

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sotagliflozino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovali, mėlyna, plėvele dengta tabletė, vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „2456“ (tabletės ilgis 14,2 mm, tabletės plotis 8,7 mm).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Zynquista vartojamas gydymui insulinu papildyti, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> ir kurie nepasiekia pakankamos glikemijos kontrolės, nepaisant optimalaus gydymo insulinu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Zynquista turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis 1 tipo cukrinio diabeto gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg sotagliflozino kartą per parą prieš pirmąją dienos valgį. Ne anksčiau kaip po trijų mėnesių, jei reikalinga papildoma glikemijos kontrolė, pacientams, kurie toleruoja 200 mg sotagliflozino dozę, ją galima didinti iki kartą per parą vartojamos 400 mg dozės.

Prieš pradėdant gydymą 200 mg sotagliflozino doze ir prieš didinant sotagliflozino dozę iki 400 mg:

- turi būti įvertinti diabetinės ketoacidozės (DKA) rizikos veiksniai ir įvertintas ketonų kiekis, kuris turi būti normalus. Jei ketonų kiekis yra padidėjęs (beta-hidroksibutirato kraujyje (HBK) rodmuo yra didesnis kaip 0,6 mmol/l arba ketonų kiekis šlapime yra vienas pliusas (+)), negalima pradėti gydymo sotaglifloziniu ar didinti sotagliflozino dozės iki 400 mg tol, kol ketonų kiekis netaps normalus (žr. 4.4 skyrių);
- rekomenduojama, kad pacientams pradinis ketonų kiekis kraujyje ar šlapime būtų nustatytas kelis kartus vienos-dviejų savaitių laikotarpiu iki gydymo sotaglifloziniu pradžios ir kad pacientai žinotų, kokią įtaką ketonų lygiui daro jų elgesys ir aplinkybės;
- pacientai turi gebėti patys kontroliuoti kasdienes su jų liga susijusius aspektus, įskaitant gliukozės ir ketonų kiekio savikontrolę;

- pacientai tam skirto edukacinio susitikimo metu turi būti informuoti apie DKA riziką, kaip atpažinti DKA rizikos veiksnius, požymius ar simptomus, kaip ir kada stebėti ketonų kiekį ir kokių veiksmų imtis, jei ketonų kiekis yra padidėjęs;
- pacientams, kuriems yra skysčių stoka, prieš gydymą sotagliflozinu šią būklę rekomenduojama koreguoti (žr. 4.4 skyrių).

Sotagliflozino galima vartoti tik juo papildant gydymą insulinu. Siekiant išvengti hipoglikemijos po pirmosios sotagliflozino dozės pavartojimo, galima apsvastyti smūginės insulino dozės prieš pirmąjį valgį sumažinimą 20 %.

Tolesnes smūgines dozes reikia koreguoti individualiai, remiantis gliukozės kiekiu kraujyje rezultatais. Pradedant gydymą sotagliflozinu, bazinio insulino dozės mažinti nerekomenduojama. Vėliau bazinio insulino dozę reikia koreguoti remiantis gliukozės kiekiu kraujyje rezultatais. Jei reikia, insulino dozė turi būti mažinama atsargiai, siekiant išvengti ketozės ir DKA.

#### *Ketonų kiekio stebėjimas gydymo metu*

Per pirmąsias vieną-dvi gydymo sotagliflozinu savaites ketonų kiekį būtina tirti reguliariai. Praėjus gydymą, ketonų kiekio tyrimo (kraujyje arba šlapime) dažnis turi būti nustatytas individualiai, atsižvelgiant į paciento gyvenimo būdą ir (arba) rizikos veiksnius (žr. 4.4 skyrių).

Pacientus būtina informuoti, kokių veiksmų reikia imtis, jei ketonų kiekis yra padidėjęs.

Rekomenduojami veiksmai yra išvardyti 1 lentelėje. Pirmenybė teikiama ketonų kiekio nustatymui kraujyje, o ne šlapime.

**1 lentelė. Veiksmai, kurių reikia imtis padidėjus ketonų kiekiui**

Klinikinė būklė	Ketonai kraujyje (beta-hidroksibutiratas)	Ketonai šlapime	Veiksmai
Ketonemija ar ketonurija	0,6-1,5 mmol/l	Pėdsakai arba nedidelis kiekis +	Pacientui gali reikėti papildomai pavartoti ypač greito poveikio insulino ir išgerti vandens. Jei gliukozės kiekis yra normalus arba mažas, reikia papildomai suvartoti angliavandenių.  Ketonų kiekį būtina vėl ištirti po dviejų valandų. Būtina dažnai tikrinti gliukozės kiekį, kad būtų išvengta hiperglikemijos ar hipoglikemijos.  Jei išlieka padidėjęs ketonų kiekis ir yra simptomų, pacientas turi nedelsdamas kreiptis į medikus ir sustabdyti sotagliflozino vartojimą.
Gresianti DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Vidutinis kiekis ++	Pacientas turi nedelsdamas kreiptis į medikus ir sustabdyti sotagliflozino vartojimą.  Pacientui gali reikėti papildomai pavartoti ypač greito poveikio insulino ir išgerti vandens. Jei gliukozės kiekis yra normalus arba mažas, reikia papildomai suvartoti angliavandenių.

			Ketonų kiekį būtina vėl iširti po dviejų valandų. Būtina dažnai tikrinti gliukozės kiekį, kad būtų išvengta hiperglikemijos ar hipoglikemijos.
Tikėtina DKA	> 3,0 mmol/l	Didelis arba labai didelis kiekis +++ / ++++	Pacientas turi nedelsdamas kreiptis į skubios pagalbos skyrių ir sustabdyti sotagliflozino vartojimą.  Pacientui gali reikėti papildomai pavartoti ypač greito poveikio insulino ir išgerti vandens. Jei gliukozės kiekis yra normalus arba mažas, reikia papildomai suvartoti angliavandenių.

#### *Praleista dozė*

Jei dozė praleidžiama, ją reikia išgerti kiek įmanoma greičiau po to, kai pacientas praleistą dozę prisimena. Dvigubos dozės vartoti tą pačią dieną negalima.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Dozės koreguoti atsižvelgiant į amžių nerekomenduojama.

Jei pacientas yra 65 metų ar vyresnis, reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir padidėjusią skysčių stokos riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). 75 metų ir vyresniems pacientams pradėti gydymą sotaglifloziniu nerekomenduojama, nes klinikinė patirtis yra ribota.

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Inkstų funkciją rekomenduojama tirti prieš gydymo sotaglifloziniu pradžią ir periodiškai vėliau (žr. 4.4 skyrių).

Sotagliflozino nerekomenduojama pradėti vartoti, jei apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (žr. 4.4 skyrių), ir vartojimą būtina nutraukti, jei aGFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Sotagliflozino negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, terminalinės stadijos inkstų liga (TSIL) ar taikomas gydymas dializėmis, nes tokių pacientų gydymas nebuvo tirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Sotagliflozino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Vaikų populiacija*

Sotagliflozino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sotagliflozino reikia vartoti kartą per parą per burną prieš pirmąjį dienos valgį.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Diabetinė ketoacidozė

Natrio-gliukozės nešiklio 2 (*sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2*) inhibitorių būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra padidėjusi DKA pasireiškimo rizika. Klinikinių sotagliflozino tyrimų metu (apibendrinus dviejų 52 savaičių trukmės placebo kontroliuotų tyrimų duomenis) diabetinės ketoacidozės (DKA) dažnis sotagliflozino vartojusiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais pacientais, buvo didesnis (žr. 4.8 skyrių).

#### *Prieš pradėdant gydymą sotagliflozinu*

Prieš pradėdant gydymą, pacientams reikia įvertinti DKA riziką.

Gydymo sotagliflozinu negalima pradėti, jei DKA rizika yra padidėjusi, pvz.:

- paciento insulino poreikis yra mažas;
- paciento vartojama insulino dozė nėra optimali, neseniai buvo kilę problemų dėl gydymo nurodymų laikymosi, kartojasi insulino dozavimo klaidos arba nėra tikėtina, kad pacientas galės tęsti tinkamą insulino dozavimą;
- pacientui neseniai pasireiškė ar anksčiau kartotinai buvo pasireiškusi DKA (pvz., 1 epizodas per paskutinius 3 mėnesius arba daugiau kaip 1 epizodas per paskutinius 6 mėnesius);
- pacientui dėl ūminės ligos ar operacijos yra padidėjęs insulino poreikis;
- paciento ketonų kiekis yra padidėjęs (HBK rodmuo yra didesnis kaip 0,6 mmol/l ar ketonų kiekis šlapime yra vienas pliusas (+)). Jei ketonų kiekis yra padidėjęs (HBK rodmuo yra didesnis kaip 0,6 mmol/l), gydymo sotagliflozinu negalima pradėti tol, kol ketonų kiekis netaps normalus (žr. 4.2 skyrių);
- pacientas negali ar nenori stebėti ketonų kiekio;
- pacientas nori riboti suvartojamų kalorijų kiekį, riboti angliavandenių vartojimą ar laikytis ketogeninės dietos arba jis nuolat suvartoja per mažą insulino dozę (pvz., siekiant palaikyti lipolizę);
- pacientas piktnaudžiauja alkoholiu ar vartoja draudžiamų vaistinių preparatų.

Pacientams, kurie naudoja insulino infuzijos pompą, yra didesnė DKA rizika, be to, jie turi turėti pompos naudojimo patirties, žinoti įprastas problemų sprendimo strategijas nutrūkus insulino infuzijai pompa (atsiradus problemų, susijusių su įvedimo vieta, vamzdelio užsikimšimu, tuščiu rezervuaru ir pan.) ir, sutrikus pompos veikimui, jei reikia, atlikti papildomas insulino injekcijas švirkštikliu ar švirkštu. Pacientai turi apsvarstyti ketonų kiekio stebėjimo reikalingumą trijų-keturių valandų laikotarpiu po pompos įrangos pakeitimo. Be to, pompą naudojantys pacientai turi patikrinti ketonų kiekį, jei įtariamas bet koks insulino infuzijos pertrūkis, nepriklausomai nuo gliukozės kiekio kraujyje. Jei gliukozės kiekio kraujyje rodmuo yra didelis dėl neaiškios priežasties, būtina per 2 valandas susileisti insulino ir sustabdyti gydymą sotagliflozinu. Jei ketonų kiekis yra didelis, būtina vykdyti aukščiau esančioje 1 lentelėje pateikiamus nurodymus (žr. 4.2 skyrių).

Sotagliflozino galima vartoti tik tiems pacientams, kurie:

- turi ketonų kiekio nustatymo priemonių ir gali nedelsdami kreiptis į gydytoją, jei ketonų kiekis kraujyje ar šlapime yra padidėjęs;
- gali stebėti ketonų kiekį ir yra apmokyti, kada yra tinkamiausias laikas tai daryti.

Tam skirtu edukacinio susitikimo metu, kai sotagliflozinas skiriamas pirmąjį kartą, pacientui reikia pateikti Paciento/globėjo kortelę ir Paciento įspėjamąją kortelę (jas galima gauti pasinaudojus QR kodu arba rasti tinklalapyje). Be to, Paciento įspėjamoji kortelė yra vaistinio preparato pakuotėje.

Pacientas turi būti informuotas:

- kaip atpažinti ketozės ir DKA pasireiškimą paskatinti galinčius rizikos veiksnius (įskaitant (tačiau tuo neapsiribojant) neseniai buvusią ar kartotinai pasireiškiančią DKA, praleistas ar sumažintas insulino dozes, kalorijų suvartojimo sumažėjimą ar sunkią dehidrataciją, intensyvių fizinį krūvį, gretutines ligas, operaciją, piktnaudžiavimą alkoholiu ir (pacientams, kurie naudoja insulino infuzijos pompą) insulino infuzijos nutrūkimą);
- kaip atpažinti DKA požymius ar simptomus, pabrėžiant, kad DKA gali pasireikšti net tuo atveju, kai gliukozės kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 14 mmol/l (250 mg/dl);
- kada nutraukti gydymą sotagliflozinu (žr. 4.2 skyrių);
- kokių veiksmų imtis įtarus ketozę ar DKA.

