozin nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku metformina, metoprolola, midazolama ni oralnih kontraceptiva.

Inzulin

Inzulin može povećati rizik od hipoglikemije. Kod primjene u kombinaciji sa sotagliflozinom možda će biti potrebna manja doza inzulina kako bi se minimizirao rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sotagliflozina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da sotagliflozin prolazi kroz posteljicu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost i trudnoću (vidjeti dio 5.3). U postnatalnom ispitivanju na štakorima opažene su farmakološki uvjetovane reverzibilne promjene bubrega kod primjene u razdoblju koje odgovara drugom i trećem tromjesečju trudnoće u ljudi (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne preporučuje primjena sotagliflozina tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Kao mjeru opreza, liječenje sotagliflozinom treba prekinuti kada se utvrdi trudnoća.

Dojenje

Nisu dostupni podaci o izlučivanju sotagliflozina u majčino mlijeko.

Dostupni toksikološki podaci prikupljeni u životinja pokazali su da se sotagliflozin izlučuje u mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Sotagliflozin se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka sotagliflozina na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sotagliflozin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da se sotagliflozin primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su genitalne gljivične infekcije, dijabetička ketoacidoza i proljev.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave zabilježene u objedinjenim podacima iz dvaju prethodno opisanih 52-tjednih placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja. Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost pojavljivanja		
	vrlo često	često	manje često
<i>Infekcije i infestacije</i>	genitalne gljivične infekcije u žena ^{*a, †}	genitalne gljivične infekcije u muškaraca ^{*b, †} infekcije mokraćnih putova ^{* †}	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		dijabetička ketoacidoza ^{** †}	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		deplecija volumena ^{*c, †}	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		proljevi, flatulencija	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		pojačano mokrenje ^d , povišene vrijednosti kreatinina u krvi / smanjena glomerularna filtracija [†]	
<i>Pretrage</i>		povišene vrijednosti ketonskih tijela u krvi, povišene vrijednosti lipida u serumu ^e , povišene vrijednosti hematokrita ^f	

* Vidjeti dio 4.4.

† Za dodatne informacije vidjeti odlomke u nastavku.

^a Pojam obuhvaća, između ostaloga, vulvovaginalnu gljivičnu infekciju, vaginalnu infekciju, vulvitis, vulvovaginalnu kandidijazu, genitalnu infekciju, genitalnu kandidijazu, gljivičnu genitalnu infekciju, vulvovaginitis, gljivičnu urogenitalnu infekciju.

^b Pojam obuhvaća, između ostaloga, balanopostitis, gljivičnu genitalnu infekciju, kandidni balanitis, epididimitis.

^c Pojam obuhvaća dehidraciju, hipovolemiju, posturalnu omaglicu, ortostatsku hipotenziju, hipotenziju, sinkopu i presinkopu prijavljenu u kontekstu deplecije volumena.

^d Pojam obuhvaća povećanu količinu mokraće, polidipsiju, hitnu potrebu za mokrenjem, nokturiju, polakizuriju i poliuriju.

^e Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti uz sotagliflozin u dozi od 200 mg i 400 mg u odnosu na placebo: 3,3% odnosno 4,2% naspram 0,5% za HDL-kolesterol, 5,0% odnosno 6,1% naspram 3,3% za LDL-kolesterol, 5,7% odnosno 5,4% naspram 2,7% za trigliceride.

^f Udio ispitanika koji su ispunjavali kriterije za hematokrit (> 50%) bio je veći u skupinama koje su primale sotagliflozin u dozi od 200 mg i 400 mg (6,7% odnosno 8,2%) nego u onoj koja je primala placebo (2,7%).

Opis odabranih nuspojava

Dijabetička ketoacidoza

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima sotagliflozina bolesnicima je rečeno da u slučaju sumnje na simptome DKA prate vrijednosti ketona u mokraći ili krvi te da potraže savjet/pomoć liječnika ako im samoizmjerena vrijednost ketona u krvi bude > 0,6 mmol/l. Prema objedinjenim 52-tjednim podacima incidencija DKA uz sotagliflozin povećavala se ovisno o dozi (za 2,9% uz dozu od 200 mg i 3,8% uz dozu od 400 mg) u odnosu na placebo (0,2%). Stopa incidencije prilagođena za izloženost uz sotagliflozin u dozi od 200 mg, sotagliflozin u dozi od 400 mg i placebo iznosila je 3,12, 4,19 odnosno 0,21 ispitanika na 100 bolesnik-godina. U 15 od 35 slučajeva (43%) bolesnici su imali DKA uz vrijednosti glukoze u glikemijskom rasponu od 8 do 14 mmol/l. Prema širem skupu podataka,

koji je obuhvatio sve bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 iz ispitivanja faze 2 i 3, stopa incidencije prilagođena za izloženost iznosila je 3,07, 5,29 i 0,76 ispitanika na 100 bolesnik-godina uz sotagliflozin u dozi od 200 mg, sotagliflozin u dozi od 400 mg odnosno placebo (vidjeti dio 4.4).

Deplecija volumena

Sotagliflozin uzrokuje osmotsku diurezu, što može dovesti do kontrakcije intravaskularnog volumena i nuspojava povezanih s deplecijom volumena. Nuspojave povezane s deplecijom volumena (npr. hipovolemiju, snižen krvni tlak, snižen sistolički krvni tlak, dehidraciju, hipotenziju, ortostatsku hipotenziju i sinkopu) prijavilo je 2,7% bolesnika liječenih sotagliflozinom u dozi od 200 mg, 1,1% bolesnika liječenih sotagliflozinom u dozi od 400 mg te 1,0% bolesnika koji su primali placebo. Sotagliflozin može povećati rizik od hipotenzije u bolesnika u kojih postoji rizik od kontrakcije volumena (vidjeti dio 4.4).

Genitalne gljivične infekcije

Incidencija genitalnih infekcija u žena (npr. gljivične vulvovaginalne infekcije, vaginalne infekcije, vulvovaginalne kandidijaze i vulvitisa) bila je povišena u skupini koja je primala sotagliflozin u dozi od 200 mg i 400 mg (15% odnosno 17%) u odnosu na onu koja je primala placebo (4,7%). Većina događaja bila je blage ili umjerene težine i nije prijavljen nijedan ozbiljan slučaj. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 1,2% bolesnica liječenih sotagliflozinom u dozi od 200 mg, 1,1% onih koje su primale dozu od 400 mg i 0,8% bolesnica koje su primale placebo.

Incidencija genitalnih infekcija u muškaraca (npr. balanopostitisa i gljivične genitalne infekcije) bila je povišena uz sotagliflozin u dozi od 200 mg (3,0%) i sotagliflozin u dozi od 400 mg (6,3%) u odnosu na placebo (1,1%). Svi su događaji bili blage ili umjerene težine i nije prijavljen nijedan ozbiljan slučaj. Liječenje je zbog genitalnih gljivičnih infekcija prekinulo 0% bolesnika liječenih sotagliflozinom u dozi od 200 mg, 0,4% onih koji su primali dozu od 400 mg i 0,4% bolesnika koji su primali placebo.

Infekcije mokraćnih putova

Ukupna učestalost prijavljenih infekcija mokraćnih putova iznosila je 7,1% i 5,5% uz sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno 400 mg, u usporedbi sa 6,1% uz placebo. Incidencija infekcija mokraćnih putova uz sotagliflozin u dozi od 200 mg, sotagliflozin u dozi od 400 mg i placebo iznosila je 12%, 7,0% odnosno 11% u žena te 2,3%, 4,0% odnosno 1,8% u muškaraca. Svi događaji infekcija mokraćnih putova bili su blage ili umjerene težine, osim jednog teškog slučaja (muškarac u skupini koji je primao 400 mg sotagliflozina). Dva su slučaja bila ozbiljna (2 slučaja cistitisa) i oba su se javila u muškaraca liječenih sotagliflozinom u dozi od 400 mg.

