

Zāles vairs nav reģistrētas

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg sotagliflozīna (*sotagliflozinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovāla, zila apvalkotā tablete ar melnas tintes uzdruku “2456” vienā pusē (tabletes garums: 14,2 mm, tabletes platums: 8,7 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zynquista ir paredzēta kā papildlīdzeklis insulīnterapijai glikēmijas kontroles uzlabošanai pieaugušajiem ar 1. tipa cukura diabētu un ķermeņa masas indeksu (KMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, kuriem, neraugoties uz optimālu insulīnterapiju, nav izdevies sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Zynquista jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze 1. tipa cukura diabēta ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 200 mg sotagliflozīna vienreiz dienā pirms dienas pirmās maltītes. Pēc vismaz trīs mēnešiem, ja nepieciešama papildu glikēmijas kontrole, pacientiem, kuri panes 200 mg sotagliflozīna, devu drīkst palielināt līdz 400 mg vienreiz dienā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar 200 mg sotagliflozīna un pirms devas palielināšanas līdz 400 mg sotagliflozīna:

- diabētiskās ketoacidozes (DKA) riska faktoriem jābūt novērtētiem un ketonvielu līmenim jābūt atzītam par normālu. Ja ketonvielu līmenis ir paaugstināts (bēta hidroksibutirāta (BHB) līmenis asinīs pārsniedz $0,6 \text{ mmol/l}$ vai ketonvielu līmenis urīnā ir viens plus (+)), nedrīkst sākt ārstēšanu ar sotagliflozīnu un nedrīkst palielināt sotagliflozīna devu līdz 400 mg, kamēr ketonvielu līmenis nav normalizējies (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas pacientiem ieteicams sākotnējo ketonvielu līmeni asinīs vai urīnā noteikt vairākas reizes vienas nedēļas līdz divu nedēļu laikā, un pacienti jāinformē par to, kā viņu uzvedība un apstākļi ietekmē ketonvielu līmeni;
- pacientiem jābūt spējīgiem pašiem koriģēt slimības ikdienas aspektus, tai skaitā pašiem kontrolēt glikozes un ketonvielu līmeni;

- īpaši šim nolūkam paredzētās izglītojošās pārrunās pacientiem jābūt informētiem par DKA risku, kā atpazīt DKA riska faktorus, pazīmes vai simptomus, kā un kad kontrolēt ketonvielu līmeni un kā rīkoties, kad ketonvielu līmenis ir paaugstināts (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- pacientiem, kuriem ir šķidruma deficīts, to ieteicams koriģēt pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sotagliflozīnu drīkst lietot tikai papildus insulīnam. Lai izvairītos no hipoglikēmijas, lietojot pirmo sotagliflozīna devu, var apsvērt pirmās maltītes insulīna bolusa devas samazināšanu par 20%. Turpmākās bolusa devas jāpielāgo individuāli, ņemot vērā glikozes līmeni asinīs. Sākot sotagliflozīna lietošanu, nav ieteicams samazināt bazālā insulīna devu. Turpmākās bazālā insulīna devas jāpielāgo individuāli, ņemot vērā glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, insulīna deva jāsamazina uzmanīgi, lai izvairītos no ketozes un DKA.

Ketonvielu līmeņa uzraudzība ārstēšanas laikā

Pirmajā vai pirmajās divās sotagliflozīna lietošanas nedēļās ketonvielu līmenis jākontrolē regulāri. Pēc terapijas uzsākšanas ketonvielu līmeņa (asinīs vai urīnā) noteikšanas biežums jānosaka individuāli atbilstoši pacienta dzīvesveidam un/vai riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, kā jārikojas paaugstinātā ketonvielu līmeņa gadījumā. Ieteicamie pasākumi norādīti 1. tabulā. Ketonvielu līmeni vēlams noteikt asinīs, nevis urīnā.

1. tabula. Rīcība paaugstinātā ketonvielu līmeņa gadījumā

Klīniskā stadija	Ketonvielu līmenis asinīs (bēta hidroksibutirāts)	Ketonvielu līmenis urīnā	Rīcība
Ketonēmija vai ketonūrija	0,6-1,5 mmol/l	Pēdas vai zems +	Pacientam var būt jālieto papildus ātras darbības insulīns un jādzer ūdens. Papildus ogļhidrāti jālieto, ja glikozes līmenis ir normāls vai zems. Ketonvielu līmenis vēlreiz jānosaka pēc divām stundām. Bieži jāpārbauda glikozes līmenis, lai izvairītos no hiperglikēmijas vai hipoglikēmijas. Ja šāds līmenis saglabājas un ir simptomi, pacientam nekavējoties jākonsultējas ar ārstu un jāpārtrauc sotagliflozīna lietošana.
Draudoša DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Vidējs ++	Pacientam nekavējoties jākonsultējas ar ārstu un jāpārtrauc sotagliflozīna lietošana. Pacientam var būt jālieto papildus ātras darbības insulīns un jādzer ūdens. Papildus ogļhidrāti jālieto, ja glikozes līmenis ir normāls vai zems. Ketonvielu līmenis vēlreiz jānosaka pēc divām stundām. Bieži jāpārbauda glikozes līmenis,

			lai izvairītos no hiperglikēmijas vai hipoglikēmijas.
Iespējama DKA	> 3,0 mmol/l	Augsts vai ļoti augsts +++ / ++++	Pacientam nekavējoties jādodas uz neatliekamās palīdzības nodaļu un jāpārtrauc sotagliflozīna lietošana. Pacientam var būt jālieto papildus ātras darbības insulīns un jādzer ūdens. Papildus ogļhidrāti jālieto, ja glikozes līmenis ir normāls vai zems.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients atceras par izlaisto devu. Vienā dienā nedrīkst lietot divkārt devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Ņemot vērā vecumu, deva nav jāpielāgo.

Pacientiem no 65 gadu vecuma jāņem vērā nieru darbība un palielinātais šķidruma deficīta risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Tā kā terapeitiskā pieredze 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota, sotagliflozīna lietošanu nav ieteicams sākt.

Nieru darbības traucējumi

Pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas un periodiski pēc tam ieteicams novērtēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sotagliflozīna lietošanu nav ieteicams sākt, ja aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (*eGFR*, *estimated glomerular filtration rate*) ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m², un tā jāpārtrauc, ja *eGFR* pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m² (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Sotagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru slimību terminālā stadijā (*ESRD*; *end stage renal disease*) un pacientiem, kuriem veic dialīzi, jo šīs zāles šiem pacientiem nav pētītas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Sotagliflozīns nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Sotagliflozīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Sotagliflozīns jālieto vienreiz dienā pirms dienas pirmās maltītes.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Diabētiskā ketoacidoze

Pacientiem ar palielinātu DKA risku nātrija-glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2; *sodium-glucose co-transporter 2*) inhibitori jālieto piesardzīgi. Sotagliflozīna klīniskajos pētījumos (apvienoti divi 52 nedēļas ilgi ar placebo kontrolēti pētījumi) diabētiskās ketoacidozes (DKA) sastopamība sotagliflozīna terapijas grupā bija lielāka nekā placebo grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem jānovērtē DKA risks. Sotagliflozīna lietošanu nedrīkst sākt, ja pacientiem ir palielināts DKA risks, piemēram,

- pacientam, kuram ir maza vajadzība pēc insulīna;
- pacientam, kurš nelieto optimālu insulīna devu vai kuram nesen bijušas sliktas līdzestības izraisītas problēmas vai atkārtoti pieļautas insulīna dozēšanas kļūdas un kurš nespēs lietot atbilstošu insulīna devu;
- pacientiem, kuriem nesen vai vairākkārt ir bijusi DKA (piemēram, 1 epizode pēdējo 3 mēnešu laikā vai vairāk nekā 1 epizode pēdējo 6 mēnešu laikā);
- pacientiem ar palielinātu nepieciešamību pēc insulīna akūtas saslimšanas vai operācijas dēļ;
- pacientiem ar paaugstinātu ketonvielu līmeni (BHB līmenis pārsniedz 0,6 mmol/l vai ketonvielu līmenis urīnā ir viens plus (+)). Ja ketonvielu līmenis ir paaugstināts (BHB līmenis pārsniedz 0,6 mmol/l), ārstēšanu ar sotagliflozīnu nedrīkst sākt, kamēr ketonvielu līmenis nav normalizējies (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pacientiem, kuri nespēj vai nevēlas kontrolēt ketonvielu līmeni;
- pacientiem, kuri uzstāj uz ierobežotu kaloriju patēriņu, ierobežotu ogļhidrātu uzņemšanu vai ketogēnu diētu vai kuri ilgstoši lieto pārāk mazu insulīna devu (piemēram, lai uzturētu lipolītisku stāvokli);
- pacientiem, kuri lieto pārmērīgi daudz alkohola vai kuri lieto narkotikas.

Pacientiem, kuri lieto insulīna infūziju sūkni, ir lielāks DKA risks un viņiem jāzina, kā lietojams sūknis, kādas ir biežāk izmantotās traucējumu novēršanas stratēģijas, ja tiek pārtraukta insulīna padeve ar sūkni (traucējumi, kas saistīti ar sūkņa ievietošanas vietu, cauruļu nosprostošanos, rezervuāra iztukšošanos u.c.) un kā pēc vajadzības veicamas papildu insulīna injekcijas ar pildspalvveida pilnšļirci vai šļirci, ja ir radušies sūkņa darbības traucējumi. Pacientiem jāapsver ketonvielu līmeņa noteikšana 3-4 stundas pēc sūkņa materiālu nomaiņas. Pacientiem, kuri lieto sūkni, ketonvielu līmenis jāpārbauda arī tad, ja ir aizdomas par insulīna padeves pārtraukumu, neatkarīgi no tā, kāds ir glikozes līmenis asinīs. Insulīna injekcijas jāveic 2 stundu laikā pēc neizskaidrojami augsta glikozes līmeņa konstatēšanas, un sotagliflozīna lietošana ir jāpārtrauc. Ja ketonvielu līmenis ir augsts, jāievēro iepriekš 1. tabulā sniegtie norādījumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sotagliflozīnu drīkst lietot tikai pacientiem,

- kuriem ir pieejami ketonvielu līmeņa noteikšanai nepieciešamie materiāli un iespēja nekavējoties sazināties ar ārstu, ja ir paaugstināts ketonvielu līmenis asinīs vai urīnā;
- kuri spēj uzraudzīt ketonvielu līmeni un zina, kad to vislabāk darīt.

Īstenojot īpašas izglītojošas pārrunas ar pacientu, pirmo reizi parakstot sotagliflozīnu, pacientam jāizsniedz pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata un pacienta brīdinājuma kartīte, kas ir pieejama arī ar QR koda starpniecību vai tīmekļa vietnē. Pacienta brīdinājuma kartīte ir ievietota arī zāļu iepakojumā.