Rekomenduojama, kad pacientams pradinis ketonų kiekis kraujyje ar šlapime būtų nustatytas kelis kartus vienos-dviejų savaitių laikotarpiu iki gydymo sotagliflozinu pradžios ir kad pacientai žinotų elgesio bei aplinkybių ryšį su ketonų kiekio padidėjimu bei kaip elgtis tokiu atveju.

#### *DKA rizikos valdymas*

Į diabetinės ketoacidozės riziką būtina atsižvelgti, jei pasireiškia tokių nespecifinių simptomų kaip pykinimas, vėmimas, anoreksija, pilvo skausmas, labai stiprus troškulys, kvėpavimo pasunkėjimas, sumišimas, neįprastas nuovargis ar mieguistumas. Vartojant sotagliflozino pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis gali būti panašus į DKA simptomus. Jei pasireiškia tokių simptomų, pacientus būtina nedelsiant ištirti, ar nėra ketoacidozės, išmatuojant ketonų kiekį šlapime ar kraujyje (neatsižvelgiant į gliukozės kiekį kraujyje). Sotagliflozino vartojimo metu pasireiškiantys DKA epizodai gali būti netipiški, gliukozės kiekis paciento kraujyje gali nebūti toks didelis, kaip tikėtina. Dėl tokio netipiško DKA pasireiškimo (t. y. normalaus ar šiek tiek padidėjusio gliukozės kiekio kraujyje) gali būti vėliau nustatyta diagnozė ir pradėtas gydymas.

#### *Gydymo sotagliflozinu metu*

- Paciento insulino dozė turi išlikti optimali.
- Jei insulino dozė reikia mažinti siekiant neleisti pasireikšti hipoglikemijai, tai būtina daryti atsargiai, kad neatsirastų ketozės ir DKA (žr. 4.2 skyrių).
- Jei reikiamos insulino dozės vartojimo pasiekti negalima, reikia apsvarstyti gydymo sotagliflozinu nutraukimą.

Gydymą sotagliflozinu būtina sustabdyti pacientams, kurie hospitalizuojami dėl didelės chirurginės procedūros ar ūminės sunkios ligos.

#### *Ketonų kiekio stebėjimas gydymo metu*

Pradėjus gydymą sotagliflozinu, ketonų kiekį būtina tirti reguliariai pirmųjų vienos ar dviejų savaitių laikotarpiu, po to ketonų kiekio tyrimo (kraujyje arba šlapime) dažnis turi būti nustatytas individualiai, atsižvelgiant į paciento gyvenimo būdą ir (arba) rizikos veiksnius. Rekomenduojama, kad visiems pacientams ketonų kiekis būtų ištirtas įprastai dienotvarkei, įskaitant angliavandenių suvartojimo sumažėjimą, gretutinės ligos pasireiškimą ir bendros insulino paros dozės sumažėjimą bei fizinio aktyvumo ir streso lygio pokyčius. Ketonų kiekį reikia tirti kartotinai, jei pasireiškia bet kokių DKA (įskaitant DKA, kai gliukozės kiekis kraujyje išlieka normalus) būdingų požymių ar simptomų. Pirmenybė teikiama ketonų kiekio nustatymui kraujyje, o ne šlapime.

Pacientus būtina informuoti, kokių veiksmų reikia imtis, jei ketonų kiekis yra padidėjęs. Rekomenduojami veiksmai yra išvardyti 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

#### *DKA gydymas*

Jei pacientui įtariama ar diagnozuojama DKA, būtina nedelsiant nutraukti gydymą sotagliflozinu.

Gydymo sotagliflozinu metu pasireiškus DKA, gliukozės kiekis kraujyje gali būti mažas, normalus ar didelis. DKA būtina gydyti taikant įprastines priemones. Be hidratacijos ir papildomo greito poveikio

insulino sušvirkštimo gali prireikti papildomai vartoti angliavandenių, atsižvelgiant į gliukozės kiekį (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Gydymo sotagliflozinu atnaujinti nerekomenduojama, nebent nustatoma ir pašalinama ketoacidozę sukėlusį priežastis (pvz., pompos veikimo sutrikimas, ūminė gretutinė liga, per didelis insulino dozės sumažinimas).

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pradėjus gydymą sotagliflozinu, gali atsirasti inkstų funkcijos sutrikimų (padidėti kreatinino kiekis kraujo serume ir sumažėti aGFG) (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra hipovolemija, gali būti didesnė tokio poveikio rizika.

Sotagliflozino negalima pradėti vartoti, jei aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min., ir vartojimą būtina nutraukti, jei aGFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min. (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Sotagliflozino negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, terminalinės stadijos inkstų liga (TSIL) ar taikomas gydymas dializėmis, nes tokių pacientų gydymas nebuvo tirtas (žr. 4.2 skyrių).

Rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, kaip nurodyta toliau:

- prieš pradėdamas gydymą sotagliflozinu ir periodiškai (ne rečiau kaip kasmet) jo metu (žr. 4.2 skyrių);
- prieš pradėdamas gydymą vaistiniaisiais preparatais, kurie gali pabloginti inkstų funkciją, ir periodiškai po to;
- dažniau (ne rečiau kaip 2 kartus per metus) inkstų funkciją rekomenduojama tirti pacientams, kurių aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikinių tyrimų metu patirties apie pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą gauta nedaug. Sotagliflozino nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nes sotagliflozino ekspozicija tokių pacientų organizme padidėja (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Hipotenzija ir skysčių kiekio sumažėjimas

Dėl natrio-gliukozės nešiklio 2 (SGLT-2) inhibitorių veikimo mechanizmo, didinančio gliukozės išsiskyrimą su šlapimu (GISŠ), sotagliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir kraujospūdis (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Sotagliflozinas gali sumažinti intravaskulinį kraujo tūrį (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą sotagliflozinu, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, senyviems žmonėms, pacientams, kurių sistolinis kraujospūdis yra mažas, ir diuretikų vartojantiems pacientams. Prieš pradėdamas gydymą sotagliflozinu, reikia įvertinti skysčių kiekį organizme ir prireikus jį koreguoti. Pradėjus gydymą reikia stebėti, ar neatsiranda hipotenzijos požymių bei simptomų.

Tuo atveju, kai sotagliflozino vartojantiems pacientams atsiranda būklių, kurios gali lemti skysčių netekimą organizme (pvz., virškinimo trakto sutrikimų), rekomenduojama atidžiai stebėti skysčių kiekį organizme (pvz., tirti fizinę būklę, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokrito rodmenį nustatymą) ir elektrolitų kiekį serume. Reikia apsvarstyti gydymo sotagliflozinu laikino nutraukimo galimybę, kol skysčių netekimas bus koreguotas.

### Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad sotagliflozinas didina grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos pasireiškimo riziką; tai atitinka SGLT2 slopinimo mechanizmą, sukeltą GISS padidėjimą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems jau yra buvusi lėtinė ar pasikartojanti grybelių sukelta lytinių organų infekcija, yra didesnė grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos pasireiškimo rizika. Pacientus būtina tinkamai stebėti ir gydyti.

#### Šlapimo takų infekcijos

Gydant pielonefritą ar urosepsį reikia apsvarstyti laikino sotagliflozino vartojimo nutraukimo poreikį.

#### Senyvi pacientai

Senyviems žmonėms gali padidėti skysčių stokos rizika (žr. 4.2 skyrių).

#### Kojų amputacijos

Tebevykstančių ilgalaikių kito SGLT2 inhibitoriaus klinikinių tyrimų metu stebėtas kojos amputacijų (daugiausia kojos nykščio) atvejų padažnėjimas. Ar toks poveikis yra būdingas vaistinių preparatų klasei, nežinoma. Kaip ir gydant visus cukriniu diabetu sergančius pacientus, svarbu pacientams patarti dėl įprastinės profilaktinės pėdų priežiūros.

#### Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Fournier gangrena)

Po vaistinių preparatų pateikimo į rinką gauta pranešimų apie tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Fournier gangrena) atvejus kitų SGLT2 inhibitorių vartojantiems vyrams ir moterims. Tai yra retas, tačiau sunkus ir gyvybei pavojų kelti galintis sutrikimas, reikalaujantis skubios chirurginės intervencijos ir gydymo antibiotikais.

Pacientams turi būti nurodyta kreiptis į medikus, jei pasireiškia derinys tokių simptomų kaip skausmas, jautrumas, eritema ar patinimas lytinių organų ar tarpvietės srityje kartu su karščiavimu ar bloga bendrąja savijauta. Jei įtariama Fournier gangrena, būtina nutraukti sotagliflozino vartojimą ir nedelsiant pradėti gydymą (įskaitant antibiotikų vartojimą ir chirurginį išvalymą).

#### Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl sotagliflozino veikimo mechanizmo jo vartojančių pacientų gliukozės šlapime tyrimas gali būti teigiamas.

#### Poveikis vaistų ir laboratoriniams tyrimams

##### *Poveikis 1,5- anhidroglucitolio (1,5-AG) tyrimui*

Glikemijos kontrolei stebėti nerekomenduojama atlikti 1,5-AG tyrimo, kadangi SGLT2 slopinančių vaistinių preparatų vartojančių pacientų glikemijai vertinti 1,5-AG matavimas yra nepatikimas. Glikemijos kontrolei stebėti būtina naudoti kitus tyrimų metodus.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis sotagliflozinui

Kartotines rifampicino (įvairių UGT ir CYP metabolizuojančių fermentų induktoriaus) dozes vartojantiems pacientams pavartojus vienkartinę 400 mg sotagliflozino dozę, sumažėjo jo AUC<sub>0-inf</sub> (60 %) ir C<sub>max</sub> (40 %). Toks sotagliflozino ekspozicijos sumažėjimas gali sumažinti veiksmingumą. Jei kartu su sotagliflozinu būtina vartoti fermentų induktorių (pvz., rifampiciną, fenitoiną, fenobarbitalį, ritonavirą), reikia apsvarstyti dažnesnio gliukozės kiekio kraujyje tyrimo poreikį.



Su sveikais savanoriais atlikti sąveikos tyrimai parodė, kad metforminas, metoprololis, midazolamas, rozuvastatinas ir geriamieji kontraceptikai nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio sotagliflozino farmakokinetikai.

#### Sotagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Pavartojus 400 mg sotagliflozino dozę, padidėjo kartu vartojamo digoksino  $AUC_{0-inf}$  ir  $C_{max}$  (atitinkamai 27 % ir 52 %), toks poveikis pasireiškia dėl sotagliflozino sukeliama P-gp slopinimo. Tuo pat metu sotagliflozino ir digoksino vartojančius pacientus būtina tinkamai stebėti.

Nustatytas kartu su sotaglifloziniu vartojamo rozuvastatino bendrosios ekspozicijos ir  $C_{max}$  padidėjimas atitinkamai maždaug 1,2 ir 1,4 karto, toks poveikis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Vis dėlto tokio riboto ekspozicijos padidėjimo mechanizmas nėra iki galo išaiškintas, nes sotagliflozinas ir M19 (sotagliflozino 3-O-gliukuronidas) yra apibūdinami kaip BCRP inhibitoriai *in vitro* bei M19 yra taip pat ir OATP1B3 bei OAT3 inhibitorius. Rozuvastatinas yra žinomas OATP, BCRP ir OAT3 substratas. Negalima atmesti galimos sotagliflozino sąveikos su kitais OAT3, OATP- ir (arba) BCRP poveikiui jautriais substratais (pvz., feksofenadinu, paklitakseliu, bozentanu, metotreksatu, furozemidu, benzilpenicilinu); tokia sąveika gali sukelti didesnę ekspozicijos padidėjimą, nei nustatyta vartojant rozuvastatino. Vartojant šias medžiagas, būtina įvertinti papildomo saugumo stebėjimo poreikį.