Povišene vrijednosti kreatinina u krvi / smanjena glomerularna filtracija i događaji povezani s bubrežima

Sotagliflozin je bio povezan sa smanjenjima srednje vrijednosti eGFR-a u 4. tjednu (-4,0% i -4,3% uz sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno 400 mg) u odnosu na placebo (-1,3%), a ta su se smanjenja u načelu povukla s nastavkom liječenja. Srednja vrijednost porasta serumskih vrijednosti kreatinina od početka ispitivanja do 4. tjedna iznosila je 4,0% uz sotagliflozin u dozi od 200 mg, 4,3% uz sotagliflozin u dozi od 400 mg i 1,4% uz placebo. Promjena vrijednosti kreatinina od početka ispitivanja do 24. i 52. tjedna iznosila je 0,02 mg/dl ili manje uz obje doze sotagliflozina (200 mg i 400 mg).

Incidencija događaja povezanih s bubrežima bila je niska i slična u svim skupinama (1,5% uz sotagliflozin u dozi od 200 mg, 1,5% uz sotagliflozin u dozi od 400 mg i 1,3% uz placebo).

Tablica 3: Promjene serumske vrijednosti kreatinina i eGFR-a u odnosu na početnu vrijednost prema objedinjenim podacima iz dvaju 52-tjednih placebo kontroliranih ispitivanja

		Placebo (N=526)	Sotagliflozin 200 mg (N=524)	Sotagliflozin 400 mg (N=525)
Početna srednja vrijednost	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
Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 4. tjedna	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
Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 24. tjedna	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
Srednja vrijednost promjene od početka ispitivanja do 52. tjedna	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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U zdravih su dobrovoljaca primijenjene višestruke doze od 800 mg jedanput na dan, koje su se dobro podnosile.

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuće potporno liječenje u skladu s kliničkim statusom bolesnika.

Uklanjanje sotagliflozina hemodijalizom nije se ispitivalo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2); ATK oznaka: A10BK06

Mehanizam djelovanja

Sotagliflozin je dvojni inhibitor suprijenosnika natrija i glukoze tipa 1 i tipa 2 (SGLT1 i SGLT2). Lokalna crijevna inhibicija SGLT1, koji je glavni prijenosnik za apsorpciju glukoze, odgađa i smanjuje apsorpciju glukoze u proksimalnom crijevu, što ublažava i odgađa nastup postprandijalne hiperglikemije. SGLT2 je glavni prijenosnik odgovoran za reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata natrag u cirkulaciju. Inhibiranjem SGLT2 sotagliflozin smanjuje bubrežnu reapsorpciju filtrirane glukoze i snižuje bubrežni prag za glukozu te tako povećava izlučivanje glukoze u mokraću.

Farmakodinamički učinci

Izlučivanje glukoze u mokraću

U 12-tjednom ispitivanju provedenom radi utvrđivanja raspona doza, povećanje početne količine glukoze izlučene u mokraću tijekom 24 sata korigirano za placebo iznosilo je 57,7 grama ($p < 0,001$) i 70,5 grama ($p < 0,001$) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji su uzimali sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno 400 mg, što je u skladu s inhibicijom SGLT2.

Sniženje postprandijalne vrijednosti glukoze

U 12-tjednom ispitivanju provedenom radi utvrđivanja raspona doza, smanjenje početne postprandijalne vrijednosti glukoze izmjerene 2 sata nakon standardiziranog miješanog obroka korigirano za placebo iznosilo je 1,52 mmol/l ($p=0,15$) i 2,73 mmol/l ($p=0,006$) u bolesnika koji su uzimali sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno 400 mg, što je u skladu s inhibicijom SGLT1.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost sotagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro kontrolirana postojećom inzulinskom terapijom ocjenjivale su se u trima dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima. U ispitivanjima InTandem1 (ispitivanje 1) i InTandem2 (ispitivanje 2) sotagliflozin se primjenjivao kao dodatak optimiziranom inzulinskom režimu, dok se u ispitivanju InTandem3 (ispitivanje 3) primjenjivao kao dodatak bilo kojem postojećem inzulinskom režimu u bolesnika koji nisu postigli ciljnu vrijednost HbA_{1c}.

Ispitivanje 1 i ispitivanje 2

Djelotvornost i sigurnost sotagliflozina u dozi od 200 mg ili 400 mg jedanput na dan uz optimizirani inzulinski režim kao osnovnu terapiju u odnosu na inzulini primijenjen samostalno ocjenjivale su se u dvama dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima (ispitivanje 1 i ispitivanje 2), provedenima u 1575 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 koji su koristili inzulinsku pumpu ili primjenjivali više injekcija na dan. Svako je ispitivanje trajalo 52 tjedna, a primarne i glavne sekundarne mjere ishoda određivale su se u 24. tjednu. Počevši od 6 tjedana prije randomizacije, doza inzulina prilagođavala se (optimizirala) kako bi se postigle sljedeće ciljne glikemijske vrijednosti: samoizmjerena vrijednost glukoze u krvi natašte/prije obroka od 4,4 do 7,2 mmol/l te vršna samoizmjerena postprandijalna vrijednost glukoze u krvi (2 sata nakon obroka) < 10 mmol/l. Bolesnici su zatim nastavili primati optimiziranu dozu inzulina te su bili randomizirani za primanje sotagliflozina u dozi od 200 mg, sotagliflozina u dozi od 400 mg ili samo inzulina. Za prvi obrok prvog dana, bolesnici su dobili naputak da izračunatu (ili uobičajenu) dozu bolusnog inzulina prilagođenu količini ugljikohidrata smanje za 30%. Optimizacija inzulinskog režima nastavila se tijekom cijelog ispitivanja.

U ispitivanje 1 bila su uključena ukupno 793 bolesnika. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 46 godina, a njih 8,1% bilo je u dobi od 65 ili više godina. Srednja vrijednost trajanja dijabetesa iznosila je 24,4 godine, 60% bolesnika koristilo je inzulinsku pumpu, a 40% njih primjenjivalo je više injekcija na dan. U tom je ispitivanju 48% ispitanika bilo muškog spola, 92% ispitanika bili su bijelci, a ispitivanje je završilo 84% randomiziranih bolesnika. Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 87 ml/min/1,73 m², a 5,7% bolesnika imalo je eGFR između 45 i 60 ml/min/1,73 m². Srednja vrijednost ITM-a iznosila je 30 kg/m², a 23% bolesnika imalo je sistolički krvni tlak ≥ 130 mmHg. Vrijednost HbA_{1c} pri probiru iznosila je 8,21% za inzulini, 8,26% za inzulini + sotagliflozin u dozi od 200 mg te 8,20% za inzulini + sotagliflozin u dozi od 400 mg.

U ispitivanje 2 bila su uključena ukupno 782 bolesnika. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 41 godinu, a njih 4,2% bilo je u dobi od 65 ili više godina. Srednja vrijednost trajanja dijabetesa iznosila je 18 godina, 26% bolesnika koristilo je inzulinsku pumpu, a 74% njih primjenjivalo je više injekcija na dan. U tom je ispitivanju 52% ispitanika bilo muškog spola, 96,2% ispitanika bili su bijelci, a ispitivanje je završilo 87% randomiziranih bolesnika. Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 92 ml/min/1,73 m², a 3,3% bolesnika imalo je eGFR između 45 i 60 ml/min/1,73 m². Srednja vrijednost ITM-a iznosila je 28 kg/m², a 32% bolesnika imalo je sistolički krvni tlak ≥ 130 mmHg. Vrijednost HbA_{1c} pri probiru iznosila je 8,42% za inzulini, 8,35% za inzulini + sotagliflozin u dozi od 200 mg te 8,38% za inzulini + sotagliflozin u dozi od 400 mg.

Liječenje sotagliflozinom u dozi od 200 mg ili 400 mg ostvarilo je u 24. tjednu statistički značajna sniženja vrijednosti HbA_{1c} (p -vrijednost < 0,001) u odnosu na liječenje samo inzulinom. Liječenje sotagliflozinom također je dovelo do smanjenja tjelesne težine i sniženja vrijednosti glukoze u plazmi natašte u usporedbi s inzulinom primijenjenim samostalno (vidjeti Tablicu 4).