Pacientam jāpastāsta:

- kā atpazīt riska faktorus, kuri var radīt noslieci uz ketozi un DKA (tai skaitā, bet ne tikai nesen vai vairākkārt bijusi DKA, izlaistas vai samazinātas insulīna devas, samazināts kaloriju patēriņš vai smaga dehidratācija, intensīvas fiziskas aktivitātes, interkurenta slimība, operācija, alkoholisms un insulīna infūzijas pārtraukums pacientiem, kuri lieto insulīna sūkni),
- kā atpazīt DKA pazīmes un simptomus, uzsverot, ka DKA var rasties pat tad, ja glikozes līmenis asinīs ir zemāks par 14 mmol/l (250 mg/dl);

- kad pārtraukt sotagliflozīna lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- kā rīkoties, ja ir aizdomas par ketozi/DKA.

Pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas pacientiem ieteicams sākotnējo ketonvielu līmeni asinīs vai urīnā noteikt vairākas reizes vienas nedēļas līdz divu nedēļu laikā, un pacienti jāiepazīstina ar uzvedību/apstākļiem, kas saistīti ar paaugstinātu ketonvielu līmeni un kā tos novērst.

DKA riska pārvaldība

Nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, sāpju vēderā, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta noguruma vai miegainības, gadījumā jāapsver diabētiskas ketoacidozes risks. Sotagliflozīna nevēlamās blakusparādības var būt līdzīgas DKA simptomiem. Ja rodas šie simptomi, pacientiem nekavējoties jānovērtē ketoacidozes iespējamība, nosakot ketonvielu līmeni urīnā vai asinīs, neatkarīgi no tā, kāds ir glikozes līmenis asinīs. DKA epizodes sotagliflozīna lietošanas laikā var būt atipiskas, pacientiem cukura līmenis asinīs var nebūt tik augsts kā paredzēts. Šī DKA atipiskā izpausme (t.i., normāls vai nedaudz paaugstināts glikozes līmenis asinīs) var aizkavēt diagnozes noteikšanu un ārstēšanu.

Ārstēšanas laikā ar sotagliflozīnu

- Pacientam jāturpina lietot optimāla insulīna deva.
- Ja nepieciešama hipoglikēmijas profilakse, insulīna deva jāsamazina uzmanīgi, lai izvairītos no ketozes un DKA (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Ja ārstēšanas laikā nav iespējams sasniegt atbilstošu insulīnizāciju, jāapsver sotagliflozīna lietošanas pārtraukšana.

Sotagliflozīna lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuri ir hospitalizēti plašu ķirurģisku procedūru veikšanai vai akūtas nopietnas slimības ārstēšanai.

Ketonvielu līmeņa uzraudzība ārstēšanas laikā

Pēc sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas pirmo divu nedēļu laikā regulāri jākontrolē ketonvielu līmenis, pēc tam ketonvielu līmeņa noteikšanas biežums jānosaka individuāli atbilstoši pacienta dzīvesveidam un/vai riska faktoriem. Visiem pacientiem ieteicams noteikt ketonvielu līmeni, ja mainās ierastā dienas kārtība, tai skaitā samazinās uzņemtais ogļhidrātu daudzums, rodas interkurenta slimība, mazinās kopējā insulīna dienas deva, fiziskā aktivitāte un stress. Ja ir konstatējamā DKA vai eīglikēmiskai DKA atbilstošas pazīmes vai simptomi, ketonvielu līmenis jānosaka atkārtoti. Ketonvielu līmeni vēkams noteikt asinīs, nevis urīnā.

Pacienti jāinformē, kā jārikojas paaugstināta ketonvielu līmeņa gadījumā. Ieteicamie pasākumi ir norādīti 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

DKA ārstēšana

Pacientiem, kuriem ir aizdomas par DKA vai tā tiek diagnosticēta, sotagliflozīna lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Lietojot sotagliflozīnu, DKA gadījumā glikozes līmenis asinīs var būt zems, normāls vai augsts. DKA jāārstē atbilstoši standarta procedūrai. Līdztekus hidratācijai un papildus ātras darbības insulīna ievadīšanai, ņemot vērā glikozes līmeni, var būt jālieto papildus ogļhidrāti (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Sotagliflozīna lietošanu nav ieteicams atsākt, izņemot gadījumus, kad ir noteikts un novērsts ketoacidozes cēlonis (piemēram, sūkņa darbības traucējumi, akūta interkurenta slimība, pārmērīgs insulīna samazinājums).

Nieru darbības traucējumi

Pēc sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas var rasties nieru darbības novirzes (paaugstināts kreatinīna līmenis serumā un samazināts eGFR) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir hipovolēmija, pret šīm pārmaiņām var būt jutīgāki.

Sotagliflozīna lietošanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem eGFR ir < 60 ml/min, un tā lietošana jāpārtrauc, ja eGFR pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Sotagliflozīnu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru slimību terminālā stadijā (*ESRD; end stage renal disease*) un pacientiem, kuriem veic dialīzi, jo šīs zāles šiem pacientiem nav pētītas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbību ieteicams uzraudzīt šādi:

- pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas un turpmāk periodiski, vismaz reizi gadā (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- pirms vienlaikus tiek sākta tādu zāļu lietošana, kuras var pavājināt nieru darbību, un periodiski pēc tam;
- biežāk, vismaz 2-4 reizes gadā, nieru darbību ieteicams kontrolēt pacientiem, kuriem eGFR ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m².

Aknu darbības traucējumi

Pieredze klīniskajos pētījumos pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Sotagliflozīns nav ieteicams pacientiem, kuriem ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, jo šiem pacientiem ir palielināta sotagliflozīna kopējā iedarbība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Hipotensija/šķidruma deficīts

Ņemot vērā nātrija-glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT-2) inhibitoru darbības mehānismu, palielinot glikozes ekskrēciju ar urīnu (*UGE; urinary glucose excretion*), sotagliflozīns ierosina osmotisku diurēzi, kas var mazināt intravaskulāro tilpumu un pazemināt asinsspiedienu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Sotagliflozīns var izraisīt intravaskulārā šķidruma daudzuma samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, gados vecākiem cilvēkiem, pacientiem ar zemu sistolisko asinsspiedienu un pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, var rasties simptomātiska hipotensija. Pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas jānovērtē šķidruma daudzuma samazināšanās un, ja nepieciešams, jākorrigē šķidruma daudzums. Pēc terapijas uzsākšanas jākontrolē, vai pacientiem nerodas hipotensijas pazīmes un simptomi.

Ja ir traucējumi, kas var izraisīt šķidruma zudumu (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), pacientiem, kuri saņem sotagliflozīnu, ieteicams rūpīgi kontrolēt šķidruma daudzumu (piemēram, veicot fizikālu izmeklēšanu, mērot asinsspiedienu, veicot laboratoriskas analīzes, tai skaitā nosakot hematokrītu) un elektrolītu līmeni. Līdz tiek novērsts šķidruma zudums, jāapsver īslaicīga sotagliflozīna lietošanas pārtraukšana.

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Tā kā notiek *SGLT2* inhibīcija un ir palielināta *UGE*, sotagliflozīns palielina dzimumorgānu sēnīšu infekciju risku, par ko ziņots klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas dzimumorgānu sēnīšu infekcijas, ir lielāka dzimumorgānu sēnīšu infekciju iespējamība. Pacienti atbilstoši jānovēro un jāārstē.

Urīnceļu infekcijas

Ārstējot pielonefrītu un urosepsi, jāapsver īslaicīga sotagliflozīna lietošanas pārtraukšana.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem var būt palielināts šķidruma deficīta risks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Apakšējās ekstremitātes amputācija

Notiekošos ilgstošos klīniskos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru novērota apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaita palielināšanās. Nav zināms, vai šī ir šai zāļu grupai raksturīga ietekme. Tāpat kā visiem diabēta slimniekiem, pacientiem svarīgi saņemt padomu par standarta profilaktisku pēdu kopšanu.

Starpenes nekrotizējošs fascīts (Furnjē gangrēna)

Sievietēm un vīriešiem, kuri lieto citus SGLT2 inhibitorus, pēcreģistrācijas periodā ziņots par starpenes nekrotizējoša fascīta (kas pazīstams arī kā Furnjē gangrēna) gadījumiem. Tas ir reti sastopams, bet nopietns un potenciāli dzīvībai bīstams traucējums, kura dēļ nepieciešama steidzama ķirurģiska iejaukšanās un antibiotiku lietošana.

Pacienti jāiesaka vērsties pēc medicīniskas palīdzības, ja viņiem rodas tādi simptomi kā sāpes, jutīgums, eritēma vai pietūkums dzimumorgānu vai starpenes apvidū ar drudzi vai vājumu. Jāņem vērā, ka pirms nekrotizējoša fascīta var būt uroģenitāla infekcija vai starpenes abscess. Ja ir aizdomas par Furnjē gangrēnu, sotagliflozīna lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana (tai skaitā ar antibiotikām un veicot ķirurģisku iejaukšanos).

Urīna laboratoriskie izmeklējumi

Zāļu darbības mehānisma dēļ pacientiem, kuri lieto sotagliflozīnu, urīnā būs konstatējama glikoze.

Zāļu ietekme uz laboratoriskajiem testiem

Ietekme uz 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) testu

Glikēmijas kontroles uzraudzībai nav ieteicams izmantot 1,5-AG testu, jo 1,5-AG mērījumi glikēmijas kontroles vērtēšanai pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibējošas zāles, nav uzticami. Glikēmijas kontroles uzraudzībai jāizmanto citas metodes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz sotagliflozīnu

Lietojot vienlaicīgi vairākas devas rifampicīna, dažādu UGT un CYP metabolizējošo enzīmu induktora, un vienreizēju sotagliflozīna 400 mg devu, samazinājās sotagliflozīna AUC_{0-inf} (60%) un pazeminājās sotagliflozīna C_{max} (40%). Šī sotagliflozīna kopējās iedarbības samazināšanās var izraisīt efektivitātes samazināšanos. Ja vienlaicīgi ar sotagliflozīnu jālieto enzīma induktors (piemēram, rifampicīns, fenitoīns, fenobarbitāls, ritonavīrs), jāapsver bieža glikozes līmeņa kontrole.

Mijiedarbības pētījumi veseliem brīvprātīgajiem liecināja, ka metformīnam, metoprololam, midazolāmam, rosuvastatīnam un perorāliem kontracepcijas līdzekļiem nav raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz sotagliflozīna farmakokinētiku.

Sotagliflozīna ietekme uz citām zālēm

Sotagliflozīna izraisītas P-gp inhibīcijas dēļ, lietojot vienlaicīgi ar 400 mg sotagliflozīna, konstatējama digoksīna AUC_{0-inf} un C_{max} palielināšanās (attiecīgi par 27% un 52%). Pacienti, kuri sotagliflozīnu lieto vienlaicīgi ar digoksīnu, atbilstoši jāuzrauga.