Remiantis *in-vitro* gautais duomenimis, negalima paneigti CYP2C9, CYP2B6 ir CYP1A2 sužadinimo. Turi būti stebima, ar nesumažėja šių fermentų substratų veiksmingumas.

Su sveikais savanoriais atlikti sąveikos tyrimai parodė, kad sotagliflozinas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio metformino, metoprololio, midazolamo ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai.

#### Insulinas

Insulinas gali didinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką. Siekiant sumažinti hipoglikemijos riziką, gali reikėti sumažinti kartu su sotaglifloziniu vartojamo insulino dozę (žr. 4.2 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie sotagliflozino vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad sotagliflozinas prasiskverbia pro placentą.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui ir vaikingumo eigai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Žiurkių postnatalinio tyrimo metu nustatyta su farmakologiniu poveikiu susijusių inkstų pokyčių laikotarpiu, kuris atitiko antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus (žr. 5.3 skyrių). Dėl to antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestru sotagliflozino vartoti nerekomenduojama. Nustačius nėštumą, atsargumo dėlei gydymą sotaglifloziniu reikia nutraukti.

#### Žindymas

Duomenų apie sotagliflozino išsiskyrimą į motinos pieną nėra.

Toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad sotagliflozino išsiskiria į pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti.

Sotagliflozinas neturi būti vartojamas nėštumo metu.

#### Vaisingumas

Sotagliflozino poveikio žmonių vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Sotagliflozinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pacientus reikia įspėti apie hipoglikemijos riziką, nes sotagliflozinas vartojamas kartu su insulinu.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo grybelių sukelta lytinių organų infekcija, diabetinė ketoacidozė ir viduriavimas.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos apibendrinus anksčiau aprašytų dviejų 52 savaitių trukmės placebo kontroliuotų tyrimų duomenis. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal dažnį ir organų sistemų klases (OSK). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

**2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje**

Organų sistemų klasė	Pasireiškimo dažnis		
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	Grybelių sukelta moterų lytinių organų infekcija <sup>*, a, †</sup>	Grybelių sukelta vyrų lytinių organų infekcija <sup>*, b, †</sup> Šlapimų takų infekcija <sup>*, †</sup>	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		Diabetinė ketoacidozė <sup>*, †</sup>	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Skysčio trūkumas organizme <sup>*, c, †</sup>	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		Viduriavimas, dujų kaupimasis žarnyne	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>		Padidėjęs šlapinimasis <sup>d</sup> , padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje / glomerulų filtracijos sumažėjimas <sup>†</sup>	
<i>Tyrimai</i>		Ketoninių kūnų kiekio kraujyje padidėjimas, lipidų kiekio kraujo serume padidėjimas <sup>e</sup> , hematokrito rodmens padidėjimas <sup>f</sup>	

\* Žr. 4.4 skyrių  
† Papildomos informacijos pateikiama toliau esančiuose poskyriuose.  
<sup>a</sup> Sugrupuoti nepageidaujami reiškiniai, įtraukiant (tačiau tuo nepasiribojant) grybelių sukeltą vulvovaginalinę infekciją, makšties infekciją, vulvitą, vulvovaginalinę kandidozę, lytinių organų infekciją, lytinių organų kandidozę, grybelių sukeltą lytinių organų infekciją, vulvovaginitą, grybelių sukeltą urogenitalinę infekciją.  
<sup>b</sup> Sugrupuoti nepageidaujami reiškiniai, įtraukiant (tačiau tuo nepasiribojant) balanopostitą, grybelių sukeltą lytinių organų infekciją, mieliagrybių sukeltą balanitą ir epididimitą.  
<sup>c</sup> Sugrupuoti nepageidaujami reiškiniai, įtraukiant dehidrataciją, hipovolemiją, nuo padėties priklausomą svaigulį, ortostatinę hipotenziją, hipotenziją, apalpinimą ir presinkopę, apie kuriuos pranešta skysčių trūkumo organizme kontekste.  
<sup>d</sup> Sugrupuoti nepageidaujami reiškiniai, įtraukiant (tačiau tuo nepasiribojant) išskiriamo šlapimo kiekio padidėjimą, polidipsiją, staiga atsiradusį poreikį šlapintis, nikturiją, polakiuriją ir poliuriją.  
<sup>e</sup> Vidutinis procentinis pokytis nuo pradinio rodmens atitinkamai vartojant 200 mg ir 400 mg sotagliflozino, palyginti su placebo, buvo: DTL-C – 3,3 % ir 4,2 %, palyginti su 0,5 %; MTL-C – 5,0 % ir 6,1 %, palyginti su 3,3 %; trigliceridai – 5,7 % ir 5,4 %, palyginti su 2,7 %.  
<sup>f</sup> Dalis pacientų, kurie atitiko mažesnio kaip >50 % hematokrito kriterijų, buvo didesnė sotagliflozino 200 mg ir 400 mg dozę vartojusiųjų grupėse (6,7 % ir 8,2 %), palyginti su placebo vartojusiais pacientais (2,7 %).

### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Diabetinė ketoacidozė*

Placebu kontroliuotų sotagliflozino klinikinių tyrimų metu pacientams buvo patarta įtarus DKA simptomų atsiradimą stebėti ketonų kiekį šlapime ar kraujyje ir kreiptis patarimo ar pagalbos į medikus, jei paties paciento išmatuotas ketonų kiekis kraujyje buvo > 0,6 mmol/l. Apibendrinus 52 savaičių duomenis, nustatyta, kad DKA dažnis vartojant sotagliflozino padidėjo priklausomai nuo dozės (2,9 % ir 3,8 % vartojant atitinkamai 200 mg ir 400 mg sotagliflozino dozę), palyginti su dažniu vartojant placebo (0,2 %). Pagal ekspoziciją koreguotas atvejų dažnis buvo 3,12, 4,19 ir 0,21 tiriamojo

100 paciento metų vartojant 200 mg sotagliflozino dozę, 400 mg sotagliflozino dozę ir placebą. Penkiolika iš 35 atvejų (43 %) pasireiškus DKA gliukozės kiekis buvo 8-14 mmol/l. Padidinus pacientų imtį (įtraukus visus 1 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus, dalyvavusius 2 ir 3 fazės tyrimuose), pagal ekspoziciją koreguotas atvejų dažnis buvo 3,07, 5,29 ir 0,76 tiriamojo 100 paciento metų vartojant 200 mg sotagliflozino dozę, 400 mg sotagliflozino dozę ir placebą (žr. 4.4 skyrių).

#### *Skysčio trūkumas organizme*

Sotagliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir pasireikšti su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apie nepageidaujamas reakcijas, susijusias su skysčio trūkumu organizme (pvz., hipovolemija, kraujospūdžio sumažėjimą, sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą, dehidrataciją, hipotenziją, ortostatinę hipotenziją ir apalpimą) pranešė 2,7 %, 1,1 % ir 1,0 %, pacientų, atitinkamai vartojusių 200 mg sotagliflozino dozę, 400 mg sotagliflozino dozę ir placebą. Sotagliflozinas gali didinti hipotenzijos pasireiškimo riziką pacientams, kuriems yra skysčio kiekio sumažėjimo organizme rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### *Grybelių sukelta lytinių organų infekcija*

Grybelių sukeltos moterų lytinių organų infekcijos (pvz., vulvovaginalinės grybelių sukeltos infekcijos, makšties infekcijos, vulvovaginalinės kandidozės ir vulvito) dažnis sotagliflozino 200 mg ir 400 mg grupėse buvo padidėjęs (atitinkamai 15 % ir 17 %), palyginti su dažniu placebo grupėje (4,7 %). Dauguma reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, apie sunkius atvejus nepranešta. Dėl grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos gydymą nutraukė atitinkamai 1,2 %, 1,1 % ir 0,8 % pacientų, vartojusių atitinkamai 200 mg sotagliflozino dozę, 400 mg sotagliflozino dozę ir placebą.

Grybelių sukeltos vyrų lytinių organų infekcijos (pvz., balanopostito, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos) dažnis sotagliflozino 200 mg (3,0 %) ir sotagliflozino 400 mg (6,3 %) grupėse buvo padidėjęs, palyginti su dažniu placebo grupėje (1,1 %). Dauguma reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, apie sunkius atvejus nepranešta. Dėl grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos gydymą nutraukė atitinkamai 0 %, 0,4 % ir 0,4 % pacientų, vartojusių atitinkamai 200 mg sotagliflozino, 400 mg sotagliflozino ir placebą.

#### *Šlapimo takų infekcija (ŠTI)*

Bendras praneštas šlapimo takų infekcijos dažnis buvo 7,1 % ir 5,5 % sotagliflozino 200 mg dozės ir sotagliflozino 400 mg dozės grupėse, palyginti su 6,1 % placebo grupėje. ŠTI dažnis moterims buvo 12 %, 7,0 % ir 11 %, o vyrams – 2,3 %, 4,0 % ir 1,8 % atitinkamai sotagliflozino 200 mg dozės, sotagliflozino 400 mg dozės ir placebo grupėse. Visi ŠTI reiškiniai buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, išskyrus vieną sunkų atvejį (jis pasireiškė 400 mg sotagliflozino vartojusiam vyrui). Du atvejai (2 cistito atvejai) buvo sunkūs; jie abu pasireiškė 400 mg sotagliflozino vartojusiems vyrams.

#### *Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, glomerulų filtracijos sumažėjimas ir su inkstais susiję reiškiniai*

Sotagliflozino vartojimas buvo susijęs su vidutinio aGFG sumažėjimu 4 savaitę (-4,0 % ir -4,3 % sotagliflozino 200 mg ir 400 mg grupėse), palyginti su rodmeniu placebo grupėje (-1,3 %), toks poveikis paprastai išnykdavo tęsiant gydymą. Vidutinis kreatinino kiekio padidėjimas nuo pradinio rodmens iki 4 savaitės buvo 4,0 %, 4,3 % ir 1,4 % atitinkamai sotagliflozino 200 mg, sotagliflozino 400 mg ir placebo grupėse. 24 ir 52 savaitę kreatinino kiekio pokytis nuo pradinio rodmens buvo 0,02 mg/dl ar mažesnis abiejose, ir sotagliflozino 200 mg, ir sotagliflozino 400 mg grupėse.

Su inkstais susijusių reiškinių dažnis grupėse buvo mažas ir panašus (1,5 %, 1,5 % ir 1,3 % sotagliflozino 200 mg, sotagliflozino 400 mg ir placebo grupėse).

### **3 lentelė. Kreatinino kiekio kraujo serume ir aGFG pokytis nuo pradinio rodmens apibendrinus dviejų 52 savaičių trukmės placebo kontroliuotų tyrimų duomenis**

		Placebas (N=526)	Sotagliflozinas 200 mg (N=524)	Sotagliflozinas 400 mg (N=525)
Vidutinis pradinis rodmuo	N	526	524	525
	Kreatininas	0,85	0,85	0,85

	(mg/dl)			
	aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	90,2	89,3	89,1
Vidutinis pokytis nuo pradinio rodmens 4 savaitę	N	511	502	505
	Kreatininas (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	-1,15	-3,57	-3,81
Vidutinis pokytis nuo pradinio rodmens 24 savaitę	N	481	479	477
	Kreatininas (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	-1,06	-1,79	-1,66
Vidutinis pokytis nuo pradinio rodmens 52 savaitę	N	374	392	380
	Kreatininas (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	aGFG (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )	-0,70	-2,14	-0,57

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### **4.9 Perdozavimas**

Sveikiems savanoriams buvo skiriamos kartotinės kartą per parą vartojamos 800 mg dozės, kurios buvo toleruojamos gerai.