Glavni rezultati za dozu inzulina te rezultati upitnika o zadovoljstvu liječenjem šećerne bolesti (engl. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, DTSQ) i probirne ljestvice za ocjenjivanje tereta šećerne bolesti (engl. *Diabetes Distress Screening Scale*, DDSS) prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Rezultati 24-tjednog ispitivanja sotagliflozina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 kojima glikemija nije bila dovoljno dobro regulirana inzulinom (ispitivanje 1 – ispitivanje 2)

	Ispitivanje 1			Ispitivanje 2		
	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 200 mg	Inzulin + sotagliflozin 400 mg	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 200 mg	Inzulin + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA_{1c} (%)						
Početna srednja vrijednost (nakon 6-tjedne optimizacije inzulinske terapije)	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Srednja vrijednost u 24. tjednu	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	-0,36* [-0,45; -0,27]	-0,41* [-0,50; -0,32]	N/P	-0,37* [-0,48; -0,25]	-0,35* [-0,47; -0,24]
HbA _{1c} < 7,0% u 24. tjednu, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Tjelesna težina (kg)						
Početna srednja vrijednost	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	-2,35 * [-2,85; -1,85]	-3,45 * [-3,95; -2,94]	N/P	-1,98 * [-2,53; -1,44]	-2,58 * [-3,12; -2,04]
Doza bolusnog inzulina (jedinice/dan)						
Početna srednja vrijednost	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
% razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, prilagođena srednja vrijednost [95% CI]	N/P	-5,70† [-12,82; 1,42]	-12,67* [-19,79; -5,55]	N/P	-12,95* [-20,50; -5,38]	-16,37* [-23,90; -8,83]
Upitnik o zadovoljstvu liječenjem šećerne bolesti (DTSQ)						
Početna srednja vrijednost	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Razlika u odnosu na placebo, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	2,5 [1,7; 3,3]	2,5 [1,8; 3,3]	N/P	2,0 [1,3; 2,7]	1,7 [1,0; 2,4]
Probirna ljestvica za ocjenu tereta šećerne bolesti (DDSS)						

	Ispitivanje 1			Ispitivanje 2		
	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 200 mg	Inzulin + sotagliflozin 400 mg	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 200 mg	Inzulin + sotagliflozin 400 mg
Početni rezultat, srednja vrijednost	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Razlika u odnosu na placebo, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	-0,7* [-0,9; -0,4]	-0,8* [-1,0; -0,5]	N/P	-0,3 [-0,6; -0,0]	-0,4 [-0,7; -0,2]
Doza bazalnog inzulina (jedinice/dan)						
Početna srednja vrijednost	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	-5,51* [-8,71; -2,30]	-9,12* [-12,32; -5,91]	N/P	-5,82 [-10,04; -1,59]	-4,67 [-8,88; -0,47]
N: svi randomizirani i liječeni bolesnici Srednje vrijednosti (LS) nakon početka ispitivanja, srednje vrijednosti (LS) razlika, razine pouzdanosti (engl. <i>confidence level</i> , CL) od 95% i p-vrijednosti za svako pojedinačno ispitivanje određene su uzimajući u obzir podatke koji su nedostajali *p < 0,001 † p=0,12 ‡ p=0,034 LS (<i>least squares</i>), metoda najmanjih kvadrata						

Nisu primijećene razlike u sniženju vrijednosti HbA_{1c} u podskupinama prema dobi, spolu, rasi, geografskoj regiji, početnom ITM-u, dobi pri dijagnozi, početnoj vrijednosti HbA_{1c}, eGFR-u, trajanju bolesti i metodi primjene inzulina.

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja 1 i ispitivanja 2, udio bolesnika koji su završili 24 tjedna ispitivanja iznosio je 89,5% u skupini koja je primala samo inzulin te 91,4% i 90,7% u skupinama koje su primale sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno 400 mg. Udjeli bolesnika koji su završili 52 tjedna ispitivanja iznosili su 84,2%, 86,6% odnosno 85,3%.

Djelotvornost tijekom 52-tjednog razdoblja

Sniženje vrijednosti HbA_{1c} iznosilo je -0,36% i -0,38% nakon 24 tjedna te -0,23% i -0,32% nakon 52 tjedna uz sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno 400 mg. Udio bolesnika s vrijednošću HbA_{1c} < 7,0% u 24. tjednu iznosio je 19,0% uz placebo, 35,1% uz sotagliflozin u dozi od 200 mg te 40,4% uz sotagliflozin u dozi od 400 mg, dok je u 52. tjednu iznosio 18,3%, 28,6% i 31,6% uz placebo, sotagliflozin u dozi od 200 mg odnosno sotagliflozin u dozi od 400 mg.

Smanjenje tjelesne težine, srednje vrijednosti dnevne doze bolusnog inzulina i vrijednosti glukoze u plazmi natašte na kraju 52. tjedna bilo je održano u usporedbi s primjenom samo inzulina.

Podispitivanje uz kontinuirano praćenje vrijednosti glukoze: postprandijalne vrijednosti glukoze 2 sata nakon obroka i vrijeme unutar raspona

Među bolesnicima iz ispitivanja 1 i ispitivanja 2, njih 278 sudjelovalo je u zaslijepljenom podispitivanju uz kontinuirano praćenje vrijednosti glukoze (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5: Rezultati podispitivanja uz kontinuirano praćenje vrijednosti glukoze u 24. tjednu (objedinjeni podaci, ispitivanje 1 i ispitivanje 2)

Značajke	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 200 mg	Inzulin + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Postotak vremena unutar raspona od 3,9 do 10,0 mmol/l			
Početna vrijednost (nakon 6-tjedne optimizacije inzulinske terapije), srednja vrijednost (LS)	52,30	52,19	50,66
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	-1,26	4,09	10,45
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS), % (p-vrijednost)	N/P	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001)†
Postprandijalna vrijednost glukoze 2 sata nakon standardiziranog miješanog obroka, mmol/l			
Početna vrijednost (nakon 6-tjedne optimizacije inzulinske terapije), srednja vrijednost	12,76	11,75	11,64
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	-0,44	-2,37	-2,71
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS) (p-vrijednost)	N/P	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35% dulje vrijeme unutar raspona, što odgovara 1,3 sata † 11,71% dulje vrijeme unutar raspona, što odgovara 2,8 sati LS, metoda najmanjih kvadrata			

Ispitivanje 3

Ispitivanje InTandem 3 (ispitivanje 3) bilo je 24-tjedno ispitivanje u kojem se kao osnovna terapija primjenjivao postojeći inzulinski režim. To ispitivanje, u kojem su se djelotvornost i sigurnost sotagliflozina u dozi od 400 mg jedanput na dan ocjenjivale u odnosu na inzulin primijenjen samostalno, provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 kojima je vrijednost HbA_{1c} pri probiru iznosila $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$.

Za prvi obrok prvog dana, bolesnici su dobili naputak da izračunatu (ili uobičajenu) dozu bolusnog inzulina prilagođenu količini ugljikohidrata smanje za 30%.

Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 43 godine, a njih 7,2% bilo je u dobi od 65 ili više godina. Srednja vrijednost trajanja dijabetesa iznosila je 20 godina, 39% bolesnika koristilo je inzulinsku pumpu, a 61% njih liječilo se inzulinom bez uporabe pumpe. U ispitivanju je 50% ispitanika bilo muškog spola, 88% ispitanika bili su bijelci, a ispitivanje je završilo 87% randomiziranih bolesnika. Srednja vrijednost eGFR-a iznosila je 92 ml/min/1,73 m², a 5% bolesnika imalo je eGFR između 45 i 60 ml/min/1,73 m². Srednja vrijednost ITM-a iznosila je 28 kg/m², a 29% bolesnika imalo je sistolički krvni tlak ≥ 130 mmHg.