Lietojot vienlaicīgi ar sotagliflozīnu, pierādīta rosuvastatīna kopējās iedarbības un $C_{\max}$ palielināšanās attiecīgi aptuveni 1,2 un 1,4 reizes, un šī palielināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Taču ierobežotas kopējās iedarbības pieauguma mehānisms nav pilnībā noskaidrots, jo sotagliflozīns un M19 (sotagliflozīna 3-O-glikuronīds) tiek raksturoti kā BCRP inhibitori *in vitro*, un M19 tiek raksturots arī kā OATP1B3 un OAT3 inhibitors. Zināms, ka rosuvastatīns ir OATP, BCRP un OAT3 substrāts. Nevar izslēgt, ka sotagliflozīns var mijiedarboties ar citiem jutīgiem OAT3, OATP un/vai BCRP substrātiem (piemēram, feksofenadīnu, paklitakselu, bosentānu, metotreksātu, furosemīdu, benzilpenicilīnu), kā rezultātā iedarbība var palielināties vairāk nekā pēc rosuvastatīna lietošanas. Jāvērtē, vai nepieciešama papildu drošuma uzraudzība, lietojot šos substrātus.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt CYP2C9, CYP2B6 un CYP1A2 indukciju. Jānovēro, vai nemazinās šo enzīmu substrātu efektivitāte.

Veseliem brīvprātīgajiem veiktie mijiedarbības pētījumi liecina, ka sotagliflozīnam nav raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz metformīna, metoprolola, midazolāma un perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

Insulīns

Insulīns var palielināt hipoglikēmijas risku. Lietojot kombinācijā ar sotagliflozīnu, hipoglikēmijas riska mazināšanai var būt jālieto mazāka insulīna deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par sotagliflozīna lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka sotagliflozīns šķērso placentu.

Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti un grūtniecību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Žurkām postnatālā pētījumā, kas atbilst cilvēka grūtniecības otrajam un trešajam trimestrim, novēroja farmakoloģiski izraisītas atgriezeniskas nieru pārmaiņas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ sotagliflozīnu nav ieteicams lietot grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī. Ja tiek konstatēta grūtniecība, piesardzības nolūkā ārstēšana ar sotagliflozīnu ir jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Dati par sotagliflozīna izdalīšanos cilvēka krūts pienā nav pieejami.

Par dzīvniekiem pieejamie toksikoloģiskie dati liecina par sotagliflozīna izdalīšanos pienā.

Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt.

Sotagliflozīnu nedrīkst lietot krūts barošanas laikā.

Fertilitāte

Pētījumi par sotagliflozīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Sotagliflozīns neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja sotagliflozīns tiek lietots kombinācijā ar insulīnu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija dzimumorgānu sēnīšu infekcijas, diabētiska ketoacidoze un caureja.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Divos iepriekš aprakstītos 52 nedēļas ilgos ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības. Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši biežumam un orgānu sistēmu klasei (OSK). Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase	Rašanās biežums		
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Sieviešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas ^{a, †}	Vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas ^{a, †} , urīnceļu infekcijas ^{a, †}	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		Diabētiskā ketoacidoze ^{a, †}	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Šķidruma deficīts ^{a, c, †}	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		Caureja, meteorisms	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Pastiprināta urinācija ^d , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs/samazināta glomerulārā filtrācija [†]	
<i>Izmeklējumi</i>		Paaugstināts ketonvielu līmenis asinīs, paaugstināts lipīdu līmenis serumā ^e , palielināts hematokrīts ^f	

*Skatīt 4.4. apakšpunktu.

† Papildu informāciju skatīt turpmākajās sadaļās.

^a Nevēlamo blakusparādību grupa, kas ietver (bet ne tikai) vulvovaginālu sēnīšu infekciju, maksts infekciju, vulvītu, vulvovaginālu kandidozi, dzimumorgānu infekciju, dzimumorgānu kandidozi, dzimumorgānu sēnīšu infekciju, vulvovaginītu, uroģenitālu sēnīšu infekciju.

^b Nevēlamo blakusparādību grupa, kas ietver (bet ne tikai) balanopostītu, dzimumorgānu sēnīšu infekcijas, *candida* izraisītu balanītu, epididimītu.

^c Nevēlamo blakusparādību grupa, kas ietver dehidrtāciju, hipovolēmiju, posturālu reiboni, ortostatisku hipotensiju, hipotensiju, sinkopi un presinkopi, ja par to ziņots kontekstā ar šķidruma daudzuma samazināšanos.

^d Nevēlamo blakusparādību grupa, kas ietver pastiprinātu urīna izdalīšanos, polidipsiju, neatliekamu vajadzību urinēt, niktūriju, pollakiūriju un poliūriju.

^e Vidējās procentuālās sākotnējās vērtības pārmaiņas, lietojot 200 mg un 400 mg sotagliflozīna, salīdzinājumā ar placebo bija attiecīgi ABL-H 3,3% un 4,2% salīdzinājumā ar 0,5%; ZBL-H 5,0% un 6,1% salīdzinājumā ar 3,3%; triglicerīdiem 5,7% un 5,4% salīdzinājumā ar 2,7%.

^f Tādu pētāmo personu īpatsvars, kuras atbilda kritērijam hematokrīts $>50\%$, sotagliflozīna 200 mg un 400 mg grupās (6,7% un 8,2%) bija lielāks nekā placebo grupā (2,7%).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Diabētiskā ketoacidoze

Ar placebo kontrolētos sotagliflozīna klīniskajos pētījumos pacientiem bija ieteikts kontrolēt ketonvielu līmeni urīnā vai asinīs, ja ir aizdomas par DKA simptomiem, un vērsties pēc medicīniskas konsultācijas/palīdzības, ja paša izmērītais ketonvielu līmenis asinīs ir $> 0,6$ mmol/l. Apvienotajos 52 nedēļu datos DKA sastopamība sotagliflozīna lietotājiem, salīdzinot ar placebo (0,2%), bija palielināta no devas atkarīgā veidā (par 2,9% un 3,8% attiecīgi sotagliflozīna 200 mg un 400 mg lietošanas gadījumā). Pēc kopējās iedarbības koriģētais sastopamības rādītājs bija 3,12, 4,19 un 0,21 pētāmām personām uz 100 pacientgadiem 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna un placebo lietošanas gadījumā. Piecpadsmit gadījumos no 35 (43%) DKA attīstījās, kad glikozes līmenis bija robežās no 8 līdz 14 mmol/l. Apkopojot vairāk datu un iekļaujot visus 2. un 3. fāzes pētījumos iesaistītos 1. tipa cukura diabēta slimniekus, pēc kopējās iedarbības koriģētais sastopamības rādītājs bija 3,07, 5,29 un 0,76 pētāmās personas uz 100 pacientgadiem, lietojot 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna un placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šķidruma deficīts

Sotagliflozīns izraisa osmotisku diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā tilpuma samazināšanos un ar šķidruma deficītu saistītas nevēlamās blakusparādības. Par tādām nevēlamām blakusparādībām, kuras saistītas ar šķidruma daudzuma samazināšanos (piemēram, hipovolēmiju, pazeminātu asinsspiedienu, pazeminātu sistolisko asinsspiedienu, dehidratāciju, hipotensiju, ortostatisku hipotensiju un sinkopi), ziņots 2,7%, 1,1% un 1,0% attiecīgi ar 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna un placebo ārstēto pacientu. Sotagliflozīns var palielināt hipotensijas risku pacientiem, kuriem ir samazināta šķidruma tilpuma risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Salīdzinot ar placebo (4,7%), sotagliflozīna 200 mg un 400 mg grupā (attiecīgi 15% un 17%) bija palielināta sieviešu dzimumorgānu infekciju (piemēram, vulvovaginālas sēnīšu infekcijas, maksts infekcijas, vulvovaginālas kandidozes un vulvīta) sastopamība. Vairumā gadījumu infekcijas bija vieglas vai vidēji smagas, un ziņojumi par nopietniem gadījumiem nav saņemti. Zāļu lietošanu dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ pārtrauca attiecīgi 1,2%, 1,1% un 0,8% ar 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna un placebo ārstēto pacientu.

Vīriešu dzimumorgānu infekciju (piemēram, balanopostīta, dzimumorgānu sēnīšu infekcijas) sastopamība, lietojot 200 mg sotagliflozīna (3,0%) vai 400 mg sotagliflozīna (6,3%), bija lielāka nekā lietojot placebo (1,1%). Visi traucējumi bija viegli vai vidēji smagi un nopietnu gadījumu nebija. Zāļu lietošanu dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ pārtrauca attiecīgi 0%, 0,4% un 0,4% ar 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna un placebo ārstēto pacientu.

Urīnceļu infekcijas

Kopējais ziņotais urīnceļu infekciju biežums bija 7,1% un 5,5%, lietojot 200 mg un 400 mg sotagliflozīna, salīdzinājumā ar 6,1%, lietojot placebo. Urīnceļu infekciju sastopamība sieviešu dzimuma pētāmām personām bija 12%, 7,0% un 11%, bet vīriešu dzimuma pētāmām personām 2,3%, 4,0% un 1,8%, lietojot attiecīgi 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna un placebo. Visos gadījumos urīnceļu infekcija bija viegla vai vidēji smaga, izņemot vienu smagu gadījumu (vīrieti sotagliflozīna 400 mg grupā). Divi gadījumi (2 cistīta gadījumi) bija nopietni; abi radās vīriešiem sotagliflozīna 400 mg grupā.

Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs/Samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums un ar nierēm saistīti traucējumi

Sotagliflozīns bija saistīts ar vidējā eGFR samazināšanos 4. nedēļā (par -4,0% un -4,3%, lietojot 200 mg un 400 mg sotagliflozīna) salīdzinājumā ar placebo (-1,3%), šī samazināšanās parasti bija atgriezeniska, turpinot zāļu lietošanu. Vidējais kreatinīna līmeņa serumā pieaugums salīdzinājumā ar lietošanas sākumu 4. nedēļā bija 4,0%, 4,3% un 1,4%, lietojot attiecīgi 200 mg sotagliflozīna, 400 mg

sotagliflozīna un placebo. 24. un 52. nedēļā sākotnējais kreatinīna līmenis gan 200 mg, gan 400 mg sotagliflozīna lietošanas gadījumā bija mainījies par 0,02 mg/dl vai mazāk.

Ar nierēm saistīto traucējumu sastopamība bija maza un līdzīga visās grupās (1,5%, 1,5% un 1,3%, lietojot 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna vai placebo).