Perdozavus būtina pradėti tinkamą palaikomąjį gydymą, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę. Sotagliflozino šalinimas atliekant dializę nebuvo tirtas.

### **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

#### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto, natrio-gliukozės nešiklio 2 (SGLT2) inhibitoriai, ATC kodas – A10BK06

#### Veikimo mechanizmas

Sotagliflozinas yra dvigubo poveikio 1 tipo natrio-gliukozės nešiklio (SGLT1) ir SGLT2 inhibitorius. Lokaliai žarnyne slopinant SGLT1 (svarbiausią gliukozės absorbcijos nešiklį), lėtinama ir mažinama gliukozės absorbcija proksimalinėje žarnyno dalyje, todėl sumažėja ir vėliau pasireiškia hiperglikemija po valgio. SGLT2 yra svarbiausias nešiklis, sukeliantis gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraują. Slopinamas SGLT2, sotagliflozinas mažina filtruotos gliukozės reabsorbciją inkstuose ir sumažina gliukozės slenkstį inkstuose bei tokiu būdu didina gliukozės ekskreciją su šlapimu.

#### Farmakodinaminis poveikis

##### *Gliukozės išsiskyrimas su šlapimu*

12 savaičių trukmės dozių ribų tyrime, pasireiškus SGLT2 slopinimui, pagal placebo poveikį koreguotas gliukozės išsiskyrimas su šlapimu (GIŠŠ) per 24 valandas pokytis nuo pradinio rodmens

1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, vartojantiems 200 mg ir 400 mg sotagliflozino dozes, padidėjo atitinkamai 57,7 gramo ( $p < 0,001$ ) ir 70,5 gramo ( $p < 0,001$ ), tai atitinka SGLT2 slopinimą.

#### *Gliukozės kiekio po valgio sumažėjimas*

12 savaičių trukmės dozių ribų tyrime, pasireiškus SGLT1 slopinimui, pagal placebo poveikį koreguotas gliukozės kiekio po valgio (GKPV) praėjus 2 valandoms po standartizuoto mišraus maisto pavartojimo, pokytis pacientams, vartojantiems 200 mg ir 400 mg sotagliflozino dozes, sumažėjo atitinkamai 1,52 mmol/l ( $p = 0,15$ ) ir 2,73 mmol/l ( $p = 0,006$ ), tai atitinka SGLT1 slopinimą.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Sotagliflozino veiksmingumas ir saugumas gydant 1 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus, kurių būklė tinkamai nekontroliuojama taikomu gydymu insulinu, buvo vertinta trijų dvigubai koduotų, placebo kontroliuotų tyrimų metu. InTandem1 (1 tyrimas) ir InTandem2 (2 tyrimas) metu sotagliflozino buvo vartojama papildant optimizuotą gydymą insulinu, InTandem3 (3 tyrimas) metu sotagliflozino buvo vartojama papildant bet kokią taikomą gydymą insulinu, jei nebuvo pasiektas tikslinis HbA1c.

#### *1 tyrimas ir 2 tyrimas*

Pacientams, kuriems jau buvo taikomas optimizuotas gydymas insulinu, kartą per parą vartojamos sotagliflozino 200 mg ar 400 mg dozės veiksmingumas ir saugumas, palyginus su vien insulino vartojimu, buvo vertinamas dviem dvigubai koduotais, placebo kontroliuotais tyrimais (1 ir 2 tyrimai), kuriuose dalyvavo 1575 pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu ir vartojantys insulino jo infuzuojant pompa ar atliekant kelias kasdienes injekcijas. Kiekvienas tyrimas truko 52 savaites, pagrindinė vertinamoji baigtis ir svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys vertintos po 24 savaičių. Pradedant nuo 6 savaičių iki priskyrimo atsitiktinėms imtims, insulino dozė buvo koreguojama (optimizuojama), kad būtų pasiekti šie glikemijos tikslai: gliukozės kiekis prieš valgį ar po valgio ir paties paciento nustatytas gliukozės kiekis kraujyje (*self-monitored blood glucose*, SMBG) 4,4-7,2 mmol/l bei SMBG po valgio (praėjus 2 val. ar didžiausias rodmuo)  $< 10$  mmol/l. Po to buvo tęsiamas optimizuotas gydymas insulinu ir pacientai buvo atsitiktinai priskirti vartoti 200 mg sotagliflozino, 400 mg sotagliflozino arba vien insulino. Pacientams buvo nurodyta pirmajam 1-osios dienos valgiui 30 % sumažinti smūginę insulino dozę, švirkščiamą pagal apskaičiuotą (arba įprastinį) angliavandenių kiekį. Gydymo insulinu optimizavimas buvo tęsiamas viso tyrimo metu.

Į 1 tyrimą iš viso buvo įtraukti 793 pacientai. Vidutinis pacientų amžius buvo 46 metai, 8,1 % buvo 65 metų ar vyresni. Vidutinė cukrinio diabeto trukmė buvo 24,4 metų, 60 % pacientų naudojo insulino pompą ir 40 % kasdien kelis kartus leidosi insuliną. 48 % tiriamųjų buvo vyrai, 92 % buvo baltaodžiai ir 84 % atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų baigė tyrimą. Vidutinis aGFG buvo 87 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir 5,7 % pacientų aGFG buvo 45-60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Vidutinis KMI buvo 30 kg/m<sup>2</sup> ir 23 % pacientų sistolinis kraujospūdis buvo  $\geq 130$  mmHg. Atrankos metu HbA1c buvo 8,21 %, 8,26 % ir 8,20 % atitinkamai insulino, insulino ir 200 mg sotagliflozino bei insulino ir 400 mg sotagliflozino grupėse.

Į 2 tyrimą iš viso buvo įtraukti 782 pacientai. Vidutinis pacientų amžius buvo 41 metai, 4,2 % buvo 65 metų ar vyresni. Vidutinė cukrinio diabeto trukmė buvo 18 metų, 26 % pacientų naudojo insulino pompą ir 74 % kasdien kelis kartus leidosi insuliną. 52 % tiriamųjų buvo vyrai, 96,2 % buvo baltaodžiai ir 87 % įtrauktų pacientų baigė tyrimą. Vidutinis aGFG buvo 92 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir 3,3 % pacientų aGFG buvo 45-60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Vidutinis KMI buvo 28 kg/m<sup>2</sup> ir 32 % pacientų sistolinis kraujospūdis buvo  $\geq 130$  mmHg. Atrankos metu HbA1c buvo 8,42 %, 8,35 % ir 8,38 % atitinkamai insulino, insulino ir 200 mg sotagliflozino bei insulino ir 400 mg sotagliflozino grupėse.

24 savaitę gydymas 200 mg ar 400 mg sotagliflozino doze, palyginti su vien insulino vartojimu, sukėlė statistiškai reikšmingą HbA1c sumažėjimą ( $p$  rodmuo  $< 0,001$ ). Be to, sotagliflozino vartojimas, palyginti su gydymu vien insulinu, sumažino kūno svorį ir gliukozės kiekį kraujyje plazmoje nevalgius (GPN) (žr. 4 lentelę).

Pagrindiniai insulino dozės ir Diabeto gydymo įvertinimo klausimyno (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) bei Diabeto sukeltamų nepatogumų atrankinio įvertinimo skalės (*Diabetes Distress Screening Scale*) įvertinimo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

**4 lentelė. 24 savaičių tyrimo, kurio metu sotagliflozino vartoto 1 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurių būklė nebuvo tinkamai kontroliuojama insulinu, (1 tyrimo–2 tyrimo) rezultatai**

	1 tyrimas			2 tyrimas		
	Insulinas	Insulinas + sotagliflozinas 200 mg	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg	Insulinas	Insulinas + sotagliflozinas 200 mg	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg
<b>N</b>	268	263	262	258	261	263
<b>HbA1c (%)</b>						
Pradinis rodmuo (po 6 savaičių trukmės gydymo insulinu optimizavimo), vidurkis	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
24 savaitę, vidurkis	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis [95 % PI]	N/A	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0 % 24 savaitę, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123(46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
<b>Kūno svoris (kg)</b>						
Pradinio rodmens vidurkis	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	82,97
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis [95 % PI]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
<b>Smūginė insulino dozė (vienetai per parą)</b>						
Pradinio rodmens vidurkis	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Pokytis nuo	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47



	1 tyrimas			2 tyrimas		
	Insulinas	Insulinas + sotagliflozinas 200 mg	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg	Insulinas	Insulinas + sotagliflozinas 200 mg	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg
pradinio rodmens, LS vidurkis, %						
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, koreguotas vidurkis, % [95 % PI]	N/A	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67* [-19,79, -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
<b>Diabeto gydymo įvertinimo klausimynas</b>						
Pradinio rodmens vidurkis	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Skirtumas nuo placebo, LS vidurkis [95 % PI]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/A	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
<b>Diabeto sukiamų nepatogumų atrankinio įvertinimo skalė</b>						
Pradinio įvertinimo vidurkis	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Skirtumas nuo placebo, LS vidurkis [95 % PI]	N/A	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/A	-0,3* [-0,6, -0,0]	-0,4* [-0,7, -0,2]
<b>Bazinio insulino dozė (vienetai per para)</b>						
Pradinio įvertinimo vidurkis	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
LS vidurkio pokytis nuo pradinio rodmens %	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis, % [95 % PI]	N/A	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
<p>N: visi atsitiktinems imtims priskirti ir gydyti pacientai  LS vidurkiai po tyrimo pradžios, LS vidurkio skirtumai, 95% PI ir p rodmenys kiekvienam atskiram tyrimui gauti įvertinus trūkstamus duomenis  *p &lt;0,001  † p 0,12  ‡ p=0,034</p>						

HbA1c sumažėjimo skirtumų pogrupiuose nenustatyta tiriamuosius vertinant pagal amžių, lytį, rasę, geografinį regioną, pradinį KMI, amžių diagnozės nustatymo metu, pradinį HbA1c, aGFG, ligos trukmę ir insulino vartojimo metodą.

Apibendrinus 1 ir 2 tyrimų duomenis, 24 savaičių tyrimo laikotarpio užbaigimo dažnis buvo 89,5 % vien insulino vartojusiems pacientams bei atitinkamai 91,4 % ir 90,7 % 200 mg ir 400 mg sotagliflozino vartojusiems pacientams. 52 savaičių tyrimo laikotarpį užbaigė atitinkamai 84,2 %, 86,6 % ir 85,3 % tiriamųjų.

#### *Veiksmingumas 52 savaičių laikotarpiu*

24 savaičių laikotarpio pabaigoje HbA1c sumažėjo -0,36% ir -0,38%, 52 savaičių laikotarpio pabaigoje – 0,23 % ir 0,32 % atitinkamai 200 mg ir 400 mg sotagliflozino vartojusiems pacientams. Dalis pacientų, kurie pasiekė A1C < 7,0 % po 24 savaičių, buvo 19,0 % placebo, 35,1 % sotagliflozino 200 mg ir 40,4 % sotagliflozino 400 mg grupėse, po 52 savaičių – 18,3 %, 28,6 % ir 31,6 % atitinkamai placebo, sotagliflozino 200 mg ir 400 mg grupėse.

52 savaičių laikotarpio pabaigoje kūno svorio, vidutinės smūginės insulino paros dozės ir GPN sumažėjimas, palyginti su rodmenimis vartojant vien insuliną, išliko stabilus.