Primjena sotagliflozina u dozi od 400 mg prije prvog obroka u danu dovela je do toga da je u 24. tjednu statistički značajno više bolesnika postiglo neto kliničku korist, tj. primarnu mjeru ishoda (udio bolesnika s vrijednošću HbA_{1c} < 7,0% u 24. tjednu bez epizoda teške hipoglikemije i bez epizoda DKA od randomizacije do 24. tjedna) nego kod primjene samo inzulina (28,6% naspram 15,2%) (p-vrijednost < 0,001) te je dovela do statistički značajnih srednjih vrijednosti sniženja HbA_{1c} (p-vrijednost < 0,001).

Liječenje sotagliflozinom također je dovelo do smanjenja tjelesne težine i doze bolusnog inzulina u odnosu na liječenje samo inzulinom (vidjeti Tablicu 6). Također, liječenje sotagliflozinom dovelo je do smanjenja tjelesne težine i sistoličkog krvnog tlaka (u bolesnika kojima je sistolički krvni tlak na početku ispitivanja iznosio ≥ 130 mmHg) u odnosu na liječenje samo inzulinom (vidjeti Tablicu 6). Glavni rezultati za dozu inzulina navedeni su u Tablici 6.

Tablica 6: Rezultati za djelotvornost u 24-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju sotagliflozina kao dodatka inzulinskoj terapiji u bolesnika koji nisu postigli ciljnu vrijednost HbA_{1c} (ispitivanje 3)

Značajka	Inzulin	Inzulin + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost, srednja (LS)	8,21	8,26
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost	-0,33	-0,79
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	-0,46† [-0,54; -0,38]
HbA _{1c} < 7,0% u 24. tjednu, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Tjelesna težina (kg)		
Početna srednja vrijednost	81,55	82,40
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	0,77	-2,21
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS) [95% CI]	N/P	-2,98† [-3,31; -2,66]
Bolusni inzulini		
Početna doza, srednja vrijednost u jedinicama	28,72	27,34
% promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	6,62	-5,71
% razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS)	N/P	-12,32†
Bazalni inzulini		
Početna doza, srednja vrijednost u jedinicama/dan	29,63	29,54
% promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	6,76	-3,11
% razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost (LS)	N/P	-9,88†
Sistolički krvni tlak u bolesnika u kojih je on na početku iznosio ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Početna srednja vrijednost u mmHg	139,9	140,5
Promjena od početne vrijednosti, srednja vrijednost (LS)	-5,7	-9,2
Razlika u odnosu na primjenu samo inzulina, srednja vrijednost [95% CI]	N/P	-3,5‡ [-5,7; -1,3]
*Sistolički krvni tlak ocjenjivao se u 16. tjednu. † p < 0,001 ‡ p=0,002 LS, metoda najmanjih kvadrata		

Hipoglikemija

Incidencija teške hipoglikemije i stope dokumentirane hipoglikemije (ukupne i noćne) u 52-tjednim ispitivanjima bile su niže uz sotagliflozin nego uz primjenu samo inzulina, kao što je prikazano u Tablici 7.

Tablica 7: Incidencija teške hipoglikemije i stope dokumentiranih (ukupnih i noćnih) događaja hipoglikemije prema objedinjenim podacima iz dvaju 52-tjednih placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja

	Inzulin (N=526)	Inzulin + sotagliflozin 200 mg (N=524)	Inzulin + sotagliflozin 400 mg (N=525)
Incidencija teške hipoglikemije (%)*	7,4	5,7	4,4
Smanjenje rizika od teške hipoglikemije u odnosu na primjenu samo inzulina (%)	-	24 ^a	41 ^b
Stopa dokumentirane hipoglikemije† (događaji po bolesnik-godini) pri graničnim vrijednostima od ≤ 3,1 ili ≤ 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
Smanjenje rizika od dokumentirane hipoglikemije u odnosu na primjenu samo inzulina pri graničnoj vrijednosti od ≤ 3,1 mmol/l (%)		21 ^c	18 ^c
Stopa noćne‡ dokumentirane hipoglikemije† (događaji po bolesnik-godini) pri graničnim vrijednostima od ≤ 3,1 ili ≤ 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
*Definira se kao događaj koji odgovara hipoglikemiji i kod kojega je bolesniku bila potrebna pomoć druge osobe za oporavak, kod koje je bolesnik izgubio svijest ili doživio napadaj (neovisno o tome je li niska vrijednost glukoze dokumentirana biokemijski ili ne). Svi događaji teške hipoglikemije pozitivno su neovisno ocijenjeni. † Definira se kao dokumentirana samostalno izmjerena vrijednost glukoze u krvi ili laboratorijski određena vrijednost glukoze u krvi od ≤ 3,1 ili ≤ 3,9 mmol/l. ‡ Definira se kao događaj koji je nastupio između 00:00 i 05:59 h. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p < 0,01			

U ispitivanju 3, incidencija teške hipoglikemije u 24. tjednu iznosila je 2,4% uz placebo i 3,0% uz sotagliflozin u dozi od 400 mg, a smanjenje stope događaja hipoglikemije u 24. tjednu (glukoza u krvi ≤ 3,1 mmol/l) uz sotagliflozin u dozi od 400 mg iznosilo je 22% (p < 0,001) u odnosu na primjenu samo inzulina.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U tri randomizirana klinička ispitivanja faze 3 provedena u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 nisu bili uključeni bolesnici kojima je eGFR iznosio < 45 ml/min/1,73 m², dok je 79 bolesnika izloženih sotagliflozinu imalo eGFR < 60 ml/min/1,73 m², a 841 bolesnik imao je eGFR ≥ 60 i ≤ 90 ml/min/1,73 m². Sniženje vrijednosti HbA_{1c} opaženo u bolesnika kojima je eGFR iznosio ≥ 60 i < 90 ml/min/1,73 m² bilo je usporedivo sa sniženjem vrijednosti HbA_{1c} u bolesnika kojima je eGFR iznosio ≥ 90 ml/min/1,73 m². U bolesnika kojima je eGFR iznosio < 60 ml/min/1,73 m² opaženo je brojčano sniženje vrijednosti HbA_{1c}. U ispitanika kojima je eGFR bio između 45 i 60 ml/min/1,73 m² sveukupno nisu opažene nikakve razlike između liječenja sotagliflozinom i liječenja samo inzulinom.

Glukoza u plazmi natašte

Prema unaprijed specificiranoj objedinjenoj analizi podataka iz ispitivanja 1 i ispitivanja 2, liječenje sotagliflozinom kao dodatkom inzulinu dovelo je do promjene srednje vrijednosti glukoze u plazmi natašte od početka ispitivanja do 24. tjedna (prema metodi najmanjih kvadrata) od -0,56 mmol/l uz sotagliflozin u dozi od 200 mg i -0,87 mmol/l uz sotagliflozin u dozi od 400 mg u odnosu na inzulin primijenjen samostalno (0,32 mmol/l).

U ispitivanju 3 zabilježeno je značajno sniženje vrijednosti glukoze u plazmi natašte za 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) u 24. tjednu uz sotagliflozin u dozi od 400 mg u odnosu na inzulin primijenjen samostalno.

Krvni tlak

Prema unaprijed specificiranoj objedinjenoj analizi podataka iz ispitivanja 1 i ispitivanja 2, liječenje sotagliflozinom kao dodatkom inzulinu dovelo je do sniženja sistoličkog krvnog tlaka u 12. tjednu (-0,6 mmHg uz placebo, -2,6 mmHg uz sotagliflozin u dozi od 200 mg i -4,1 mmHg uz sotagliflozin u dozi od 400 mg). Analiza objedinjenih podataka o promjeni sistoličkog krvnog tlaka u bolesnika u kojih je on na početku iznosio ≥ 130 mmHg pokazala je veće sniženje sistoličkog krvnog tlaka u 12. tjednu (-5,4 mmHg uz placebo, -9,0 mmHg uz sotagliflozin u dozi od 200 mg i -10,7 mmHg uz sotagliflozin u dozi od 400 mg).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zynquista u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 1 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika sotagliflozina okarakterizirana je u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću. Nisu opažene klinički značajne razlike između tih dviju populacija.