3. tabula. Kreatinīna līmeņa serumā un eGFR sākotnējās vērtības pārmaiņas divos apvienotos 52 nedēļas ilgos ar placebo kontrolētos pētījumos

		Placebo (N=526)	Sotagliflozīns 200 mg (N=524)	Sotagliflozīns 400 mg (N=525)
Vidējās sākotnējās vērtības	N	526	524	525
	Kreatinīns (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Vidējās izmaiņas 4. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju	N	511	502	505
	Kreatinīns (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Vidējās izmaiņas 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju	N	481	479	477
	Kreatinīns (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju	N	374	392	380
	Kreatinīns (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseliem brīvprātīgajiem lietoja vairākas 800 mg devas vienreiz dienā, un šo devu panesamība bija laba.

Pārdozēšanas gadījumā jāsāk atbalstoša ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim.

Sotagliflozīna izvadišana ar hemodialīzi nav pētīta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, nātrija-glikozes ko-transportproteīna 2 (SGLT2) inhibitori, ATĶ kods: A10BK06

Darbības mehānisms

Sotagliflozīns ir nātrija-glikozes ko-transportproteīna 1 (SGLT1) un SGLT2 divkāršs inhibitors. Lokāla SGLT1, glikozes absorbcijai nozīmīga transportproteīna, inhibīcija zarnās aizkavē un mazina glikozes uzsūkšanos zarnu proksimālajā daļā, kā rezultātā konstatējama vēdera uzpūšanās un

postprandiālās hiperglikēmijas novēlota iestāšanās. SGLT2 ir galvenais transportproteīns, kas nodrošina glikozes reabsorbciju no glomerulārā filtrāta atpakaļ asinsritē. Inhibējot SGLT2, sotagliflozīns mazina filtrētās glikozes reabsorbciju nierēs un pazemina glikozes nieru sliekšni, tādējādi palielinot glikozes ekskreciju ar urīnu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Glikozes izdalīšanās ar urīnu

12 nedēļas ilgā devas noteikšanas pētījumā atbilstoši SGLT2 inhibīcijai 24 h placebo koriģētās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību - glikozes izdalīšanās ar urīnu (*UGE; Urinary Glucose Excretion*) palielinājās par 57,7 gramiem ($p<0,001$) un 70,5 gramiem ($p<0,001$) pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, kuri lietoja attiecīgi 200 mg un 400 mg sotagliflozīna, kas atbilst SGLT2 inhibīcijai.

Glikozes līmeņa pazemināšana pēc ēšanas

12 nedēļas ilgā devas noteikšanas pētījumā atbilstoši SGLT1 inhibīcijai placebo koriģētās pārmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību - glikozes līmenis 2 stundas pēc ēšanas (*PPG; post prandial glucose*), mērot pēc standartizētas jauktas maltītes, pazeminājās par 1,52 mmol/l ($p=0,15$) un 2,73 mmol/l ($p=0,006$) pacientiem, kuri lietoja attiecīgi 200 mg un 400 mg sotagliflozīna, kas atbilst SGLT1 inhibīcijai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Sotagliflozīna efektivitāte un drošums pacientiem ar pašlaik īstenoto insulīnterapiju nepietiekami kompensētu 1. tipa cukura diabētu, vērtēta trīs dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos. *InTandem1* (1. pētījumā) un *InTandem2* (2. pētījumā) sotagliflozīnu lietoja papildus optimizētai insulīnterapijai, bet *InTandem3* (3. pētījumā) sotagliflozīnu lietoja papildus insulīnterapijai pacientiem, kuriem nav sasniegts vēlamais HbA_{1c} līmenis.

1. un 2. pētījums

Uz optimizētas insulīnterapijas fona vienreiz dienā lietotu 200 mg vai 400 mg sotagliflozīna efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju vērtēja divos dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos (1. un 2. pētījumā), kurus īstenoja 1575 pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, kuri izmantoja insulīna sūkni vai veica vairākas injekcijas dienā. Katrs pētījums bija 52 nedēļas ilgs, primāro un galvenos sekundāros mērķa kritērijus vērtējot pēc 24 nedēļām. Insulīna devas pielāgošanu (optimizēšanu) sāka 6 nedēļas pirms randomizācijas, lai sasniegtu šādas vēlamās glikēmijas vērtības: paškontrolētais glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā/pirms ēšanas (*SMBG; self-monitored blood glucose*) 4,4-7,2 mmol/l un SMBG pēc 2 stundām/maksimālais līmenis pēc ēšanas < 10 mmol/l.

Pacientiem pēc tam turpināja lietot optimizētu insulīnterapiju un viņus randomizēja 200 mg sotagliflozīna, 400 mg sotagliflozīna vai insulīna monoterapijai. Pacientiem tika norādīts 1. dienas pirmajai maltītei par 30% samazināt aprēķināto (vai ierasto) maltītes ogļhidrātu patēriņam atbilstošo bolusa insulīna devu. Insulīna devas optimizēšanu turpināja visu pētījuma laiku.

1. pētījumā bija iekļauti kopumā 793 pacienti. Pacientu vidējais vecums bija 46 gadi, 8,1% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Cukura diabēta vidējais ilgums bija 24,4 gadi, 60% pacientu izmantoja insulīna sūkni un 40% veica vairākas injekcijas dienā. Pētījumā 48% bija vīrieši, 92% bija baltās rases pārstāvji un 84% randomizēto pacientu pabeidza pētījumu. Vidējais eGFR bija 87 ml/min/1,73 m², un 5,7% pacientu eGFR bija robežās no 45 līdz 60 ml/min/1,73 m². Vidējais KMI bija 30 kg/m², un 23% pacientu SAS bija ≥ 130 mmHg. Atlases laikā HbA_{1c} bija 8,21%, 8,26% un 8,20%, lietojot insulīnu, insulīnu+200 mg sotagliflozīna un insulīnu+400 mg sotagliflozīna.

2. pētījumā bija iekļauti kopumā 782 pacienti. Pacientu vidējais vecums bija 41 gads, 4,2% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Cukura diabēta vidējais ilgums bija 18 gadi, 26% pacientu izmantoja insulīna sūkni un 74% veica vairākas injekcijas dienā. Pētījumā 52% bija vīrieši, 96,2% bija baltās rases pārstāvji un 87% randomizēto pacientu pabeidza pētījumu. Vidējais eGFR bija 92 ml/min/1,73 m², un 3,3% pacientu eGFR bija robežās no 45 līdz 60 ml/min/1,73 m². Vidējais KMI

bija 28 kg/m² un 32% pacientu SAS bija ≥ 130 mmHg. Atlases laikā HbA1c bija 8,42%, 8,35% un 8,38%, lietojot insulīnu, insulīnu+200 mg sotagliflozīna un insulīnu+400 mg sotagliflozīna.

24. nedēļā ārstēšana ar 200 mg vai 400 mg sotagliflozīna nodrošināja statistiski ticamu HbA1c (p vērtība <0,001) uzlabojumu salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju. Ārstēšana ar sotagliflozīnu izraisīja arī ķermeņa masas un FPG samazināšanos, salīdzinot ar insulīna monoterapiju (skatīt 4. tabulu).

Galvenie rezultāti attiecībā uz insulīna devu, Apmierinātības ar diabēta terapiju anketu un Diabēta distresa skrīninga skalu ir norādīti 4. tabulā.

4. tabula. 24 nedēļas ilga sotagliflozīna pētījuma rezultāti pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, kas netiek atbilstoši kontrolēti ar insulīnu (1. pētījums – 2. pētījums)

	1. pētījums			2. pētījums		
	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Sākotnēji (pēc 6 nedēļu ilgas insulīna devas optimizēšanas), vidēji	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
24. nedēļā, vidēji	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35

	1. pētījums			2. pētījums		
	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, LS vidējā vērtība [95% TI]	N/P	-0,36* [-0,45, -0,27]	-0,41* [-0,50, -0,32]	N/P	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0% 24. nedēļā, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Kermeņa masa (kg)						
Sākotnēji, vidēji	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, LS vidējā vērtība [95% TI]	N/P	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/P	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Bolusa insulīna deva (vienības dienā)						
Sākotnēji, vidēji	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, %, LS vidējā vērtība	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, %, korigētā vidējā vērtība [95% TI]	N/P	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67 * [-19,79, -5,55]	N/P	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
Anketa par apmierinātību ar diabēta ārstēšanu						
Sākotnēji, vidēji	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo, LS vidējās vērtības [95% TI]	N/P	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/P	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Diabēta distresa skrīninga skala						

	1. pētījums			2. pētījums		
	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg
Sākotnēji, vidēji	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Atšķirība salīdzinājumā ar placebo, LS vidējās vērtības [95% TI]	N/P	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/P	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Bazālā insulīna deva (vienības dienā)						
Sākotnēji, vidēji	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, %, LS vidējā vērtība	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, %, LS vidējā vērtība [95% TI]	N/P	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/P	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: visi randomizētie un ārstētie pacienti LS (<i>least squares</i>) vidējās vērtības pēc pētījuma sākuma, LS vidējo vērtību atšķirības, 95% TI un p vērtības katram konkrētam pētījumam noteica, uzskaitot trūkstošos datus *p < 0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

Pēc vecuma, dzimuma, rases, ģeogrāfiskā reģiona, sākotnējā KMI, vecuma diagnozes noteikšanas brīdī, sākotnējā HbA1c līmeņa, eGFR, slimības ilguma un insulīna ievadīšanas metodes veidotajās apakšgrupās HbA1c pazeminājuma atšķirības nekonstatēja.

1. un 2. pētījumā kopā pacientu 24 nedēļu pabeigšanas rādītāji bija 89,5% pacientiem, kuri lietoja tikai insulīnu, un 91,4% un 90,7% pacientiem, kuri saņēma attiecīgi 200 mg un 400 mg sotagliflozīna. 52 nedēļu pabeigšanas rādītāji bija attiecīgi 84,2%, 86,6% un 85,3%.

Efektivitāte 52 nedēļu laikā

Pēc 24 nedēļām HbA1c pazeminājums bija -0,36% un -0,38%, un pēc 52 nedēļām tas bija -0,23% un -0,32%, lietojot attiecīgi 200 mg un 400 mg sotagliflozīna. Tādu pacientu īpatsvars, kuriem A1C ir < 7,0%, pēc 24 nedēļām bija 19,0%, lietojot placebo, 35,1%, lietojot 200 mg sotagliflozīna, un 40,4%, lietojot 400 mg sotagliflozīna, bet pēc 52 nedēļām tas bija 18,3%, 28,6% un 31,6% pēc attiecīgi placebo, 200 mg un 400 mg sotagliflozīna lietošanas.

Pēc 52 nedēļām ķermeņa masas, vidējās bolusa insulīna dienas devas un FPG samazinājums bija noturīgs, salīdzinot ar insulīna monoterapiju.