*NGS subtyrimas: gliukozės kiekis po valgio praėjus 2 val. ir laikas, kai glikemija buvo numatytose ribose*

278 tiriamieji iš 1 ir 2 tyrimų dalyvavo koduotame nuolatinio glikemijos stebėjimo (NGS) subtyrime (žr. 5 lentelę).

**5 lentelė. NGS subtyrimo 24 sav. rezultatai (apibendrinti duomenys, 1 tyrimas ir 2 tyrimas)**

Charakteristika	Insulinas	Insulinas + sotagliflozinas 200 mg	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg
<b>N</b>	93	89	96
<b>Procentinė dalis laiko, kai glikemija buvo 3,9-10,0 mmol/l</b>			
Pradinis rodmuo (praėjus 6 savaitėms po gydymo insulinu optimizavimo), LS vidurkis	52,30	52,19	50,66
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis	-1,26	4,09	10,45
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis % (p rodmuo)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
<b>Gliukozės kiekis praėjus 2 valandoms po standartizuoto valgio, mmol/l</b>			
Pradinis rodmuo (praėjus 6 savaitėms po gydymo insulinu optimizavimo), vidurkis	12,76	11,75	11,64
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis	-0,44	-2,37	-2,71
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis (p rodmuo)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* 5,35 % daugiau laiko išliko ribose, atitinka 1,3 valandos			
† 11,71 % daugiau laiko išliko ribose, atitinka 2,8 valandos			

#### *3 tyrimas*

InTandem 3 (3 tyrimas) buvo 24 savaičių trukmės tyrimas, jame dalyvavo 1 tipo cukriniu diabetu sergantys insulinu gydomi pacientai, kurių HbA1c atrankos metu buvo nuo  $\geq 7,0$  % iki  $\leq 11,0$  % ir buvo lyginamas kartą per parą vartojamos sotagliflozino 400 mg dozės ir gydymo vien insulinu veiksmingumas ir saugumas.

Pacientams buvo nurodyta pirmajam 1-osios dienos valgiui 30 % sumažinti smūginę insulino dozę, švirkščiamą pagal apskaičiuotą (arba įprastinį) angliavandenių kiekį.

Vidutinis pacientų amžius buvo 43 metai, 7,2 % buvo 65 metų ar vyresni. Vidutinė cukrinio diabeto trukmė buvo 20 metų, 39 % pacientų naudojo insulino pompą ir 61 % insuliną vartojo kitu būdu nei insulino pompa.

50 % tiriamųjų buvo vyrai, 88 % buvo baltodžiai ir 87 % atsitiktinėms imtims priskirtų pacientų baigė tyrimą. Vidutinis aGFG buvo 92 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir 5 % pacientų aGFG buvo 45-60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Vidutinis KMI buvo 28 kg/m<sup>2</sup> ir 29 % pacientų sistolinis kraujospūdis buvo ≥130 mmHg.

24 savaitę statistiškai reikšmingai daugiau pacientų, gydytų prieš pirmąjį dienos valgį vartojama 400 mg sotagliflozino doze, pasiekė sudėtinę palankaus poveikio vertinamąją baigtį (dalis pacientų, kurių HbA1c buvo <7,0 % 24 savaitę, sunkios hipoglikemijos epizodų nebuvimas ir DKA epizodų nebuvimas laikotarpiu nuo priskyrimo atsitiktinei imčiai iki 24 savaitės), lyginant su gydymu vien insulinu (28,6 %, palyginti su 15,2 %) (p rodmuo <0,001), be to, statistiškai reikšmingai sumažėjo vidutinis HbA1c (p rodmuo <0,001).

Gydymas sotaglifloziniu, palyginti su gydymu vien insulinu, lėmė kūno svorio ir smūginės insulino dozės sumažėjimą (žr. 6 lentelę). Be to, gydymas sotaglifloziniu, palyginti su gydymu vien insulinu, lėmė kūno svorio ir sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą (pacientams, kurių pradinis SKS buvo ≥ 130 mmHg) (žr. 6 lentelę). Pagrindiniai duomenys apie insulino dozę pateikiami 6 lentelėje.

**6 lentelė. 24 savaičių trukmės placebo kontroliuoto pacientų, kurie nepasiekė tikslinio HbA1c, gydymo insulinu papildymo tyrimo (3 tyrimas) veiksmingumo rezultatai**

Charakteristika	Insulinas	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg
<b>N</b>	703	699
<b>HbA1c (%)</b>		
Pradinis rodmuo, LS vidurkis	8,21	8,26
Pokytis nuo pradinio rodmens, vidurkis	-0,33	-0,79
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis [95 % PI]	N/A	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0 % 24 savaitę, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
<b>Kūno svoris (kg)</b>		
Pradinis rodmuo, vidurkis	81,55	82,40
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis	0,77	-2,21
Skirtumas nuo rodmens vartojant vien insuliną, LS vidurkis [95 % PI]	N/A	- 2,98† [-3,31, -2,66]
<b>Smūginis insulinas</b>		
Pradinis rodmuo, vidurkis vienetais	28,72	27,34
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis, %	6,62	-5,71
Skirtumas nuo vien insulino grupės, LS vidurkis, %	N/A	-12,32†
<b>Bazinis insulinas</b>		
Pradinis rodmuo, vidurkis vienetais per parą	29,63	29,54
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis, %	6,76	-3,11
Skirtumas nuo vien insulino grupės, LS vidurkis, %	N/A	-9,88†
<b>Sistolinis kraujospūdis pacientams, kurių pradinis SKS ≥ 130 mmHg*</b>		
<b>N</b>	203	203
Pradinis rodmuo, vidurkis mmHg	139,9	140,5
Pokytis nuo pradinio rodmens, LS vidurkis	-5,7	-9,2
Skirtumas nuo vien insulino grupės, koreguotas vidurkis [95 % PI]	N/A	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Sistolinis kraujospūdis vertintas 16 savaitę		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

#### *Hipoglikemija*

52 savaičių trukmės tyrimų metu sunkios hipoglikemijos dažnis ir dokumentuotos hipoglikemijos (bendrosios ir naktinės) dažnis sotagliflozino vartojusiųjų grupėje, palyginti su vien insulino vartojusiais pacientais, buvo mažesnis, kaip nurodyta 7 lentelėje.

**7 lentelė. Sunkios hipoglikemijos dažnis ir dokumentuotos hipoglikemijos (bendrosios ir naktinės) reiškinį dažnis apibendrintoje dviejų 52 savaičių trukmės placebo kontroliuotų tyrimų populiacijoje**

	Insulinas (N=526)	Insulinas + sotagliflozinas 200 mg (N=524)	Insulinas + sotagliflozinas 400 mg (N=525)
Sunkios hipoglikemijos dažnis (%)*	7,4	5,7	4,4

Sunkios hipoglikemijos rizikos sumažėjimas, palyginti su būnančia vartojant vien insulino (%)	-	24 <sup>a</sup>	41 <sup>b</sup>
Dokumentuotos hipoglikemijos dažnis† (reiškiniai paciento metams), kai ribinis rodmuo yra ≤ 3,1 ar ≤ 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
Dokumentuotos hipoglikemijos rizikos sumažėjimas, palyginti su būnančia vartojant vien insulino, kai riba yra ≤ 3,1 mmol/l (%)		21 <sup>c</sup>	18 <sup>c</sup>
Naktinės‡ dokumentuotos hipoglikemijos dažnis† (reiškiniai paciento metams), kai ribinis rodmuo yra ≤ 3,1 ar ≤ 3,9 mmol/l	≤ 3,1 mmol/l: 2,7 ≤ 3,9 mmol/l: 12,2	≤ 3,1 mmol/l: 2,3 ≤ 3,9 mmol/l: 11,0	≤ 3,1 mmol/l: 2,3 ≤ 3,9 mmol/l: 11,1
<p>* Apibūdinta kaip hipoglikemiją atitinkantis reiškinys, jei pacientui būtina kito žmogaus pagalba būklei koreguoti, prarandama sąmonė arba atsiranda traukulių (nepriklausomai nuo to, ar mažas gliukozės kiekis kraujyje buvo dokumentuotas atlikus biocheminį kraujo tyrimą). Visi nurodyti sunkios hipoglikemijos reiškiniai buvo patvirtinti.</p> <p>† Apibūdinta kaip dokumentuotas SMBG ar tyrimu laboratorijoje nustatytas ribinis (3,1 arba 3,9 mmol/l) ar mažesnis gliukozės kiekis kraujyje.</p> <p>‡ Apibūdinta kaip reiškiniai, atsiradę tarp 00.00 ir 05.59 val.</p> <p><sup>a</sup> p=0,28 <sup>b</sup> p=0,04 <sup>c</sup> p&lt;0,01</p>			

3 tyrimo metu 24 savaitę sunkios hipoglikemijos dažnis buvo 2,4 % ir 3,0 % atitinkamai placebo ir 400 mg sotagliflozino vartojusiųjų grupėse, hipoglikemijos reiškinų (gliukozės kiekis kraujyje ≤ 3,1 mmol/l) dažnio sumažėjimas 24 savaitę 400 mg sotagliflozino vartojusiųjų grupėje, palyginti su vartojusiais vien insulina, buvo 22 % (p< 0,001).

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Į 3 atsitiktinių imčių 3 fazės klinikinius tyrimus su 1 tipo cukriniu diabetu sergančiais pacientais nebuvo įtraukti pacientai, kurių aGFG buvo < 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, 79 sotagliflozino vartojusių pacientų aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir 841 paciento aGFG buvo nuo ≥ 60 iki ≤ 90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. HbA1c sumažėjimas, nustatytas pacientams, kurių aGFG buvo nuo ≥ 60 iki <90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, buvo panašus į HbA1c sumažėjimą, nustatytą pacientams, kurių aGFG buvo ≥90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Pacientams, kurių aGFG buvo <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, buvo nustatytas HbA1c skaitinės reikšmės sumažėjimas. Bendro saugumo skirtumų gydymo sotaglifloziniu ir vien insuliniu grupėse tiriamiesiems, kurių aGFG buvo 45-60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> nenustatyta.

#### *Gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius*

Iš anksto numatyta apibendrinta 1 tyrimo ir 2 tyrimo analizė parodė, kad gydymo insuliniu papildymas sotaglifloziniu sukėlė GPN LS vidurkio pokyčių nuo pradinio rodmens 24 savaitę: -0,56 mmol/l sotagliflozino 200 mg grupės pacientams ir -0,87 mmol/l sotagliflozino 400 mg grupės pacientams, palyginti su vien insulino vartojusiais pacientais (0,32 mmol/l). 3 tyrimo metu 24 savaitę nustatytas reikšmingas GPN sumažėjimas 0,79 mmol/l (p<0,001) vartojant sotagliflozino 400 mg dozę, palyginti su gydymu vien insuliniu.

#### *Kraujospūdis*

Iš anksto numatyta apibendrinta 1 tyrimo ir 2 tyrimo analizė parodė, kad gydymo insuliniu papildymas sotaglifloziniu sumažino SKS (-0,6 mmHg vartojant placebo, -2,6 mmHg vartojant sotagliflozino 200 mg dozę ir -4,1 mmHg vartojant sotagliflozino 400 mg dozę) 12 savaitę. Apibendrinta pacientų,

kurių pradinis SKS buvo  $\geq 130$  mmHg, SKS pokyčio analizė parodė didesnę SKS sumažėjimą 12 savaitę (-5,4 mmHg vartojant placebo, -9,0 mmHg vartojant sotagliflozino 200 mg dozę ir -10,7 mmHg vartojant sotagliflozino 400 mg dozę).

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zynquista tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis 1 tipo cukrinio diabeto indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Sotagliflozino farmakokinetika buvo apibūdinta sveikų žmonių ir cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp šių dviejų populiacijų nepastebėta.