Apsorpcija

Medijan T_{max} kretao se od 1,25 do 3 sata u rasponu jednokratnih doza od 400 do 2000 mg. Nakon primjene višestrukih doza (400 mg i 800 mg) medijan T_{max} kretao se od 2,5 do 4 sata. Udio lijeka koji se apsorbira nakon primjene jedne doze [^{14}C]-sotagliflozina procijenjen je na najmanje 71% prema izmjerenom postotku doze radioaktivnosti u mokraći te za metabolite sotagliflozina u fecesu.

Kada su se tablete sotagliflozina primjenjivale uz visokokaloričan doručak, izloženost sotagliflozinu u plazmi izražena vrijednošću C_{max} i AUC_{0-inf} bila je približno 2,5 odnosno 1,5 puta veća nego kod primjene natašte.

Distribucija

I sotagliflozin i njegov glavni metabolit u ljudi, 3-O-glukuronid (M19), pokazali su visok stupanj vezivanja za proteine plazme u ljudi *in vitro* (nevezani udio od približno 2%) koji nije ovisio o koncentraciji sotagliflozina ni metabolita M19. U kliničkim je ispitivanjima potvrđen taj visok stupanj vezivanja za proteine, na koji nije utjecala smanjena funkcija bubrega ili jetre.

Nakon primjene jedne peroralne doze [^{14}C]-sotagliflozina od 400 mg utvrđen je vrlo velik prividni volumen distribucije sotagliflozina, čija je srednja vrijednost iznosila 9392 l.

Biotransformacija

Nakon primjene jedne doze [^{14}C]-sotagliflozina od 400 mg u zdravih ispitanika utvrđeno je da se sotagliflozin opsežno metabolizira, prvenstveno do metabolita M19, koji je činio 94% radioaktivnosti u plazmi.

Primarni put metabolizma sotagliflozina u ljudi je glukuronidacija djelovanjem uridinskih 5-difosfo-glukuronoziltransferaza, prvenstveno UGT1A9 i u mnogo manjoj mjeri UGT1A1 i UGT2B7, kao i oksidacija djelovanjem enzima CYP3A4.

Kada se sotagliflozin inkubirao s prijenosnikom UGT1A9, M19 je bio glavni opaženi konjugat. Nisu pronađeni acil-glukuronidi sotagliflozina.

U ispitivanjima *in vitro* sotagliflozin nije inhibirao CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4 niti inducirao CYP1A2, 2B6 ni 3A4.

Sotagliflozin i M19 ne pokazuju značajan potencijal za inhibiciju prijenosnika OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ni OATP1B3.

M19 je induktor i inhibitor CYP3A4 te inhibitor CYP2D6.

Pokazalo se da sotagliflozin *in vitro* inhibira P-gp i protein rezistencije raka dojke (BCRP). M19 je pokazao inhibicijske učinke na OATP1B1/B3 i MRP2 *in vitro*.

Eliminacija/izlučivanje

Nakon primjene jedne doze [¹⁴C]-sotagliflozina od 400 mg, 57% radioaktivnosti izlučilo se u mokraću, a 37% u feces. Ti nalazi ukazuju na to da se materijali povezani s lijekom prvenstveno eliminiraju putem bubrega.

Glavni metabolit pronađen u mokraći bio je M19, koji je činio 33% primijenjene radioaktivne doze (srednja vrijednost). Nepromijenjeni [¹⁴C]-sotagliflozin predstavljao je predominantan radioaktivni materijal pronađen u fekalnim ekstraktima, koji je činio 23% primijenjene radioaktivne doze (srednja vrijednost). U zdravih se dobrovoljaca srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa sotagliflozina iz tijela (CL/F) kretala u rasponu od 261 do 374 l/h. CL/F procijenjen na temelju populacijskih farmakokinetičkih ispitivanja, koja su prvenstveno ocjenjivala bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1, iznosio je 239 l/h. Srednja vrijednost terminalnog T_{1/2} kretala se u rasponu od 21 do 35 sati za sotagliflozin te od 19 do 26 sati za M19.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sotagliflozina činila se proporcionalnom dozi u rasponu terapijskih doza od 200 mg do 400 mg jedanput na dan.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost sotagliflozinu ocjenjivala se u posebnom ispitivanju provedenom u ispitanika s blagim (klirens kreatinina [Cl_{cr}] od 60 do manje od 90 ml/min) i umjerenim (Cl_{cr} od 30 do manje od 60 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega te onih s normalnom funkcijom bubrega. U ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega, izloženost sotagliflozinu nakon jedne doze od 400 mg bila je približno 1,7 puta veća u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega te do 2,7 puta veća u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Prividni klirens sotagliflozina smanjuje se sa smanjenjem funkcije bubrega. Prema populacijskom farmakokinetičkom modelu koji je objedinio podatke prikupljene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika, procijenjeno je da je izloženost sotagliflozinu u ispitanika s kroničnom bubrežnom bolešću stadija II (eGFR ≥ 60 i < 90 ml/min/1,73 m²) i onih s kroničnom bubrežnom bolešću stadija IIIa (eGFR ≥ 45 i < 60 ml/min/1,73 m²) bila 1,5 puta veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Izloženost sotagliflozinu u ispitanika s kroničnom bubrežnom bolešću stadija IIIb (eGFR ≥ 30 i < 45 ml/min/1,73 m²) i stadija IV (eGFR > 15 i < 30 ml/min/1,73 m²) bila je 1,95 odnosno 2,25 puta veća nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju provedenom u ispitanika sa smanjenom funkcijom jetre AUC sotagliflozina u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadija A) nije bio povećan, ali je bio ~3 puta veći u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadija B) i ~6 puta veći u onih s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadija C).

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sotagliflozina.

Tjelesna težina

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da se izloženost sotagliflozinu smanjuje s povećanjem tjelesne težine. Zbog toga u bolesnika male tjelesne težine izloženost lijeku može biti nešto veća, a u bolesnika velike tjelesne težine nešto manja. Međutim, razlike u izloženosti nisu se smatrale klinički značajnima, pa nije potrebno prilagođavati dozu na temelju tjelesne težine.

Spol i rasa

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, spol i rasa nisu imale klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sotagliflozina.

Pedijatrijski bolesnici

Nema dostupnih podataka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju kancerogenosti provedenom na štakorima opažen je statistički značajan porast stope karcinoma folikularnih stanica štitnjače u mužjaka pri dozi od 75 mg/kg na dan, kojom se postiže razina izloženosti približno 14 puta veća od one nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi (najveće doze koja se ispitivala). U ispitivanju ponovljenih doza u kojem su se ocjenjivali potencijalni mehanizmi odgovorni za porast incidencije karcinoma štitnjače u ispitivanju kancerogenosti na štakorima zaključeno je da je taj porast bio povezan s povišenjem vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (engl. *thyroid stimulating hormone*, TSH) uzrokovanim djelovanjem sotagliflozina. U štakora se TSH smatrao primarnim kancerogenom, dok je sotagliflozin funkcionirao kao sekundarni kancerogen. Te se promjene nisu smatrale relevantnima za ljude jer TSH nije kancerogen u ljudi.

Sotagliflozin nije bio mutagen ni klastogen.

U ispitivanju učinaka na plodnost provedenom na štakorima, sotagliflozin nije utjecao na sposobnost reprodukcije, plodnost ni vijabilnost zametka/ploda.

U ispitivanju toksičnih učinaka provedenom na juvenilnim štakorima opažene su bubrežne promjene kada se sotagliflozin primjenjivao tijekom razdoblja razvoja bubrega, koje odgovara kraju drugog i trećem tromjesečju trudnoće u ljudi. Izloženost je bila približno 5 puta (mužjaci) odnosno 11 puta (ženke) veća od kliničke izloženosti nakon primjene maksimalne preporučene doze za ljude, a uzrokovala je reverzibilnu dilataciju bubrežnih tubula.