CGM apakšpētījums: 2 stundu PPG un laika diapazons

278 pētāmās personas no 1. un 2. pētījuma piedalījās dubultmaskētā nepārtrauktas glikozes uzraudzības (CGM; *continuous glucose monitoring*) apakšpētījumā (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. CGM apakšpētījuma rezultāti 24. nedēļā (apvienoti dati, 1. un 2. pētījums)

Rādītājs	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg
N	93	89	96
Procentuālais laika daudzums diapazonā 3,9-10,0 mmol/l			
Sākotnēji (pēc 6 nedēļu ilgas insulīna devas optimizēšanas), LS vidējā vērtība	52,30	52,19	50,66
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	-1,26	4,09	10,45
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, LS vidējā vērtība, % (p vērtība)	N/P	5,35 (0,026)*	11,71 ($<0,001$) [†]
2 stundu postprandiālais glikozes līmenis pēc standartizētas jauktas maltītes, mmol/l			
Sākotnēji (pēc 6 nedēļu ilgas insulīna devas optimizēšanas), vidēji	12,76	11,75	11,64
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	-0,44	-2,37	-2,71
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, LS vidējā vērtība (p vērtība)	N/P	-1,93 (0,004)	-2,27 ($<0,001$)
* 5,35% vairāk laika konkrētajā diapazonā, atbilst 1,3 stundām			
† 11,71% vairāk laika konkrētajā diapazonā, atbilst 2,8 stundām			

3. pētījums

InTandem 3 (3. pētījums) bija 24 nedēļu ilgs pētījums, kuru veica uz esošas insulīnterapijas fona pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu un HbA_{1c} atlases laikā no $\geq 7,0\%$ līdz $\leq 11,0\%$, lai novērtētu vienreiz dienā lietotu 400 mg sotagliflozīna efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju.

Pacienti norādīja, ka 1. dienas pirmajai maltītei aprēķinātā (vai parastā) maltītes laikā ievadāmā ogļhidrātu daudzumam atbilstošā bolusa insulīna deva jāsamazina par 30%.

Pacientu vidējais vecums bija 43 gadi, 7,2% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki. Cukura diabēta vidējais ilgums bija 20 gadi, 39% pacientu izmantoja insulīna sūkni un 61% lietoja insulīnterapiju bez sūkņa. Pētījumā 50% bija vīrieši, 88% bija baltās rases pārstāvji un 87% randomizēto pacientu pabeidza pētījumu.

Vidējais eGFR bija 92 ml/min/1,73 m², un 5% pacientu eGFR bija robežās no 45 līdz 60 ml/min/1,73 m². Vidējais KMI bija 28 kg/m², un 29% pacientu SAS bija ≥ 130 mmHg.

24. nedēļā, lietojot 400 mg sotagliflozīna pirms dienas pirmās maltītes, statistiski ticami vairāk pacientu sasniedza kopējā ieguvuma primāro mērķa kritēriju (tādu pacientu īpatsvars, kam HbA_{1c} 24. nedēļā ir $<7,0\%$, un kopš randomizācijas līdz 24. nedēļai nav bijusi smagas hipoglikēmijas epizode un nav bijusi DKA epizode), salīdzinot ar insulīna monoterapiju (28,6% salīdzinājumā ar 15,2%) (p vērtība $<0,001$), un statistiski ticamu HbA_{1c} vidējās vērtības samazinājumu (p vērtība $<0,001$). Lietojot sotagliflozīnu, salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju samazinājās arī ķermeņa masa un bolusa insulīna deva (skatīt 6. tabulu). Lietojot sotagliflozīnu, salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju samazinājās arī ķermeņa masa un pazeminājās sistoliskais asinsspiediens (pacientiem, kuriem sākotnējais SAS bija ≥ 130 mmHg) (skatīt 6. tabulu). Galvenie rezultāti attiecībā uz insulīna devu ir norādīti 6. tabulā.

6. tabula. 24 nedēļas ilga ar placebo kontrolēta pētījuma par sotagliflozīna pievienošanu insulīnterapijai efektivitātes rezultāti pacientiem, kuriem nav sasniegta vēlamā HbA1c vērtība (3. pētījums)

Rādītājs	Insulīns	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Sākotnēji, vidējā vērtība	8,21	8,26
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	-0,33	-0,79
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, LS vidējā vērtība [95% TI]	N/P	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% 24. nedēļā, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Kermeņa masa (kg)		
Sākotnēji, vidēji	81,55	82,40
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	0,77	-2,21
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, LS vidējā vērtība [95% TI]	N/P	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Bolusa insulīns		
Sākotnēji, vidēji, vienības	28,72	27,34
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, %, LS vidējā vērtība	6,62	-5,71
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, %, LS vidējā vērtība	N/P	-12,32†
Bazālais insulīns		
Sākotnēji, vidēji, vienības/dienā	29,63	29,54
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, %, LS vidējā vērtība	6,76	-3,11
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, %, LS vidējā vērtība	N/P	-9,88†
Sistoliskais asinsspiediens pacientiem, kuriem sākotnējais SAS ir ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Sākotnēji, vidēji, mmHg	139,9	140,5
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, LS vidējā vērtība	-5,7	-9,2
Atšķirība, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, koriģēta vidējā vērtība [95% TI]	N/P	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
* Sistolisko asinsspiedienu novērtēja 16. nedēļā		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hipoglikēmija

Smagas hipoglikēmijas sastopamība un dokumentētas hipoglikēmijas (kopumā un naktī) rādītāji 52 nedēļu pētījumos, lietojot sotagliflozīnu, bija mazāki, nekā lietojot tikai insulīnu, kā norādīts 7. tabulā.

7. tabula. Smagas hipoglikēmijas sastopamība un dokumentētu (kopumā un naktī) hipoglikēmijas gadījumu rādītāji divu 52 nedēļas ilgu ar placebo kontrolētu klīnisko pētījumu apvienotajos datos

	Insulīns (N=526)	Insulīns + sotagliflozīns 200 mg (N=524)	Insulīns + sotagliflozīns 400 mg (N=525)
Smagas hipoglikēmijas sastopamība (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Smagas hipoglikēmijas riska samazinājums, salīdzinot ar insulīna monoterapiju (%)	-	24 ^a	41 ^b
Dokumentētas hipoglikēmijas rādītājs [†] (notikumi pacientgadā) pie sliekšņa ≤3,1 vai ≤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
Dokumentētas hipoglikēmijas riska samazinājums, salīdzinot ar insulīna monoterapiju, pie sliekšņa ≤3,1 mmol/l (%)		21 ^c	18 ^c
Dokumentētas nakts [‡] hipoglikēmijas rādītājs [†] (notikumi pacientgadā) pie sliekšņa ≤3,1 vai ≤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
[*] Definēts kā notikums, kas atbilst hipoglikēmijai, kad pacientam atlabšanai nepieciešama cita cilvēka palīdzība, pacients ir zaudējis samaņu vai piedzīvojis krampjus (neatkarīgi no tā, vai zems glikozes līmenis ir bioķīmiski dokumentēts). Visiem norādītajiem smagas hipoglikēmijas gadījumiem tika veikta pozitīva korekcija. [†] Definēta kā dokumentēta SMBG vai laboratoriski noteikta glikozes līmeņa asinīs vērtība 3,1 vai 3,9 mmol/l vai zemāka. [‡] definēts kā notikums starp plkst. 00:00 un 05:59. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01			

3. pētījumā pēc 24 nedēļām smagas hipoglikēmijas sastopamība bija 2,4% un 3,0%, lietojot attiecīgi placebo un 400 mg sotagliflozīna, un hipoglikēmijas gadījumu biežuma samazinājums pēc 24 nedēļām (glikozes līmenis asinīs ≤3,1 mmol/l), lietojot 400 mg sotagliflozīna, bija 22% (p<0,01), salīdzinot ar insulīna monoterapiju.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Trīs 3. fāzes randomizētos klīniskos pētījumos pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu pacientus, kuriem eGFR bija < 45 ml/min/1,73 m², izslēdza no pētījuma, 79 pacientiem, kuri lietoja sotagliflozīnu, eGFR bija < 60 ml/min/1,73 m² un 841 pacientam eGFR bija ≥ 60 līdz ≤ 90 ml/min/1,73 m². HbA1c samazinājums, kas novērots pacientiem ar eGFR no ≥60 līdz <90 ml/min/1,73 m², bija līdzīgs kā HbA1c samazinājums pacientiem ar eGFR ≥90 ml/min/1,73 m². Pacientiem ar eGFR <60 ml/min/1,73 m² novēroja skaitlisku HbA1c samazinājumu. Lietojot sotagliflozīnu salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju pētāmām personām ar eGFR no 45 līdz 60 ml/min/1,73 m² nekonstatēja vispārējas drošuma atšķirības.

Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā

Iepriekš definētā 1. un 2. pētījuma apvienotā analizē sotagliflozīna lietošana papildus insulīnam izraisīja LS vidējās vērtības pārmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu - 24. nedēļā FPG

pazeminājās par -0,56 mmol/l, lietojot 200 mg sotagliflozīna, un par -0,87 mmol/l, lietojot 400 mg sotagliflozīna, salīdzinājumā ar insulīna monoterapiju (0,32 mmol/l).

3. pētījumā, lietojot 400 mg sotagliflozīna, pēc 24 nedēļām konstatēja nozīmīgu FPG pazeminājumu par 0,79 mmol/l ($p < 0,001$), salīdzinot ar insulīna monoterapiju.

Asinsspiediens

Iepriekš definētā 1. un 2. pētījuma apvienotā analizē sotagliflozīna pievienošana insulīnam 12. nedēļā izraisīja SAS pazemināšanos (-0,6 mmHg, lietojot placebo, -2,6 mmHg, lietojot 200 mg sotagliflozīna, un -4,1 mmHg, lietojot 400 mg sotagliflozīna). Apvienotā SAS izmaiņu analīze pacientiem ar sākotnējo SAS ≥ 130 mmHg liecināja par izteiktāku SAS pazeminājumu 12. nedēļā (-5,4 mmHg, lietojot placebo, -9,0 mmHg, lietojot 200 mg sotagliflozīna, un -10,7 mmHg, lietojot 400 mg sotagliflozīna).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Zynquista vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās 1. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Sotagliflozīna farmakokinētika (FK) ir raksturota veselām pētāmām personām un cukura diabēta slimniekiem. Klīniski nozīmīgas atšķirības starp abām populācijām nav konstatētas.

Uzsūkšanās

T_{max} mediāna bija robežās no 1,25 līdz 3 stundām, lietojot vienreizēju 400 - 2000 mg devu. Pēc vairāku devu (400 mg un 800 mg) lietošanas T_{max} mediāna bija robežās no 2,5 līdz 4 stundām. Aprēķināts, ka zāļu daļa, kas uzsūcas pēc [^{14}C]-sotagliflozīna vienreizējas lietošanas ir vismaz 71%, pamatojoties uz urīnā konstatēto radioaktīvās devas procentuālo daudzumu un izkārnījumos konstatētajiem sotagliflozīna metabolītiem.