### Absorbcija

$T_{max}$  mediana po vienkartinės 400-2000 mg dozės pavartojimo svyravo nuo 1,25 iki 3 valandų. Po kartotinių dozių (400 mg ir 800 mg dozės) pavartojimo  $T_{max}$  mediana svyravo nuo 2,5 iki 4 valandų. Po vienkartinės [<sup>14</sup>C]-sotagliflozino dozės pavartojimo buvo nustatyta, kad absorbuoto vaistinio preparato dalis yra ne mažesnė kaip 71 %, remiantis nustatyta procentine radioaktyvumo dalimi šlapime ir sotagliflozino metabolitų forma išmatose.

Kai sotagliflozino tabletės buvo vartojamos su labai kaloringais pusryčiais, sotagliflozino ekspozicija plazmoje, išmatuota kaip  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-inf}$ , buvo atitinkamai maždaug 2,5 ir 1,5 karto didesnė, nei būna vartojant nevalgius.

### Pasiskirstymas

Didelė dalis ir sotagliflozino, ir jo pagrindinio metabolito žmogaus organizme 3-O-gliukuronido (M19) jungiasi prie žmogaus kraujo plazmos baltymų (neprisijungusi dalis sudaro maždaug 2 %), toks jungimasis nepriklauso nuo sotagliflozino ir M19 koncentracijos. Klinikinių tyrimų metu buvo patvirtintas ekstensyvus jungimasis prie baltymų, inkstų ar kepenų funkcijos sumažėjimas įtakos tam neturėjo.

Tariamasis sotagliflozino pasiskirstymo tūris po vienkartinės 400 mg geriamosios [<sup>14</sup>C]-sotagliflozino dozės pavartojimo buvo labai didelis, vidutinis rodmuo buvo 9392 l.

### Biotransformacija

Nustatyta, kad sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę 400 mg [<sup>14</sup>C]-sotagliflozino dozę, sotagliflozinas yra ekstensyviai metabolizuojamas daugiausia į M19, kuris sudaro 94,3 % radioaktyvumo kraujo plazmoje.

Pagrindinis sotagliflozino metabolizmo būdas žmogaus organizme yra gliukuronidacija dalyvaujant uridino 5'-difosfo-gliukuronoziltransferazėms, daugiausia UGT1A9 ir (mažiau) UGT1A1 ir UGT2B7, bei oksidacija dalyvaujant CYP3A4.

Sotaglifloziną inkubavus su UGT1A9, M19 buvo pagrindinė nustatyta konjuguota medžiaga. Sotagliflozino acilo gliukuronidų nenustatyta.

*In vitro* tyrimų metu sotagliflozinas neslopino CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ar 3A4 ir nesužadino CYP 1A2, 2B6 ar 3A4.

Sotagliflozinas ir M19 reikšmingai neslopina OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3. Sotagliflozino 3-O-gliukuronidas (M19, pagrindinis metabolitas) yra CYP3A4 induktorius ir inhibitorius bei CYP2D6 inhibitorius.

*In vitro* nustatyta, kad sotagliflozinas slopina P-gp ir krūties vėžio atsparumo baltymą (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Nustatyta, kad M19 *in vitro* slopina OATP1B1/B3 ir MRP2.

### Eliminacija / ekskrecija

Po vienkartinės 400 mg [<sup>14</sup>C]-sotagliflozino dozės pavartojimo su šlapimu ir išmatomis išsiskyrė atitinkamai 57 % ir 37 % radioaktyvumo. Tokie rezultatai rodo, kad pagrindinis vaistinio preparato eliminacijos būdas yra išskyrimas per inkstus.

Pagrindinis šlapime nustatytas metabolitas buvo M19, jis sudarė 33 % suvartotos radioaktyvumo dozės. Nepakitęs [<sup>14</sup>C]-sotagliflozinas buvo pagrindinė radioaktyvumo padidėjimą išmatose lėmusi medžiaga, jis sudarė 23 % bendrosios suvartotos radioaktyvumo dozės. Sveikiems savanoriams sotagliflozino vidutinis tariamasis organizmo klirensas (CL/F) svyravo nuo 261 iki 374 l/val. CL/F, apskaičiuotas taikant populiacijos FK analizę, kai daugiausia buvo vertinami I tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, buvo 239 l/val. Vidutinis galutinis T<sub>1/2</sub> buvo 21-35 valandų sotagliflozinui ir 19-26 valandos M19.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad sotagliflozino FK yra proporcinga dozei, jei vartojamos terapinės dozės (nuo 200 mg iki 400 mg kartą per parą).

### Ypatingos populiacijos

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Sotagliflozino ekspozicija buvo vertinta tam skirtu tyrimu metu, į jį buvo įtraukti tiriamieji, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas [KL<sub>kr</sub>] nuo 60 iki < 90 ml/min.) ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KL<sub>kr</sub> nuo 30 iki < 60 ml/min.) bei kurių inkstų funkcija buvo normali. Tiriamųjų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi, organizme sotagliflozino ekspozicija po vienos 400 mg dozės pavartojimo buvo 1,7 karto didesnė, kai inkstų funkcijos sutrikimas buvo lengvas, ir iki 2,7 karto didesnė, kai inkstų funkcijos sutrikimas buvo vidutinio sunkumo, palyginti su ekspozicija tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali, organizme.

Tikrasis sotagliflozino klirensas mažėja mažėjant inkstų funkcijai. Taikant populiacijos FK modelį, kai integruojami pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali, duomenys, nustatyta, kad pacientams, kuriems yra II stadijos lėtinė inkstų liga (LIL) (aGFG ≥60 ir <90 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) ir IIIa stadijos LIL (aGFG ≥45 ir <60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), sotagliflozino ekspozicija buvo 1,5 karto didesnė, palyginti su ekspozicija pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Tiriamiesiems, kuriems buvo IIIb stadijos LIL (aGFG ≥30 ir <45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) ir IV stadijos LIL (aGFG ≥15 ir <30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), sotagliflozino ekspozicija buvo 1,95 ir 2,25 karto didesnė, palyginti su ekspozicija pacientams, kurių inkstų funkcija normali.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Tyrimo su pacientais, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi, metu pacientams, kuriems buvo lengvas (*Child Pugh A*) kepenų funkcijos sutrikimas, sotagliflozino AUC nepadidėjo, tačiau jis padidėjo maždaug 3 kartus pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo (*Child Pugh B*) kepenų funkcijos sutrikimas, ir maždaug 6 kartus pacientams, kuriems buvo sunkus (*Child Pugh C*) kepenų funkcijos sutrikimas.

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

#### *Senyvi žmonės*

Remiantis populiacijos FK analize, amžius kliniškai reikšmingos įtakos sotagliflozino farmakokinetikai nedaro.

#### *Kūno svoris*

Remiantis populiacijos FK analize, didėjant kūno svoriui sotagliflozino ekspozicija sumažėja. Atitinkamai mažai sveriančių pacientų organizme ekspozicija gali kažkiek padidėti, o daug sveriančių pacientų organizme – sumažėti. Vis dėlto ekspozicijos skirtumai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais ir todėl dozės koreguoti pagal kūno svorį nereikia.

#### *Lytis ir rasė*

Remiantis populiacijos FK analize, lytis ir rasė kliniškai reikšmingos įtakos sotagliflozino FK nedaro.

*Vaikų populiacija*

Duomenų nėra.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Kancerogeninio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas statistiškai reikšmingas skydliaukės folikulinių ląstelių karcinomos padažnėjimas patinams, vartojusiems 75 mg/kg paros dozę, kuri maždaug 14 kartų viršija MŽRD (tai buvo didžiausia tirta dozė). Kartotinių dozių tyrimo metu analizuojant galimus mechanizmus, susijusius su skydliaukės karcinomos dažnio padidėjimu, padaryta išvada, kad padidėjimą lėmė skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekio padidėjimas, susijęs su sotagliflozinu. Žiurkėms TSH laikytas pirminiu kancerogenu, o sotagliflozinas – antriniu kancerogenu. Tokie pokyčiai nebuvo laikomi reikšmingais žmonėms, nes TSH nėra kancerogeniškas žmonėms.

Sotagliflozinas mutageninio ar klastogeninio poveikio nesukėlė.

Poveikio vislumui tyrimų su žiurkėmis metu sotagliflozinas įtakos reprodukciniam elgesiui, vislumui ir embriono / vaisiaus gyvybingumui nedarė.

Toksinio poveikio žiurkių jaunikliams metu buvo nustatyta inkstų pokyčių, kai sotagliflozino vartota inkstų vystymosi laikotarpiu (tai atitinka antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrus). Ekspozicija maždaug 5 kartus (patinams) ir 11 kartų (patelėms) viršijo maksimalios žmonėms rekomenduojamos dozės (MŽRD) klinikinę ekspoziciją ir sukėlė grįžtamą inkstų kanalėlių išsiplėtimą.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu žiurkėms girdytos iki 350 mg/kg sotagliflozino dozės, triušiams – iki 200 mg/kg dozė. Tyrimo su žiurkėmis metu embrionų žuvimas, poveikis vaisiaus augimui bei kardiovaskulinės sistemos ir skeleto sutrikimai stebėti esant ekspozicijai, kuri 158 kartus viršijo ekspoziciją žmogus organizme, kai vartojama 400 mg paros dozė. Nepageidaujamas poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi vartojant 350 mg/kg paros dozę buvo susijęs su toksiniu poveikiu patelei (kūno svorio sumažėjimu/kūno svorio didėjimo sumažėjimu ir sumažėjusiu maisto suvartojimu 6-8 vaikingumo dienomis). Ekspozicija, kuriai esant poveikio žiurkėms nepasireiškė, 40 kartų viršijo ekspoziciją, būnančią vartojant MŽRD. Toksinio poveikio vystymuisi nenustatyta triušiams vartojant iki 200 mg/kg paros dozes, tai iki 9 kartų viršijo ekspoziciją, būnančią vartojant MŽRD.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo metu su sotagliflozinu susijusio nepageidaujamo poveikio vaikingoms ir jauniklius pienu maitinančioms žiurkių patelėms bei palikuonių vystymuisi nenustatyta.

Tyrimo metu vertinant galimą sotagliflozino poveikį žiurkių jauniklių vystymuisi, su sotagliflozinu susijusio toksinio poveikio nenustatyta patinams ir patelėms sugirdžius dozes, atitinkamai maždaug iki 18 ir 31 kartą viršijančias MŽRD (400 mg per parą).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Kroskarmeliozės natrio druska

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Talkas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis



Makrogolis  
Titano dioksidas (E171)  
Talkas  
Indigokarmino aliuminio kraplakas (E132)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis

#### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

#### **6.3 Tinkamumo laikas**

30 mėnesių

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PCTFE/aliuminio nepermatomos lizdinės plokštelės.  
Pakuotės dydžiai: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 200 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 100 plėvele dengtų tablečių).  
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Vokietijoje

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės:  
EU/1/19/1363/001 10 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/002 20 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/003 30 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/004 60 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/005 90 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/006 100 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/007 180 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/19/1363/008 200 (2x100) plėvele dengtų tablečių (sudėtinė pakuotė)

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 26 Balandis 2019

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-  
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),  
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Zynquista (sotagliflozino) pateikimą į rinką vartojimui gydymui insulinu papildyti, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  ir kurie nepasiekia pakankamos glikemijos kontrolės, nepaisant optimalaus gydymo insulinu, kiekvienos valstybės narės registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti sotagliflozino edukacinės medžiagos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo modelius bei bet kokius kitus programos aspektus.