U ispitivanjima učinaka na embriofetalni razvoj provedenima na štakorima i kunićima sotagliflozin se primjenjivao peroralno u dozama do 350 mg/kg u štakora i 200 mg/kg u kunića. U ispitivanju na štakorima opažena je smrt zametka te učinci na rast ploda uz kardiovaskularne i koštane abnormalnosti pri razini izloženosti koja je bila 158 puta veća od one koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 400 mg na dan. Štetni učinci na embriofetalni razvoj pri dozi od 350 mg/kg na dan bili su povezani s toksičnim učincima za majku (gubitak tjelesne težine / smanjen prirast tjelesne težine i smanjen unos hrane od 6. do 8. dana gestacije). Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci u štakora bila je 40 puta veća od one koja se postiže nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi. Nisu opaženi toksični učinci na razvoj pri dozama do 200 mg/kg na dan u kunića, kojima se postigla razina izloženosti do 9 puta veća od one u ljudi nakon primjene maksimalne preporučene doze.

U ispitivanju učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj štakora nisu opaženi štetni učinci na skotne ženke i ženke u laktaciji, kao ni na razvoj mladunčadi.

U ispitivanju u kojem su se ocjenjivali potencijalni učinci sotagliflozina na razvoj juvenilnih štakora nije opažena toksičnost povezana sa sotagliflozinom nakon primjene oralnih doza kojima se u mužjaka i ženki postiže izloženost do približno 18 odnosno 31 puta veća od one nakon primjene maksimalne preporučene doze u ljudi (400 mg/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460i)
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
talk

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk
boja indigo carmine aluminium lake (E132)

Tinta za označavanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminijski neprozirni blisteri.

Pakiranja od 10, 20, 30, 60, 90, 100 i 180 filmom obloženih tableta te višestruka pakiranja od 200 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 100 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zynquista 200 mg filmom obloženih tableta:

EU/1/19/1363/001 10 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/002 20 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/003 30 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/004 60 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/005 90 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/006 100 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/007 180 filmom obloženih tableta

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmom obloženih tableta (multipack)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26 Travanj 2019

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije nego što se lijek Zynquista (sotagliflozin) stavi u promet kao dodatak inzulinskoj terapiji za poboljšanje kontrole glikemije u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 kojima je $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$ u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije unatoč optimalnoj inzulinskoj terapiji, nositelj odobrenja mora u svakoj državi članici s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskih materijala za sotagliflozin, uključujući načine komunikacije, oblike distribucije i sve druge aspekte programa.

Svrha edukacijskih materijala je dati smjernice za upravljanje rizikom od dijabetičke ketoacidoze (DKA) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj državi članici u kojoj se sotagliflozin stavi na tržište svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/njegovateljima za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati lijek budu dostupni:

- Vodič za zdravstvene radnike, uključujući kontrolni popis za propisivača
- Vodič za bolesnike/njegovatelje
- Kartica s upozorenjima za bolesnika

Vodič za zdravstvene radnike, koji uključuje kontrolni popis za propisivača, mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sotagliflozin nije zamjena za inzulin (i ne mijenja osjetljivost na inzulin).
- Kod liječenja sotagliflozinom povećan je rizik od DKA.
- U bolesnika liječenih sotagliflozinom vrijednosti glukoze neće na odgovarajući način odražavati potrebe za inzulinom, pa u bolesnika koji se liječe sotagliflozinom DKA može nastupiti čak i ako su vrijednosti glukoze u krvi ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Stoga se uz praćenje vrijednosti glukoze mora provoditi i praćenje vrijednosti ketona.
- Bolesnicima s euglikemijskom DKA može uz standardnu skrb za DKA biti potrebna i glukoza, a u slučaju nastupa DKA liječenje sotagliflozinom mora se prekinuti.
- Smjernice za liječnike o tome kako ocijeniti je li bolesnik pogodan za liječenje sotagliflozinom, npr. kriteriji za odabir bolesnika, koji uključuju pridržavanje inzulinske terapije i graničnih vrijednosti inzulina, vrijednost beta-hidroksibutirata (BHB) < 0,6 mmol/l ili vrijednosti ketona u mokraći < 1+, ITM ≥ 27 kg/m² i odsutnost faktora rizika za DKA.
- Smjernice za liječnike o tome kako ocijeniti je li bolesnik spreman i motiviran za samostalno mjerenje vrijednosti ketona prije i tijekom liječenja.
- Sažetak preporuka za bolesnike, osobito onih koje se odnose na mjerenje vrijednosti ketona u krvi i koje opisuju što bolesnik treba učiniti onih dana kada se osjeća loše.
- Za korisnike inzulinske pumpe: propisivanje sotagliflozina treba ograničiti na bolesnike koji imaju iskustva s korištenjem pumpe i strategijama za rješavanje uobičajenih problema kod prekida u isporuci inzulina pumpom u slučaju kvara pumpe.
- Potrebno je savjetovati bolesnika i ocijeniti njegovo pridržavanje uputa za praćenje vrijednosti ketona za vrijeme utvrđivanja njihove početne vrijednosti ketona tijekom 1 - 2 tjedna prije početka liječenja i osigurati da je bolesnik:
 - prošao edukaciju/obuku o određivanju vrijednosti ketona te tumačenju rezultata mjerenja i postupanju u skladu s njima
 - voljan/sposoban mjeriti vrijednosti ketona u skladu s uputama
 - dovoljno dobro informiran o tome kako postupiti onih dana kada se osjeća loše
- Liječnik se mora uvjeriti da bolesnik primjenjuje optimalnu inzulinsku terapiju prije nego što mu uvede liječenje sotagliflozinom.
- Liječenje sotagliflozinom treba privremeno prekinuti prije kirurških zahvata ili u slučaju hospitalizacije zbog akutne ozbiljne bolesti.
- Ako dodavanje sotagliflozina dovede do izraženog smanjenja potrebe za inzulinom, treba razmotriti prekid liječenja sotagliflozinom kako bi se izbjegao visok rizik od DKA.

Vodič za bolesnika/njegovatelja treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Sotagliflozin nije zamjena za inzulin.
- Napomenu da u bolesnika koji se liječe sotagliflozinom DKA može nastupiti čak i ako su vrijednosti glukoze u krvi ispod 14 mmol/l (250 mg/dl), tj. objašnjenje koncepta euglikemijske DKA.
- Znakovi/simptomi DKA – DKA može biti težak i smrtonosan ako se ne liječi na odgovarajući način.

- Kako izmjeriti vrijednost ketona, kako protumačiti dobivene rezultate i što učiniti u slučaju hiperketonemije/DKA (bolesnik se odmah mora obratiti liječniku ako mu je BHB > 0,6 mmol/l i ima simptome ili ako mu je BHB > 1,5 mmol/l, neovisno o tome ima li simptome).
- Dozu inzulina treba smanjiti tijekom liječenja samo ako je to potrebno da bi se spriječila hipoglikemija, a smanjenje treba provesti uz oprez kako bi se izbjegle ketoza i DKA.
- Tijekom liječenja ne smije se početi s ograničavanjem unosa kalorija ili ugljikohidrata.