Lietojojot sotagliflozīna tabletes kopā ar kalorijām bagātām brokastīm, sotagliflozīna kopējā iedarbība plazmā, nosakot pēc C_{max} un AUC_{0-inf} bija attiecīgi aptuveni 2,5 un 1,5 reizes lielāka nekā pēc lietošanas tukšā dūšā.

Izkliede

Gan sotagliflozīnam, gan tā nozīmīgākajam cilvēka organismā konstatētajam metabolītam 3-O-glikuronīdam (M19) *in vitro* konstatēja izteiktu saistīšanos ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (nesaistītā frakcija aptuveni 2%), kas nebija atkarīga no sotagliflozīna un M19 koncentrācijas. Klīniskajos pētījumos konstatēta izteikta saistīšanās ar olbaltumvielām, un to neietekmēja nieru vai aknu darbības pavājināšanās.

Sotagliflozīna šķīstamais izklijes tilpums pēc vienreizējas [^{14}C]-sotagliflozīna 400 mg devas iekšķīgas lietošanas bija ļoti liels - vidēji 9392 l.

Biotransformācija

Veselām pētāmām personām pēc [^{14}C]-sotagliflozīna 400 mg vienreizējas devas lietošanas konstatēja, ka sotagliflozīns tiek plaši metabolizēts, galvenokārt par M19, kas veidoja 94% no plazmā konstatētās radioaktivitātes.

Sotagliflozīna metabolisma galvenais ceļš cilvēkiem ir uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltransferāžu, galvenokārt UGT1A9 un mazākā mērā UGT1A1 un UGT2B7 īstenota glikuroniācija, kā arī CYP3A4 īstenota oksidācija.

Inkubējot sotagliflozīnu ar UGT1A9, galvenais konstatētais konjugāts bija M19. Sotagliflozīna acilglikuronīdi nav konstatēti.

In vitro pētījumos sotagliflozīns neinhibēja CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4 un neinducēja CYP 1A2, 2B6 vai 3A4.

Sotagliflozīnam un M19 nepiemīt nozīmīga spēja inhibēt OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 un OATP1B3.

M19 ir CYP3A4 induktors un inhibitors un CYP2D6 inhibitors.

In vitro pierādīts, ka sotagliflozīns inhibē P-gp un krūts vēža rezistences proteīnu (*BCRP*; *breast cancer resistance protein*). M19 *in vitro* konstatēja inhibējošu ietekmi uz OATP1B1/B3 un MRP2.

Eliminācija/ekskrēcija

Pēc vienreizējas [¹⁴C]-sotagliflozīna 400 mg devas lietošanas konstatēja, ka 57% un 37% radioaktivitātes izdalās attiecīgi urīnā un izkārnījumos. Šie rezultāti liecina, ka ar zālēm saistītā materiāla galvenais eliminācijas ceļš ir caur nierēm.

Galvenais urīnā konstatētais metabolīts bija M19, kas atbilst vidēji 33% lietotās radioaktīvās vielas devas. Neizmainīts [¹⁴C]-sotagliflozīns bija galvenā radioaktīvā viela, kas konstatēta izkārnījumu ekstraktos, veidojot vidēji 23% no kopējās lietotās radioaktīvās vielas devas. Veseliem brīvprātīgajiem sotagliflozīna vidējais šķietamais kopējais organisma klīrenss (CL/F) bija robežās no 261 līdz 374 l/h. CL/F, kas aprēķināts, izmantojot populācijas FK datus, kas galvenokārt vērtēti pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, bija 239 l/h. Vidējais terminālais T_{1/2} sotagliflozīnam bija no 21 līdz 35 stundām, bet M19 - no 19 līdz 26 stundām.

Linearitāte/nelinearitāte

Terapeitisko devu diapazonā no 200 mg līdz 400 mg vienreiz dienā sotagliflozīna FK bija proporcionāla devai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Sotagliflozīna kopējo iedarbību vērtēja īpaši šim nolūkam paredzētā pētījumā pētāmām personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CL_{cr}] no 60 līdz 90 ml/min) un vidēji smagiem ([CL_{cr}] no 30 līdz 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem un ar normālu nieru darbību. Pētāmām personām ar nieru darbības traucējumiem sotagliflozīna kopējā iedarbība pēc vienreizējas 400 mg devas lietošanas vieglu traucējumu gadījumā bija aptuveni 1,7 reizes lielāka un vidēji smagu traucējumu gadījumā līdz 2,7 reizēm lielāka nekā pētāmām personām ar normālu nieru darbību.

Sotagliflozīna šķietamais klīrenss mazinās līdz ar nieru darbības pavājināšanos. Izmantojot populācijas FK modeli, kurā ietverti dati par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un veselām pētāmām personām, pētāmām personām ar hronisku nieru slimību (HNS) 2. stadijā (eGFR no ≥ 60 līdz < 90 ml/min/1,73 m²) un HNS 3.a stadijā (eGFR no ≥ 45 līdz < 60 ml/min/1,73 m²) aprēķināts, ka sotagliflozīna kopējā iedarbība bija 1,5 reizes lielāka nekā pētāmām personām ar normālu nieru darbību. Pētāmām personām ar HNS 3.b stadijā (eGFR no ≥ 30 līdz < 45 ml/min/1,73 m²) un HNS 4. stadijā (eGFR no ≥ 15 līdz < 30 ml/min/1,73 m²) sotagliflozīna kopējā iedarbība bija 1,95 un 2,25 reizes lielāka nekā pētāmām personām ar normālu nieru darbību.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā indivīdiem ar pavājinātu aknu darbību pētāmām personām ar viegliem (A pakāpei pēc *Child Pugh* klasifikācijas atbilstošiem) aknu darbības traucējumiem sotagliflozīna AUC nepalielinājās, bet pētāmām personām ar vidēji smagiem (B pakāpei pēc *Child Pugh* klasifikācijas atbilstošiem) un smagiem (C pakāpei pēc *Child Pugh* klasifikācijas atbilstošiem) aknu darbības traucējumiem palielinājās attiecīgi ~3 un ~6 reizes.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz sotagliflozīna farmakokinētiku.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, konstatēja, ka sotagliflozīna kopējā iedarbība mazinās līdz ar ķermeņa masas pieaugumu. Līdz ar to pacientiem ar mazu ķermeņa masu var būt nedaudz palielināta kopējā iedarbība, un pacientiem ar lielu ķermeņa masu var būt nedaudz samazināta kopējā iedarbība. Taču kopējās iedarbības atšķirības neuzskatīja par klīniski nozīmīgām un tādēļ, ņemot vērā ķermeņa masu, deva nav jāpielāgo.

Dzimums un rase

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, dzimums un rase neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz sotagliflozīna FK.

Pediatriskie pacienti

Dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Žurku kancerogenitātes pētījumā, lietojot 75 mg/kg dienā, aptuveni 14 reizes lielāku devu par maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (lielāko vērtēto devu), tēviņiem novēroja statistiski ticamu vairogdziedzera folikulāro šūnu karcinomas sastopamības pieaugumu. Atkārtotu devu pētījumā, kurā vērtēja iespējamo mehānismu, kas izraisa vairogdziedzera karcinomas sastopamības palielināšanos, kas novērota kancerogenitātes pētījumā žurkām, secināja, ka pieaugums ir saistīts ar sotagliflozīna izraisītu tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmeņa paaugstināšanos. Žurkām TSH uzskatīja par primāro kancerogēnu, bet sotagliflozīnu par sekundāro kancerogēnu. Šīs pārmaiņas neuzskatīja par nozīmīgām cilvēkiem, jo TSH nav kancerogēna viela cilvēkam.

Sotagliflozīns nebija ne mutagēns, ne klastogēns.

Fertilitātes pētījumā žurkām sotagliflozīns neietekmēja reproduktīvo veikspēju, fertilitāti un embrija/augļa dzīvotspēju.

Toksikoloģijas pētījumā juvenilām žurkām pārmaiņas nierēs novēroja, kad sotagliflozīnu lietoja nieru attīstības periodā, kas atbilst vēlīnam cilvēka grūtniecības otram un trešam trimestrim. Kopējā iedarbība bija aptuveni 5 reizes (tēviņiem) un 11 reizes (mātītēm) lielāka nekā klīniskā kopējā iedarbība, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (*MRHD*; *Maximum Recommended Human Dose*), un tā izraisīja atgriezenisku nieru kanāliņu paplašināšanos.

Embrija/augļa attīstības pētījumos žurkām un trušiēm sotagliflozīnu iekšķīgi lietoja devās līdz 350 mg/kg žurkām un 200 mg/kg trušiēm. Žurkām veiktā pētījumā embriju bojāeju, ietekmi uz augļa augšanu līdztekus kardiovaskulārām un skeleta anomālijām novēroja tad, ja kopējā iedarbība 158 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, kāda konstatēta, lietojot 400 mg dienā. Nevēlamā ietekme uz embrija/augļa attīstību, lietojot 350 mg/kg dienā, nebija saistīta ar toksisku ietekmi uz mātīti (ķermeņa masas zudums/samazināts ķermeņa masas pieaugums un samazināts barības patēriņš 6.-8. gestācijas dienā (GD)). Kopējā iedarbība žurkām pie līmeņa bez novērotas ietekmes bija 40 reizes lielāka nekā kopējā iedarbība, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu. Lietojot devas līdz 200 mg/kg dienā trušiēm, kas kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot *MRHD*, pārsniedza līdz 9 reizēm, toksisku ietekmi uz attīstību nenovēroja.

Pre-/postnatālās attīstības pētījumā žurkām nenovēroja ar sotagliflozīnu saistītu nevēlamu ietekmi uz grūsnām un laktējošām mātītēm un pēcnācēju attīstību.

Pētījumā, kurā vērtēja sotagliflozīna iespējamo ietekmi uz juvenilu žurku attīstību, lietojot iekšķīgi devas, kas attiecīgi aptuveni 18 un 31 reizi pārsniedz maksimālo cilvēka ieteicamo devu (400 mg dienā) tēviņiem un mātītēm, ar sotagliflozīnu saistītu toksisku ietekmi nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts
Talks

Apvalks

Poli(vinilspirts)
Makrogols
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

Apdrukāšanas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/alumīnija necaurspīdīgi blisteri.
Iepakojumi pa 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojums pa 200 apvalkotām tabletēm (2 iepakojumi pa 100 apvalkotām tabletēm).
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin

Vācijā

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes:

EU/1/19/1363/001 10 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/002 20 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/003 30 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/004 60 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/005 90 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/006 100 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/007 180 apvalkotās tabletes

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) apvalkotās tabletes (vairāku kastīšu iepakojums)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019 26 Aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms laist tirgū Zynquista (sotagliflozīnu), kas paredzēts kā papildlīdzeklis insulīnterapijai glikēmijas kontroles uzlabošanai pieaugušajiem ar 1. tipa cukura diabētu un ķermeņa masas indeksu (KMI) ≥ 27 kg/m², kuriem, neraugoties uz optimālu insulīnterapiju, nav izdevies sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli, reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) katrā dalībvalstī ar nacionālo kompetento iestādi jāaskāpina sotagliflozīna izglītojošo materiālu saturs un formāts, tai skaitā informācija par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un visiem citiem programmas aspektiem.