Edukacine medžiaga siekiama pateikti gairių, kaip kontroliuoti diabetinės ketoacidozės (DKA) riziką 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje į rinką tiekiamas sotagliflozinas, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai/gobėjai, kurie, tikėtina, skirs, išduos ar vartos vaistinį preparatą, turėtų prieigą prie:

- Sveikatos priežiūros specialisto vadovo (įskaitant vaistinį preparatą skiriančio specialisto

kontrolinį sąrašą)

- Paciento/globėjo vadovo
- Paciento įspėjamosios kortelės

Į Sveikatos priežiūros specialisto vadovą (įskaitant vaistinių preparatų skiriančio specialisto kontrolinį sąrašą) turi būti įtraukti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Sotagliflozinas nėra insulino pakaitalas (ir nekeičia jautrumo insulinui).
- Gydomo sotaglifloziniu metu DKA rizika padidėja.
- Gydomo sotaglifloziniu metu gliukozės kiekis nepakankamai atspindi insulino poreikį ir DKA sotaglifloziniu gydomiems pacientams gali pasireikšti net tuo atveju, kai gliukozės kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 14 mmol/l (250 mg/dl). Dėl to kartu su gliukozės kiekiu būtina papildomai stebėti ketonų kiekį.
- Pacientams, kuriems DKA pasireiškia esant normaliam gliukozės kiekiui kraujyje, kartu su įprastiniu DKA gydymu gali reikėti skirti gliukozės, o pasireiškus DKA gydymą sotaglifloziniu būtina nutraukti.
- Vadovas gydytojams, kaip vertinti paciento tinkamumą gydymui sotaglifloziniu, pvz., pacientų atrankos kriterijai, įskaitant insulino vartojimo nurodymų laikymąsi ir ribinius insulino kiekio rodmenis, beta-hidroksibutirato (BHB) kiekį < 0,6 mmol/l ar ketonų kiekį šlapime < 1+, KMI  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , DKA rizikos veiksnių nebuvimą.
- Vadovas gydytojams, kaip vertinti, ar pacientas yra pasiruošęs ir nori pats atlikinėti ketonų tyrimus prieš gydymą bei jo metu.
- Rekomendacijų pacientams apibendrinimas, ypač akcentuojant ketonų kiekio kraujyje matavimą ir veiksmus tomis dienomis, kai susergama.
- Pompos naudotojams: sotaglifloziną galima skirti tik tiems pacientams, kurie turi pompos naudojimo patirties ir žino įprastas problemų sprendimo strategijas nutrūkus insulino infuzijai pompa, jei sutrinka pompos veikimas.
- Pacientų konsultavimas ir jų ketonų kiekio stebėjimo reikalavimų laikymosi įvertinimas, nustatant pradinį ketonų kiekį 1-2 savaitių laikotarpiu iki gydymo pradžios, bei užtikrinimas, kad:
  - pacientas buvo informuotas/apmokytas, kaip tirti ketonų kiekį, kaip vertinti tyrimų rezultatus ir kokių veiksmų imtis;
  - pacientas nori/gali atlikinėti ketonų kiekio tyrimus taip, kaip nurodyta;
  - pacientas yra tinkamai informuotas, kaip elgtis susirgus.
- Užtikrinimas, kad prieš gydymo sotaglifloziniu pradžią pacientui yra skiriamas optimalus gydymas insulinu.
- Gydymą sotaglifloziniu būtina laikinai sustabdyti prieš chirurgines intervencijas arba hospitalizavimo dėl sunkios ūminės ligos atveju.
- Jei pradėjus papildomai vartoti sotagliflozino reikšmingai sumažėja insulino poreikis, reikia apsvarstyti sotagliflozino vartojimo nutraukimo reikalingumą, siekiant išvengti didelės DKA pasireiškimo rizikos.

Į Paciento/globėjo vadovą turi būti įtraukti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Sotagliflozinas nėra insulino pakaitalas.
- DKA sotaglifloziniu gydomiems pacientams gali pasireikšti net tuo atveju, kai gliukozės kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 14 mmol/l (250 mg/dl), t. y. būtina paaiškinti, kad DKA gali pasireikšti esant normaliam gliukozės kiekiui kraujyje.
- DKA požymiai ir simptomai – tinkamai negydoma DKA gali būti sunki ir mirtina.
- Kaip tirti ketonų kiekį, kaip vertinti tyrimų rezultatus ir kokių veiksmų imtis, jei yra hiperketonemija/DKA (nedelsiant kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, jei BHB kiekis yra > 0,6 mmol/l ir yra simptomų bei jei BHB kiekis yra > 1,5 mmol/L ir simptomų yra arba nėra).
- Insulino dozę gydymo metu galima mažinti tik tada, jei siekiama neleisti pasireikšti hipoglikemijai, ir tai būtina daryti atsargiai, kad būtų išvengta ketozės ir DKA.
- Gydomo sotaglifloziniu metu negalima pradėti riboti suvartojamą kalorijų ar angliavandenių kiekį.

Į Paciento įspėjamąją kortelę turi būti įtraukti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Paciento įspėjamoji kortelė turi būti pateikta bet kuriam konsultuojančiam sveikatos priežiūros specialistui.
- DKA sotagliflozinu gydomiems pacientams gali pasireikšti net tuo atveju, kai gliukozės kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 14 mmol/l (250 mg/dl).
- DKA požymiai ir simptomai.
- Pacientams, kuriems pasireiškia DKA ir kurių gliukozės kiekis kraujyje yra normalus, būtina skirti gliukozę, insuliną ir skysčius DKA gydyti, o sotagliflozino vartojimą reikia nutraukti.
- Gydyimą sotagliflozinu būtina laikinai sustabdyti prieš chirurgines intervencijas arba hospitalizavimo dėl sunkios ūminės ligos atveju.
- Sotagliflozino skyrusio specialisto kontaktiniai duomenys bei paciento vardas ir pavardė.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant nustatyti DKA dažnį 1TCD sergantiems ir sotagliflozinu gydomiems pacientams bei įvertinti Europoje įdiegtų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, registruotojas turi atlikti stebėjimo kohortos tyrimą, naudodamas esamus duomenų šaltinius Europos šalyse, kuriose sotagliflozinas bus pateiktas į rinką 1TCD gydyti, bei pateikti jo rezultatus.	2024/12/31

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ su mėlynuoju langeliu**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės  
sotagliflozinas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sotagliflozino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių

20 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

60 plėvele dengtų tablečių

90 plėvele dengtų tablečių

100 plėvele dengtų tablečių

180 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Vokietijoje

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zynquista

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ DĖŽUTĖ – sudėtinė pakuotė (su mėlynuoju langeliu)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės  
sotagliflozinas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sotagliflozino.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 200 (2 pakuotės po 100) plėvele dengtų tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Vokietijoje

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1363/008 200 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 100)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zynquista

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ DĖŽUTĖ – be mėlynojo langelio**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės  
sotagliflozinas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sotagliflozino.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

100 plėvele dengtų tablečių  
Sudėtinės pakuotės dalis, negalima pardavinėti atskirai.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Vokietijoje

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 pakuotės po 100 plėvele dengtų tablečių)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

zynquista

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynquista 200 mg tabletės  
sotagliflozinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Guidehouse Germany GmbH

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## Paciento įspėjamoji kortelė

### Paciento įspėjamoji kortelė

Šioje kortelėje yra svarbios saugumo informacijos apie diabetinę ketoacidozę (DKA)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį: [Koreguoti pagal šalį (įtraukti telefono numerį...)]

### Informacija pacientui

Visada turėkite šią kortelę ir parodykite ją bet kuriam Jus konsultuojančiam sveikatos priežiūros specialistui (SPS), kad jis būtų informuotas, jog esate gydomi ZYNQUISTA.

Peržiūrėkite Paciento/globėjo vadovą, kur pateikiama daugiau informacijos apie Zynquista vartojimą ir DKA riziką (tai Jūs aptarsite su gydytoju). Išsami informacija bei vartojimo instrukcijos pateikiamos Zynquista pakuotės lapelyje.

### Informacija sveikatos priežiūros specialistui

Šis pacientas vartoja ZYNQUISTA 1 tipo cukriniam diabetui (1TCD) gydyti. Šis vaistas vartojamas gydymui insulinu papildyti, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę 1TCD sergantiems suaugusiesiems, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  ir kurie nepasiekia pakankamos glikemijos kontrolės, nepaisant optimalaus gydymo insulinu.

- ZYNQUISTA didina DKA pasireiškimo riziką. Zynquista gydomiems pacientams DKA gali pasireikšti net tuo atveju, kai gliukozės kiekis kraujyje yra mažesnis kaip 14 mmol/l (250 mg/dl). Toks netipiškas DKA pasireiškimas gali pavėlinti diagnozės nustatymą ir gydymą.
- ZYNQUISTA vartojantiems pacientams gliukozės kiekis nėra patikimas DKA žymuo, todėl būtina papildomai stebėti ketonų kiekį.
- DKA požymiai ir simptomai yra:
  - pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas,
  - anoreksija,
  - labai stiprus troškulys,
  - neįprastas nuovargis ar mieguistumas,
  - kvėpavimo pasunkėjimas,
  - minčių susipainiojimas.
- Būtina nedelsiant sustabdyti Zynquista vartojimą, jei paciento BHB kiekis yra  $> 0,6 \text{ mmol/l}$  (ketonų šlapime 1+) ir yra simptomų bei jei BHB kiekis yra  $> 1,5 \text{ mmol/l}$  (ketonų šlapime 2+) ir simptomų yra arba nėra.
- Pacientams, kuriems pasireiškia DKA ir kurių gliukozės kiekis kraujyje yra normalus, būtina skirti gliukozę, insuliną ir skysčius DKA gydyti, o sotagliflozino vartojimą reikia nutraukti.
- ZYNQUISTA vartojimą būtina laikinai sustabdyti prieš chirurgines intervencijas arba hospitalizavimo dėl sunkios ūminės ligos atveju.

Paciento vardas, pavardė:-----

Pirmojo ZYNQUISTA paskyrimo data:-----

Centro pavadinimas:-----

Gydančio SPS vardas ir pavardė:-----

Gydančio SPS kontaktinis telefono numeris:-----



## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės** sotagliflozinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Zynquista ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zynquista
3. Kaip vartoti Zynquista
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zynquista
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Zynquista ir kam jis vartojamas**

Zynquista sudėtyje yra veikliosios medžiagos sotagliflozino, t. y. vaisto, kuris mažina gliukozės (cukraus) kiekį kraujyje. Sotagliflozinas veikia lėtindamas ir mažindamas gliukozės absorbciją iš maisto bei didindamas gliukozės išsiskyrimą su šlapimu. Kartu toks poveikis padeda mažinti cukriniu diabetu sergantiems pacientams būdingą padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje.

Zynquista vartojamas 1 tipo cukriniu diabetu sergančių suaugusiųjų gydymui insulinu papildyti, jei paciento kūno masės indeksas (KMI) yra 27 arba didesnis. KMI apskaičiuojamas pagal Jūsų kūno svorio ir ūgio santykį. 1 tipo diabetas yra liga, kai organizmo imuninė sistema naikina insuliną gaminančias kasos ląsteles ir organizme susidaro per mažai insulino, t. y. hormono, paprastai kontroliuojančio gliukozės kiekį kraujyje.

Svarbu, kad toliau laikytumėtės savo dietos ir fizinio krūvio plano bei tęstumėte gydymą insulinu, kaip sutarėte su savo gydytoju, vaistininku ar slaugytoju.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Zynquista**

##### **Zynquista vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija sotagliflozinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Diabetinė ketoacidozė (DKA) yra sergant cukriniu diabetu pasireiškiantis pavojų gyvybei kelti galintis sutrikimas, kai šlapime ar kraujyje padidėja „ketoninių kūnų“ kiekis (tai nustatoma tyrimais). Jei Jums atsiranda simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar artimiausią ligoninę.