Kartica s upozorenjima za bolesnika treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Karticu s upozorenjima za bolesnika treba pokazati svakom zdravstvenom radniku kojeg bolesnik posjeti.
- U bolesnika koji se liječe sotagliflozinom DKA može nastupiti čak i ako su vrijednosti glukoze u krvi ispod 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Znakovi/simptomi DKA.
- Bolesnici s euglikemijskom DKA trebaju primiti glukozu, inzulin i tekućine za DKA, a liječenje sotagliflozinom treba prekinuti.
- Primjenu sotagliflozina treba privremeno prekinuti prije kirurških zahvata ili hospitalizacije zbog ozbiljne akutne bolesti.
- Kontaktni podaci liječnika koji je propisao sotagliflozin i „Ime bolesnika“.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja:**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se procijenila incidencija DKA u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 liječenih sotagliflozinom i ocijenila učinkovitost mjera minimizacije rizika implementiranih u Europi, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate opservacijskog kohortnog ispitivanja služeći se postojećim izvorima podataka iz europskih zemalja u kojima će sotagliflozin biti stavljen na tržište za liječenje šećerne bolesti tipa 1.	31. prosinca 2024.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA s plavim okvirom

1. NAZIV LIJEKA

Zynquista 200 mg filmom obložene tablete
sotagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg sotagliflozina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

10 filmom obloženih tableta

20 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Peroralna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zynquista

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Zynquista 200 mg filmom obložene tablete
sotagliflozin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg sotagliflozina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 200 (2 pakiranja od 100) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Peroralna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1363/008 200 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 100 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zynquista

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJE PAKIRANJE BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Zynquista 200 mg filmom obložene tablete
sotagliflozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg sotagliflozina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

100 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Peroralna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1363/008 (200 mg– 2 pakiranja od 100 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Zynquista

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Zynquista 200 mg tablete
sotagliflozin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Guidehouse Germany GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije o dijabetičkoj ketoacidozi (DKA)

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Informacije za bolesnika:

Uvijek nosite ovu karticu sa sobom i pokažite je svakom zdravstvenom radniku kojem se obratite kako biste ga obavijestili da se trenutno liječite lijekom ZYNQUISTA.

Pročitajte Vodič za bolesnika/njegovatelja za više informacija o uzimanju lijeka Zynquista i riziku od DKA o kojima ste razgovarali sa svojim liječnikom. Pročitajte uputu o lijeku Zynquista za cjelovite informacije i upute za primjenu.

Informacije za zdravstvene radnike:

Ovaj bolesnik uzima lijek ZYNQUISTA za liječenje šećerne bolesti tipa 1. Ovaj je lijek indiciran kao dodatak inzulinskoj terapiji za poboljšanje kontrole glikemije u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 1 i indeksom tjelesne mase (ITM) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije unatoč optimalnoj inzulinskoj terapiji.

- ZYNQUISTA povećava rizik od DKA. U bolesnika koji se liječe lijekom Zynquista DKA može nastupiti čak i ako su vrijednosti glukoze u krvi ispod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ta atipična manifestacija DKA može odgoditi dijagnozu i liječenje.
- U bolesnika koji uzimaju lijek ZYNQUISTA glukoza nije pouzdan biljeg za DKA, pa se uz vrijednosti glukoze moraju pratiti i vrijednosti ketona.
- Znakovi i simptomi DKA uključuju:
 - mučninu, povraćanje ili bol u abdomenu
 - anoreksiju
 - prekomjernu žeđ
 - neuobičajen umor ili pospanost
 - otežano disanje
 - smetenost
- Primjenu lijeka ZYNQUISTA treba odmah zaustaviti ako bolesnik ima vrijednost BHB-a $> 0,6 \text{ mmol/l}$ ($1+$ za ketone u mokraći) i simptome ili ako mu je vrijednost BHB-a $> 1,5 \text{ mmol/l}$ ($2+$ za ketone u mokraći), uz simptome ili bez njih.
- Bolesnici koji imaju euglikemijsku DKA trebaju primiti glukozu, inzulin i tekućine za zbrinjavanje DKA, a primjenu sotagliflozina treba obustaviti.
- Primjenu lijeka ZYNQUISTA treba privremeno prekinuti prije kirurških zahvata ili u slučaju hospitalizacije zbog ozbiljne akutne bolesti.

Ime bolesnika:-----

Datum kad je ZYNQUISTA prvi put propisana:-----

Naziv zdravstvene ustanove:-----

Ime nadležnog liječnika:-----

Kontaktni broj nadležnog liječnika:-----

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zynquista 200 mg filmom obložene tablete sotagliflozin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zynquista i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zynquista
3. Kako uzimati lijek Zynquista
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zynquista
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zynquista i za što se koristi

Zynquista sadrži djelatnu tvar sotagliflozin – lijek koji snizuje vrijednosti glukoze (šećera) u krvi. Sotagliflozin djeluje tako da usporava i smanjuje apsorpciju glukoze iz hrane te povećava količinu glukoze koja se izlučuje u mokraću. Takvi načini djelovanja zajedno pomažu smanjiti povećanu količinu glukoze u krvi prisutnu u bolesnika sa šećernom bolešću.

Zynquista se koristi kao dodatak liječenju inzulinom u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 1 kojima indeks tjelesne mase (ITM) iznosi 27 ili više. ITM je mjerilo tjelesne težine u odnosu na tjelesnu visinu. Šećerna bolest tipa 1 bolest je kod koje imunski sustav tijela uništava stanice u gušterači koje proizvode inzulin, pa tijelo proizvodi malo ili nimalo inzulina – hormona koji u normalnim uvjetima kontrolira vrijednost šećera u krvi.

Važno je da se nastavite pridržavati plana prehrane i tjelovježbe te inzulinske terapije koju ste dogovorili sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zynquista

Nemojte uzimati lijek Zynquista:

- ako ste alergični na sotagliflozin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Dijabetička ketoacidoza (DKA) tegoba je koja može biti opasna po život, a javlja se kod šećerne bolesti zbog povišenih vrijednosti „ketonskih tijela“ u mokraći ili krvi, koje su vidljive u nalazima pretraga. Ako primijetite te simptome, odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu.

Rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze može biti povećan kod dugotrajnog gladovanja, prekomjerne konzumacije alkohola, zlouporabe droge, dehidracije, iznenadnih smanjenja doze inzulina ili veće potrebe za inzulinom zbog velikog kirurškog zahvata, ozbiljne bolesti ili infekcije. Pogledajte i dio 4.

Osim ove upute, u pakiranju lijeka nalazi se i Kartica s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne informacije o sigurnosti koje morate znati prije i tijekom liječenja lijekom Zynquista. Vaš će liječnik dogovoriti posebnu edukaciju tijekom koje će s Vama razgovarati o riziku od DKA i o tome kako prepoznati faktore rizika za DKA, te znakove ili simptome DKA, kako i kada pratiti vrijednosti ketona i što učiniti u slučaju povišenih vrijednosti ketona.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Zynquista i tijekom liječenja:

- ako se pojave sljedeći simptomi, koji mogu biti znak ozbiljnog stanja zvanog dijabetička ketoacidoza (**pogledajte i dio 4.**)
 - mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu
 - prekomjerna žeđ
 - stalan umor
 - visoke vrijednosti ketona u pretragama mokraće ili visoke vrijednosti beta-hidroksibutirata (BHB) u krvnim pretragama
 - otežano disanje/brzo, duboko disanje
 - voćni miris daha
 - poteškoće s koncentracijom ili smetenost
 - nagli gubitak tjelesne težine
- ako imate akutnu bolest ili dogovoren kirurški zahvat
- ako nemate pristup materijalima za određivanje vrijednosti ketona ili Vam nije odmah dostupan liječnik u slučaju povišenih vrijednosti ketona u krvi ili mokraći
- ako primjenjujete nisku dozu inzulina
- ako ste ograničili unos kalorija ili ugljikohidrata ili ste na ketogenoj dijeti
- ako ste nedavno imali ili ste u prošlosti više puta imali dijabetičku ketoacidozu (npr. 1 epizodu u protekla 3 mjeseca ili više od 1 epizode u proteklih 6 mjeseci)
- ako imate bubrežnih tegoba
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate infekciju bubrega ili mokraćnih putova; liječnik će Vas možda zamoliti da prestanete uzimati lijek Zynquista dok se ne oporavite
- ako ste u prošlosti imali dugotrajne gljivične infekcije genitalija kandidom ili gljivične infekcije genitalija kandidom koje su se ponavljale
- ako bi kod Vas mogao postojati rizik od dehidracije (primjerice, ako uzimate lijekove koji povećavaju proizvodnju mokraće [diuretike] ili snižuju krvni tlak ili ako imate više od 65 godina). Pitajte liječnika kako možete spriječiti dehidraciju.
- ako se pojavi kombinacija simptoma boli, osjetljivosti na dodir, crvenila ili oticanja genitalija ili područja između genitalija i anusa, praćena vrućicom ili općim lošim osjećanjem. Ti simptomi mogu biti znak rijetke, ali ozbiljne ili čak po život opasne infekcije, koja se zove nekrotizirajući fasciitis perineuma ili Fournierova gangrena. Fournierova gangrena uništava tkivo ispod kože i mora se odmah liječiti.