Izglītojošo materiālu mērķis ir sniegt norādījumus par diabētiskās ketoacidozes (DKA) riska pārvaldību pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots sotagliflozīns, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt, izsniegt vai lietot šīs zāles, būtu

pieejami šādi materiāli:

- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem, tai skaitā zāļu parakstītājam domāts kontrolsaraksts;
- rokasgrāmata pacientam/aprūpētajam;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

Veselības aprūpes speciālistiem domātajā rokasgrāmatā līdztekus zāļu parakstītāja kontrolsarakstam jābūt iekļautiem šādiem svarīgiem vēstījumiem:

- ar sotagliflozīnu nevar aizstāt insulīnu (un tas nemaina jutību pret insulīnu);
- lietojot sotagliflozīnu, palielinās DKA risks;
- sotagliflozīna lietošanas laikā glikozes līmenis atbilstoši neatspoguļos vajadzību pēc insulīna, un DKA ar sotagliflozīnu ārstētiem pacientiem var rasties pat tad, ja glikozes līmenis asinīs ir zemāks par 14 mmol/l (250 mg/dl), tādēļ glikozes līmeņa uzraudzība jāpapildina ar ketonvielu līmeņa uzraudzību;
- pacientiem ar ieglikēmisku DKA papildus DKA standartterapijai var būt jālieto glikoze, un DKA rašanās gadījumā sotagliflozīna lietošana jāpārtrauc;
- norādījumi ārstam, kā novērtēt, vai pacientam var parakstīt sotagliflozīnu, piemēram, pacientu atlases kritēriji, kas ietver insulīnterapijas norādījumu ievērošanu un insulīna slietā vērtības, bēta hidroksibutirāta (BHB) līmenis < 0,6 mmol/l vai ketonvielu līmenis urīnā < 1+, KMI ≥ 27 kg/m², DKA riska faktoru neesamība;
- norādījumi ārstam, kā novērtēt, vai pacients ir sagatavots un spējīgs pats kontrolēt ketonvielu līmeni pirms terapijas un tās laikā;
- ieteikumu kopsavilkums pacientiem, īpaši par ketonvielu līmeņa noteikšanu asinīs un rīcību "slikto dienu" gadījumā;
- sūkņa lietotājiem: sotagliflozīnu drīkst parakstīt vienīgi pacientiem, kuri ir pieredzējuši sūkņa lietotāji, kuri pārzina biežāk izmantotās traucējumu novēršanas stratēģijas, ja sūkņa darbības traucējumu dēļ rodas insulīna pievades pārtraukums;
- jāizglīto pacients un jānovērtē viņa spēja uzraudzīt ketonvielu līmeni, nosakot sākotnējo ketonvielu līmeni 1-2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas un jāpārliedzinās, ka
 - pacients ir izglītots/apmācīts, kā noteikt ketonvielu līmeni un interpretēt testa rezultātus/atbilstoši rīkoties.
 - vēlas/spēj noteikt ketonvielu līmeni atbilstoši norādījumiem;
 - ir atbilstoši informēts par rīcību "slikto dienu" gadījumā;
- jāpārliedzinās, ka pirms sotagliflozīna lietošanas uzsākšanas pacients saņem optimālu insulīnterapiju;
- sotagliflozīna lietošana uz laiku jāpārtrauc pirms ķirurģiskām procedūrām vai tad, ja pacients tiek hospitalizēts smagas akūtas slimības ārstēšanai;
- ja pēc sotagliflozīna pievienošanas būtiski samazinās nepieciešamība pēc insulīna, jāapsver sotagliflozīna lietošanas pārtraukšana, lai izvairītos no augsta DKA riska.

Pacientam/aprūpētajam domātajā rokasgrāmatā jābūt iekļautiem šādiem svarīgiem vēstījumiem:

- ar sotagliflozīnu nevar aizstāt insulīnu;
- DKA ar sotagliflozīnu ārstētiem pacientiem var rasties pat tad, ja glikozes līmenis asinīs ir zemāks par 14 mmol/l (250 mg/dl), t.i., ieglikēmiskas DKA koncepcijas skaidrojums;
- DKA pazīmes/simptomi - ja DKA netiek atbilstoši ārstēta, tā var būt smaga un izraisīt nāvi;
- kā noteikt ketonvielu līmeni, kā interpretēt rezultātus un kā rīkoties hiperketonēmijas/DKA gadījumā (nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja BHB ir > 0,6 mmol/l un ir simptomi, vai arī BHB ir > 1,5 mmol/l un ir simptomi vai to nav);
- insulīna devu ārstēšanas laikā drīkst samazināt vienīgi tad, ja tas nepieciešams hipoglikēmijas novēršanai, un deva jāsamazina uzmanīgi, lai izvairītos no ketozes un DKA;
- sotagliflozīna lietošanas laikā nedrīkst sākt uzņemtā kaloriju vai ogļhidrātu daudzuma samazināšanu.

Pacienta brīdinājuma kartītē ir jābūt iekļautiem šādiem galveniem vēstījumiem:

- pacienta brīdinājuma kartīte jāparāda katram veselības aprūpes speciālistam, ar kuru pacients konsultējas;
 - DKA ar sotagliflozīnu ārstētiem pacientiem var rasties pat tad, ja glikozes līmenis asinīs ir zemāks par 14 mmol/l (250 mg/dl);
 - DKA pazīmes/simptomi;
 - pacientiem, kuriem ir ieglikēmiska DKA, tās ārstēšanai jāsaņem glikoze, insulīns un šķidrumi, sotagliflozīna lietošana jāpārtrauc;
 - sotagliflozīna lietošana uz laiku jāpārtrauc pirms ķirurģiskām procedūrām vai tad, ja pacients tiek hospitalizēts smagas akūtas slimības ārstēšanai;
 - sotagliflozīnu parakstījušā ārsta kontaktinformācija un pacienta vārds, uzvārds.
-
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai aprēķinātu DKA sastopamību ar sotagliflozīnu ārstētiem 1. tipa cukura diabēta slimniekiem un novērtētu Eiropā ieviesto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, RAĪ jāveic grupu novērojuma pētījums, izmantojot Eiropas valstīs, kurās sotagliflozīns tiks apstiprināts 1. tipa cukura diabēta ārstēšanai, pieejamos datu avotus, un jāiesniedz šā pētījuma rezultāti.	31/12/2024

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJĀ KASTĪTE ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes
sotagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg sotagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes

20 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

100 apvalkotās tabletes

180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Vācijā

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zynquista

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Vairāku kastīšu iepakojuma ARĒJĀ KASTĪTE (ar *Blue Box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes
sotagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg sotagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete
Vairāku kastīšu iepakojums: 200 (2 iepakojumi pa 100) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Vācijā

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1363/008 200 apvalkotās tabletes (2 iepakojumi pa 100)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zynquista

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**IEKŠĒJĀ KASTĪTE bez Blue Box****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes
sotagliflozinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg sotagliflozīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

100 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Vācijā

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 iepakojumi pa 100 apvalkotām tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zynquista

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynquista 200 mg tabletes
sotagliflozinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Guidehouse Germany GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pacienta brīdinājuma kartīte

Pacienta brīdinājuma kartīte

Šajā kartītē ir ietverta nozīmīga drošuma informācija par diabētisko ketoacidozi (DKA).

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. [Jāpielāgo katrā konkrētā valstī (jānorāda tālruņa numurs...)]

Informācija pacientam

Lūdzu, vienmēr nēsājiet šo kartīti līdzi un parādiet to ikvienam veselības aprūpes speciālistam (VAS), ar kuru konsultējaties, lai informētu viņu, ka pašlaik lietojat ZYNQUISTA.

Sīkāku informāciju, kuru pārrunāt ar ārstu par Zynquista lietošanu un DKA risku, lūdzu, skat. pacienta/aprūpētāja rokasgrāmatā. Visu informāciju un norādījumus par lietošanu izlasiet Zynquista lietošanas instrukcijā.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Šis pacients lieto ZYNQUISTA 1. tipa cukura diabēta (1.TCD) ārstēšanai. Šīs zāles paredzētas kā papildlīdzeklis insulīnterapijai glikēmijas kontroles uzlabošanai pieaugušajiem ar 1.TCD un $\text{KMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$, kuriem, neraugoties uz optimālu insulīnterapiju, nav izdevies sasniegt atbilstošu glikēmijas kontroli.

- ZYNQUISTA palielina DKA risku. DKA ar Zynquista ārstētajiem pacientiem var rasties pat tad, ja glikozes līmenis asinīs ir zemāks par 14 mmol/l (250 mg/dl). Šī netipiskā DKA izpausme var aizkavēt diagnostiku un ārstēšanu.
- Pacientiem, kuri lieto ZYNQUISTA, glikoze nav uzticams DKA marķieris, un tās noteikšana jāpapildina ar ketonvielu līmeņa uzraudzību.
- DKA pazīmes un simptomi:
 - slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā;
 - anoreksija;
 - pārmērīgas slāpes;
 - neparasts nogurums vai miegainība;
 - apgrūtināta elpošana;
 - apjukums.
- Nekavējoties pārtrauciet Zynquista lietošanu, ja pacienta BHB līmenis ir $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (1+ ketonvielu urīnā) un pacientam ir simptomi vai ja BHB līmenis ir $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (2+ ketonvielu urīnā) ar simptomiem vai bez tiem.
- Pacientiem ar eīglikēmisku DKA tās ārstēšanai jāsaņem glikoze, insulīns un šķidrumi, sotagliflozīna lietošana jāpārtrauc.
- ZYNQUISTA lietošana uz laiku jāpārtrauc pirms ķirurģiskām procedūrām vai hospitalizācijas nopietnas akūtas saslimšanas dēļ.

Pacienta vārds, uzvārds:-----

ZYNQUISTA pirmās parakstīšanas datums:-----

Centra nosaukums:-----

Ārstējošā VAS vārds, uzvārds:-----

Ārstējošā VAS kontakttālrunis:-----

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes sotagliflozinum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Zynquista un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zynquista lietošanas
3. Kā lietot Zynquista
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zynquista
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zynquista un kādam nolūkam to lieto

Zynquista satur aktīvo vielu sotagliflozīnu - zāles, kas pazemina glikozes (cukura) līmeni asinīs. Sotagliflozīns darbojas, palēninot un samazinot glikozes uzsūkšanos no uztura un palielinot ar urīnu izdalīto glikozes daudzumu. Kopā šie pasākumi palīdz pazemināt paaugstināto glikozes līmeni asinīs, kas konstatējams pacientiem ar cukura diabētu.