Diabetinės ketoacidozės pasireiškimo rizika gali padidėti, jei ilgai nevalgote, piktnaudžiaujate

alkoholiu, vartojate narkotikų, yra dehidratacija, staiga sumažinama insulino dozė arba dėl didelės operacijos, sunkios ligos ar infekcijos padidėja insulino poreikis. Taip pat žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio pakuotėje yra ir Paciento išpėjamoji kortelė, kurioje pateikiama svarbios saugumo informacijos, kurią būtina žinoti prieš gydymą Zynquista bei jo metu. Gydytojas suplanuos tam skirtą edukacinį susitikimą, kurio metu aptarsite DKA riziką, kaip atpažinti DKA rizikos veiksnius, požymius ar simptomus, kaip ir kada stebėti ketonų kiekį ir kokių veiksmų imtis, jei ketonų kiekis yra padidėjęs.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Zynquista bei gydymo metu:

- jeigu yra toliau išvardytų simptomų, kurie yra sunkios būklės - diabetinės ketoacidozės požymiai (**taip pat žr. 4 skyrių**):
  - pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas,
  - labai stiprus troškulys,
  - nuolatinis nuovargio pojūtis,
  - didelis ketonų kiekis šlapimo tyrime ar beta-hidroksibutirato (HBB) kiekis kraujo tyrime,
  - kvėpavimo pasunkėjimas ar dažnas, gilus kvėpavimas,
  - vaisių kvapo išskvepiamas oras,
  - pasunkėjęs dėmesio sukaupimas ar minčių susipainiojimas,
  - greitas kūno svorio mažėjimas;
- jeigu susirgote ūmine liga arba bus atliekama operacija;
- jeigu neturite ketonų tyrimo priemonių ar negalite nedelsdami kreiptis į gydytoją, jei ketonų kiekis kraujyje ar šlapime yra padidėjęs;
- jeigu vartojate mažą insulino dozę;
- jeigu ribojate kalorijų ar angliavandenių suvartojimą arba laikotės ketogeninės dietos;
- jeigu neseniai pasireiškė ar anksčiau kartotinai buvo pasireiškusi diabetinė ketoacidozė (pvz., 1 epizodas per paskutiniuosius 3 mėnesius arba daugiau kaip 1 epizodas per paskutinius 6 mėnesius).
- jeigu yra inkstų sutrikimų;
- jeigu yra kepenų sutrikimų;
- jeigu yra inkstų ar šlapimo takų infekcija. Gydytojas gali paprašyti sustabdyti Zynquista vartojimą, kol infekcija išnyks;
- jeigu yra buvusi lėtinė ar pasikartojanti mieliagrybių sukelta lytinių organų infekcija (pienligė);
- jeigu gali būti dehidratacijos (skysčių kiekio organizme sumažėjimo) rizika (pavyzdžiui, vartojate šlapimo išsiskyrimą skatinančių vaistų [diuretikų] arba kraujospūdį mažinančių vaistų arba esate vyresnis kaip 65 metų). Paklauskite, kokių priemonių reikia imtis, kad nepasireikštų dehidratacija;
- jeigu Jums atsiranda derinys tokių simptomų kaip skausmas, jautrumas, paraudimas ar patinimas lytiniuose organuose ar srityje tarp lytinių organų ir išangės kartu su karščiavimu ar bloga bendrąja savijauta. Tokie simptomai gali būti retos, tačiau sunkios ir net pavojų gyvybei kelti galinčios audinius po oda suardančios infekcinės ligos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu ar Fournier gangrena, požymiai. Fournier gangreną būtina nedelsiant gydyti.

### **Pėdų priežiūra**

Kaip ir visiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, labai svarbu reguliariai tikrinti pėdas ir laikytis visų gydytojo ar slaugytojo pateiktų pėdų priežiūros patarimų.

### **Gliukozė šlapime**

Vartojant Zynquista, dėl jo poveikio cukraus šlapime tyrimo rezultatas bus teigiamas.

### **Vaikams ir paaugliams**

Zynquista nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes tyrimų su tokiais pacientais neatlikta.

### **Kiti vaistai ir Zynquista**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jie vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų:

- digoksino ar digitoksino (vaistų nuo širdies sutrikimų). Gali reikėti tikrinti kartu su Zynquista vartojamo digoksino ar digitoksino kiekį kraujyje;
- fenitoino ar fenobarbitalio (vaistų nuo epilepsijos traukuliams kontroliuoti);
- ritonaviro (vaisto ŽIV infekcijai gydyti);
- rifampicino (antibiotiko, kuriuo gydoma tuberkuliozė ir kai kurios kitos infekcinės ligos).

Sotagliflozino vartojama kartu su insulinu, todėl gydymo laikotarpiu gali pasireikšti hipoglikemija. Jūsų gydytojas gali sumažinti insulino dozę.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Pasitarkite su gydytoju, kaip geriausia kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje nėštumo laikotarpiu. Zynquista nereikėtų vartoti paskutiniaisiais šesiais nėštumo mėnesiais.

Prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, jei norite žindyti arba jau maitinate krūtimi. Nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Zynquista nereikėtų vartoti žindymo laikotarpiu.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Zynquista poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas. Vis dėlto Zynquista vartojamas kartu su insulinu, kuris gali per daug sumažinti cukraus kiekį kraujyje (gali pasireikšti hipoglikemija) ir todėl gali atsirasti tokių simptomų kaip drebulys, prakaitavimas ir regos pokytis, o tai gali daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei cukrinio diabeto gydymo laikotarpiu pasireiškia svaigulys, nevairuokite, nenaudokite jokių įrankių ir nevaldykite jokių mechanizmų.

## **3. Kaip vartoti Zynquista**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Kiek vartoti**

Rekomenduojama Zynquista dozė yra 200 mg tabletė kartą per parą prieš pirmąjį dienos valgį. Jūsų gydytojas gali nuspręsti dozę didinti iki 400 mg kartą per parą. Gydytojas skirs Jums tinkamą dozę. Nekeiskite dozės, nebent tai nurodys gydytojas.

### **Vaisto vartojimas**

- Zynquista reikia vartoti per burną kartą per parą.
- Tabletę reikia išgerti prieš pirmąjį dienos valgį.
- Vartodami Zynquista, vykdykite gydytojo nurodymus dėl insulino dozavimo.

Gydytojas Jums skirs Zynquista kartu su insulinu cukraus kiekiui kraujyje mažinti. Laikykitės gydytojo nurodymų dėl kito (-ų) vaisto (-ų) vartojimo, kad Jūsų gydymo rezultatai būtų kiek įmanoma geresni.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Zynquista dozę?**

Jei išgersite daugiau Zynquista tablečių nei reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Zynquista**

Praleidus dozę, ją reikia išgerti kiek įmanoma greičiau, kai tik atsiminsite. Negalima vartoti dvigubos Zynquista dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Zynquista**

Nenutraukite Zynquista vartojimo nesusitarę su gydytoju. Nutraukus Zynquista vartojimą, cukraus kiekis kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar artimiausią ligoninę, jei pasireiškia bet kuris toliau paminėtas šalutinis poveikis.**

#### **Diabetinė ketoacidozė (DKA), pasireiškianti dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)**

Diabetinės ketoacidozės požymiai ir simptomai yra (taip pat žr. 2 skyriaus poskyrį „**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**“):

- pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas,
- labai stiprus troškulys,
- nuolatinis nuovargio pojūtis,
- didelis ketonų kiekis šlapimo tyrime ar beta-hidroksibutirato (HBB) kiekis kraujo tyrime,
- kvėpavimo pasunkėjimas ar dažnas, gilus kvėpavimas,
- vaisių kvapo išskvepiamas oras,
- pasunkėjęs dėmesio sukaupimas ar minčių susipainiojimas,
- greitas kūno svorio mažėjimas.

Gydymo Zynquista metu DKA rizika padidėja, jai pasireiškus gliukozės kiekis kraujyje gali būti mažas, normalus arba didelis. Pirmąsias dvi savaites po gydymo Zynquista pradžios reguliariai tikrinkite ketonų kiekį. Jei Jums yra bet kuris iš šių simptomų arba yra situacija, kai gali padidėti DKA pasireiškimo rizika, turite patikrinti ketonų kiekį kraujyje arba šlapime. Jei naudojate insulino pompą, ketonų kiekį turite stebėti trijų-keturių valandų laikotarpiu po pompos įrangos pakeitimo.

Jei gali būti pasireiškusi DKA arba yra padidėjęs ketonų kiekis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę. Gydytojas gali nuspręsti laikinai sustabdyti gydymą Zynquista.

Tam skirto susitikimo, kurį gali suplanuoti gydytojas, metu aptarkite, kaip koreguoti padidėjusį ketonų kiekį, kad nepasireikštų DKA (žr. 2 skyrių).

Būtinai visada turėkite pakuotėje esančią Paciento išpėjimą kortelę, kurią Jums davė gydytojas ir kuri taip pat yra vaisto pakuotėje. Jei Jums prireiks bet kokio gydymo, parodykite ją visiems gydytojams, slaugytojams ar vaistininkams. Paciento išpėjimą kortelę galite gauti pasinaudoję QR kodu arba apsilankę toliau nurodytame tinklalapyje.

[*bus įdėtas QR kodas + <[www.qr-zynquista.sanofi.eu](http://www.qr-zynquista.sanofi.eu)>*]

#### **Kitas šalutinis poveikis**

##### **Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)**

- Mieliagybių sukelta makšties infekcija (pienligė) (galimi požymiai yra dirginimas, niežėjimas, neįprastos išskyros ar kvapas)

##### **Dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)**

- Viduriavimas
- Padidėjęs ketonų kiekis kraujyje
- Mieliagybių sukelta varpos infekcija (pienligė) (galimi požymiai yra dirginimas, niežėjimas, neįprastos išskyros ar kvapas)
- Didesnis nei įprasta išskiriamas šlapimo kiekis ar poreikis dažniau šlapintis
- Šlapimo takų infekcija, kurios požymiai yra deginimo pojūtis šlapinantis, drumstas šlapimas, dubens skausmas ar skausmas vidurinėje nugaros dalyje (kai yra inkstų uždegimas).

- Dehidracija (per didelis vandens kiekio sumažėjimas organizme; galimi požymiai yra burnos džiūvimas, svaigulys, alpulis ar silpnumas (ypač stojantis) bei apalpinimas).
- Vidurių pūtimas.
- Padidėjęs blogojo cholesterolio (vadinamojo MTL, t. y. tam tikros kraujyje esančios riebalinės medžiagos) kiekis, nustatomas kraujo tyrimais.
- Raudonųjų kraujo ląstelių kiekio kraujyje (vadinamojo hematokrito) kiekio padidėjimas, nustatomas kraujo tyrimais.
- Su inkstų funkcija susijusių medžiagų (tokių kaip kreatininas) kiekio padidėjimas, nustatomas kraujo tyrimais.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Zynquista**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar yra atidarymo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Zynquista sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra sotagliflozinas.

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sotagliflozino

- Pagalbinės medžiagos yra:
  - tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė (E460i), kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, talkas;
  - plėvelė: polivinilo alkoholis, makrogolis, titano dioksidas (E171), talkas, indigokarmino aliuminio kraplakas (E132);
  - spausdinimo rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propolenglikolis.

### **Zynquista išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Zynquista 200 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, mėlynos, vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „2456“ (tabletės ilgis 14,2 mm, tabletės plotis 8,7 mm).

Zynquista tiekiamas PVC/PCTFE/aliuminio nepermatomose lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydžiai: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 200 plėvele dengtų tablečių (2 pakuotės po 100 plėvele dengtų tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

*Registruotojas*

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Vokietijoje

*Gamintojas*  
Sanofi Winthrop Industrie  
1, rue de la Vierge  
Ambarès et Lagrave  
F – 33565 Carbon Blanc  
Prancūzija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>