Njega stopala

Važno je da sve osobe sa šećernom bolešću redovito pregledavaju stopala i da se pridržavaju svih drugih savjeta o njezi stopala koje su im dali liječnik ili medicinska sestra.

Glukoza u mokraći

Zbog načina na koji Zynquista djeluje, nalazi pretraga mokraće bit će pozitivni na šećer dok uzimate ovaj lijek.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Zynquista ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer se u tih bolesnika nije ispitala.

Drugi lijekovi i Zynquista

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da kažete svom liječniku ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- digoksin ili digitoksin (lijekovi za srčane tegobe). Ako uzimate te lijekove s lijekom Zynquista, možda će trebati provjeriti vrijednost digoksina ili digitoksina u krvi.
- fenitoin ili fenobarbital (lijekovi za kontrolu napadaja kod epilepsije)
- ritonavir (lijek za liječenje HIV infekcije)
- rifampicin (antibiotik za liječenje tuberkuloze i nekih drugih infekcija)

Budući da se sotagliflozin uzima zajedno s inzulinom, tijekom liječenja može doći do hipoglikemije. Liječnik će Vam možda smanjiti dozu inzulina.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem načinu kontrole vrijednosti šećera u krvi tijekom trudnoće. Zynquista se ne smije uzimati tijekom zadnjih šest mjeseci trudnoće.

Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek ako želite dojiti ili ako dojite. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati ovaj lijek ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Zynquista utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, Zynquista se uzima zajedno s inzulinom, što može dovesti do preniskih vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemije) i simptoma poput drhtanja, znojenja i promjena vida, koji mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte upravljati vozilima, rukovati alatima niti raditi sa strojevima ako osjećate omaglicu tijekom liječenja šećerne bolesti.

3. Kako uzimati lijek Zynquista

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka Zynquista je jedna tableta od 200 mg jedanput na dan prije prvog dnevnog obroka. Vaš će liječnik odlučiti hoće li povećati dozu na 400 mg jedanput na dan.

Liječnik će Vam propisati dozu koja je primjerena za Vas. Nemojte mijenjati dozu ako Vam to nije rekao liječnik.

Uzimanje lijeka

- Zynquista se uzima jedanput na dan kroz usta.
- Tabletu treba uzeti prije prvog obroka u danu.
- Pridržavajte se liječnikovih uputa o dozi inzulina tijekom liječenja lijekom Zynquista.

Liječnik će Vam propisati lijek Zynquista zajedno s terapijom inzulinom za snižavanje vrijednosti šećera u krvi. Pridržavajte se liječnikovih uputa za uzimanje tih drugih lijekova da biste postigli najbolje rezultate za svoje zdravlje.

Ako uzmete više lijeka Zynquista nego što ste trebali

Ako uzmete više Zynquista tableta nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Zynquista

Ako ste propustili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim shvatite da ste je zaboravili. Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Zynquista da biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Zynquista

Nemojte prestati uzimati lijek Zynquista bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Vrijednosti šećera u krvi mogu Vam porasti kad prestanete uzimati lijek Zynquista.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite svom liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Dijabetička ketoacidoza (DKA), koja je česta (može se javiti u do 1 na 100 osoba)

Znakovi i simptomi dijabetičke ketoacidoze (pogledajte i odlomak „Upozorenja i mjere opreza“ u dijelu 2.):

- mučnina, povraćanje ili bol u truhu
- prekomjerna žeđ
- stalan umor
- visoke vrijednosti ketona u pretragama mokraće ili beta-hidroksibutirata (BHB) u krvnim pretragama
- otežano disanje/brzo, duboko disanje
- voćni miris daha
- poteškoće s koncentracijom ili smetenost
- nagli gubitak tjelesne težine

Tijekom liječenja lijekom Zynquista rizik od dijabetičke ketoacidoze je povećan, a ona se može javiti uz niske, normalne ili visoke vrijednosti glukoze u krvi. Redovito kontrolirajte vrijednosti ketona tijekom prva dva tjedna liječenja lijekom Zynquista. Ako imate bilo koji od navedenih simptoma ili ako se nalazite u situaciji koja bi mogla povećati rizik od dijabetičke ketoacidoze, morate provjeriti vrijednost ketona u krvi ili mokraći. Ako koristite inzulinsku pumpu, provjerite vrijednosti ketona tri do četiri sata nakon zamjene materijala na pumpi.

Ako postoji mogućnost da imate dijabetičku ketoacidozu ili su Vam vrijednosti ketona povišene, odmah se obratite svom liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu. Liječnik će možda odlučiti privremeno prekinuti liječenje lijekom Zynquista.

Tijekom posebnog posjeta koji će Vaš liječnik možda dogovoriti, razgovarajte o tome što učiniti u slučaju povišenih vrijednosti ketona da biste spriječili dijabetičku ketoacidozu (pogledajte dio 2.).

Obavezno sa sobom uvijek nosite Karticu s upozorenjima za bolesnika, koju ste dobili od svog liječnika i koja dolazi i u pakiranju lijeka. Pokažite je svim liječnicima, medicinskim sestrama ili ljekarnicima kad Vam je potrebno bilo kakvo liječenje. Karticu s upozorenjima za bolesnika možete preuzeti i skeniranjem QR kôda ili na sljedećoj internetskoj stranici:

[**'Uključiti QR kod'** www.qr-zynquista.sanofi.eu/]

Ostale nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- gljivična infekcija rodnice kandidom (znakovi mogu uključivati nadraženost, svrbež, neobičan iscjedak ili neugodan miris)

Česte (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba)

- proljev

- povišene vrijednosti ketona u krvi
- gljivična infekcija penisa kandidom (znakovi mogu uključivati nadraženost, svrbež, neobičan iscjedak ili neugodan miris)
- obilnije mokrenje nego inače ili učestalija potreba za mokrenjem
- infekcija mokraćnih putova, čiji znakovi uključuju osjećaj žarenja pri mokrenju, mutan izgled mokraće, bol u zdjelici ili srednjem dijelu leđa (kada infekcija zahvaća bubrege)
- dehidracija (gubitak prevelike količine vode iz tijela; simptomi uključuju suha usta, omaglicu, ošamućenost ili slabost, osobito pri ustajanju, te nesvjesticu)
- vjetrovi
- krvni nalazi mogu pokazivati povećanu količinu lošeg kolesterola (jedne vrste masnoća u krvi koja se zove LDL kolesterol)
- krvni nalazi mogu pokazivati povećan broj crvenih krvnih stanica u krvi (koje se zovu hematokrit)
- krvni nalazi mogu pokazivati povišene vrijednosti parametara povezanih s radom bubrega (kao što je 'kreatinin')

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Zynquista

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je pakiranje oštećeno ili ako se vidi da je otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zynquista sadrži

- Djelatna tvar je sotagliflozin.
- Jedna tableta sadrži 200 mg sotagliflozina.
- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460i), umrežena karmelozanatrij, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, talk
 - film ovojnica: poli(vinilni alkohol), makrogol, titanijev dioksid (E 171), talk, boja indigo carmine aluminium lake (E132)
 - tinta za označavanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol

Kako Zynquista izgleda i sadržaj pakiranja

Zynquista 200 mg filmom obložene tablete (tablete) su ovalne, plave tablete s oznakom „2456“ otisnutom crnom tintom na jednoj strani (duljina tablete: 14,2 mm, širina tablete: 8,7 mm).

Zynquista je dostupna u PVC/PCTFE/aluminijskim neprozirnim blisterima.

Pakiranja od 10, 20, 30, 60, 90, 100 i 180 filmom obloženih tableta i višestruko pakiranje od 200 filmom obloženih tableta (2 pakiranja od 100 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Njemačka

Proizvođač:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>