Zynquista lieto papildus insulīnam pieaugušajiem ar 1. tipa cukura diabētu un ķermeņa masas indeksu (KMI) 27 vai lielāku. KMI ir Jūsu ķermeņa masas attiecība pret Jūsu auguma garumu. 1. tipa cukura diabēts ir slimība, kuras gadījumā Jūsu organisma imūnsistēma iznīcina aizkuņģa dziedzera insulīnu sintezējošās šūnas, un organisms sintezē maz insulīna vai nesintezē to nemaz. Insulīns ir hormons, kas parasti kontrolē cukura līmeni asinīs.

Ir svarīgi turpināt ievērot diētu, būt fiziski aktīvam un lietot insulīnu atbilstoši ārsta, farmaceita vai medmāsu norādījumiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Zynquista lietošanas

Nelietojiet Zynquista šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret sotagliflozīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Diabētiskā ketoacidoze (DKA) ir potenciāli dzīvībai bīstama problēma, kas var rasties cukura diabēta gadījumā, jo varpaaugstināties ketonvielu līmenis urīnā vai asinīs (konstatē analīzēs). Ja Jums rodas šie simptomi, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu.

Ilgstošas badošanās, pārmērīga alkohola patēriņa, narkotiku lietošanas, dehidratācijas, pēkšņas insulīna devas samazināšanas vai palielinātas nepieciešamības pēc insulīna gadījumā plašas operācijas,

nopietnas slimības vai infekcijas laikā var palielināties diabētiskās ketoacidozes risks. Skatīt arī 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai iepakojumā ir pacienta brīdinājuma kartīte, kurā ir iekļauta nozīmīga informācija par drošumu, kas Jums nepieciešama pirms ārstēšanas ar Zynquista un tās laikā. Ārsts Jūs aicinās uz īpašām izglītojošām pārrunām, lai apspriestu DKA risku, informētu, kā atpazīt DKA riska faktorus, pazīmes vai simptomus, kā un kad kontrolēt ketonvielu līmeni un kā rīkoties, kad ketonvielu līmenis ir paaugstināts.

Pirms Zynquista lietošanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir turpmāk minētie simptomi, kas var liecināt par nopietnu stāvokli, diabētisko ketoacidozi (**skatīt arī 4. punktu**):
 - slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā;
 - pārmērīgas slāpes;
 - pastāvīgs nogurums;
 - augsts ketonvielu līmenis urīna analīzēs vai augsts bēta hidroksibutirāta (BHB) līmenis asins analīzēs;
 - apgrūtināta elpošana/strauja, dziļa elpošana;
 - augļu smarža elpā;
 - apgrūtināta koncentrēšanās vai apjukums;
 - strauja ķermeņa masas samazināšanās;
- ja Jums ir akūta slimība vai tiek veikta operācija;
- ja Jums nav pieejami ketonvielu līmeņa noteikšanai nepieciešamie materiāli vai nav iespējams nekavējoties sazināties ar ārstu, ja ketonvielu līmenis asinīs vai urīnā ir paaugstināts;
- ja Jūs lietojat mazu insulīna devu;
- ja Jūs ievērojat diētu ar samazinātu kaloriju saturu, ierobežojat ogļhidrātu uzņemšanu vai lietojat ketogēnu uzturu;
- ja Jums nesen vai vairākkārt ir bijusi diabētiska ketoacidoze (piemēram, 1 epizode pēdējo 3 mēnešu laikā vai vairāk nekā 1 epizode pēdējo 6 mēnešu laikā);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru vai urīnceļu infekcija. Ārsts Jums var lūgt pārtraukt Zynquista lietošanu, līdz esat atveseļojies;
- ja Jums anamnēzē ir hroniskas vai recidivējošas dzimumorgānu rauga sēnīšu infekcijas (piena sēnīte);
- ja Jums var būt organisma atūdeņošanās risks (piemēram, ja Jūs lietojat zāles, kas pastiprina urīna veidošanos [diurētiskos līdzekļus] vai pazemina asinsspiedienu, vai ja esat vecāks par 65 gadiem). Jautājiet, kā novērst organisma atūdeņošanos;
- ja Jums rodas dzimumorgānu vai apvidus starp dzimumorgāniem un anālo atveri sāpes, jutīgums, apsārtums vai pietūkums vienlaikus ar drudzi vai vispārēji sliktu pašsajūtu. Šie simptomi var liecināt par reti, bet nopietnu vai pat dzīvībai bīstamu infekciju, kuru sauc par starpenes nekrotizējošu fascītu jeb Furnjē gangrēnu, kas iznīcina zemādas audus. Furnjē gangrēna ir jāārstē nekavējoties.

Pēdu kopšana

Visiem cukura diabēta slimniekiem ir svarīgi regulāri pārbaudīt pēdas un ievērot visus citus ārsta vai medmāsas sniegtos ieteikumus par pēdu kopšanu.

Glikozes līmenis urīnā

Ņemot vērā Zynquista darbības mehānismu, šo zāļu lietošanas laikā Jums urīnā tiks konstatēts cukurs.

Bērni un pusaudži

Zynquista nav ieteicams bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas šajā vecuma grupā nav pētīts.

Citas zāles un Zynquista

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- digoksīns vai digitoksīns (zāles, kuras lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai). Jums var būt jāpārbauda digoksīna vai digitoksīna līmenis asinīs, ja Jūs lietojat šīs zāles kopā ar Zynquista;
- fenitoīns vai fenobarbitāls (pretepilepsijas līdzekļi, kurus lieto krampju lēkmju kontrolei);
- ritonavīrs (zāles, kuras lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotika, kuru lieto tuberkulozes un dažu citu infekciju ārstēšanai).

Tā kā sotagliflozīnu lieto kopā ar insulīnu, ārstēšanas laikā var rasties hipoglikēmija. Ārsts Jums var samazināt insulīna devu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Konsultējieties ar ārstu par to, kāds ir labākais veids, kā kontrolēt cukura līmeni asinīs grūtniecības laikā. Zynquista nedrīkst lietot pēdējo sešu grūtniecības mēnešu laikā.

Ja vēlaties barot bērnu ar krūti vai ja barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zynquista nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Taču Zynquista lieto kopā ar insulīnu, kas var izraisīt cukura līmeņa asinīs pārmērīgu pazemināšanos (hipoglikēmiju), kas rada tādus simptomus kā trīce, svīšana un redzes pārmaiņas, un tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus un neapkalpoiet mehānismus, ja Jums cukura diabēta ārstēšanas laikā ir reibonis.

3. Kā lietot Zynquista

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaitdību gadījumā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Cik daudz jālieto

Zynquista ieteicamā deva ir viena 200 mg tablete vienreiz dienā pirms dienas pirmās maltītes. Jūsu ārsts izlems, vai palielināt Jūsu devu līdz 400 mg vienreiz dienā.

Ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu. Nemainiet devu, izņemot gadījumus, kad to darīt norādījis ārsts.

Šo zāļu lietošana

- Zynquista jālieto iekšķīgi vienreiz dienā.
- Tablete jālieto pirms dienas pirmās maltītes.
- Ievērojiet ārsta norādījumus par insulīna devu Zynquista lietošanas laikā.

Ārsts Jums parakstīs Zynquista kopā ar insulīnu cukura līmeņa asinīs pazemināšanai. Ievērojiet ārsta norādījumus par šo citu zāļu lietošanu, lai sasniegtu pēc iespējas labāku ietekmi uz veselību.

Ja esat lietojis vairāk Zynquista nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Zynquista tablešu nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Zynquista

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz Jūs atceraties par izlaisto devu.

Nelietojiet divkārt Zynquista devu, lai kompensētu aizmirsto devu.

Jā pārtrauc lietot Zynquista

Nepārtrauciet Zynquista lietošanu, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu. Pārtraucot Zynquista lietošanu, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām:

diabētiska ketoacidoze (DKA), sastopama bieži (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Diabētiskās ketoacidozes pazīmes un simptomi (skatīt arī 2. punktu, sadaļu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"):

- slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- pastāvīgs nogurums;
- augsts ketonvielu līmenis urīna analīzēs vai augsts bēta hidroksibutīrāta (BHB) līmenis asins analīzēs;
- apgrūtināta elpošana/strauja, dziļa elpošana;
- augļu smarža elpā;
- apgrūtināta koncentrēšanās vai apjukums;
- straujš ķermeņa masas zudums.

Ārstēšanas laikā ar Zynquista ir palielināts DKA risks, un tā var rasties pie zema, normāla vai augsta glikozes līmeņa asinīs. Pirmās divas nedēļas pēc Zynquista lietošanas sākšanas regulāri pārbaudiet ketonvielu līmeni. Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem vai Jūs esat situācijā, kas Jums var palielināt DKA risku, Jums jāpārbauda ketonvielu līmenis asinīs vai urīnā. Ja Jūs lietojat insulīna sūkni, uzraugiet ketonvielu līmeni 3-4 stundas pēc sūkņa materiālu maiņas.

Iespējamās DKA gadījumā vai tad, ja Jums ir paaugstināts ketonvielu līmenis, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Ārsts var nolemt uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Zynquista.

Ārsts Jūs var aicināt uz īpašām izglītojošām pārrunām, lai to laikā apspriestu, kā rīkoties paaugstināta ketonvielu līmeņa gadījumā, lai novērstu DKA (skatīt 2. punktu).

Pārliecinieties, vai Jums vienmēr līdzī ir ārsta izsniegtā un arī zāļu iepakojumam pievienotā pacienta brīdinājuma kartīte. Parādiet to visiem ārstiem, medmāsām vai farmaceitiem, kad Jums nepieciešama kāda ārstēšana. Pacienta brīdinājumu kartīti Jūs varat arī iegūt, skenējot QR kodu vai apmeklējot šo tīmekļa vietni:

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- rauga sēnīšu infekcija (piena sēnīte) makstī (pazīmes var būt kairinājums, nieze, neparasti izdalījumi vai smaka).

Bieži (var skart vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- caureja,
- paaugstināts ketonvielu līmenis asinīs,
- dzimumlocekļa rauga sēnīšu infekcija (piena sēnīte) (pazīmes var būt kairinājums, nieze, neparasti izdalījumi vai smaka),
- lielāks izdalītā urīna daudzums nekā parasti vai nepieciešamība urinēt biežāk,
- urīnceļu infekcija, kuras pazīmes ir dedzināšanas sajūta urinācijas laikā, duļķains urīns, sāpes iegurnī vai muguras vidusdaļā (ja ir inficētas nieres),

- dehidratācija (pārmērīgs ūdens zudums no organisma, simptomi ir sausa mute, reibonis, neskaidra sajūta galvā vai vājums, īpaši pieceloties kājās, ģībonis),
- vēdera uzpūšanās,
- asins analīzēs var būt konstatējams paaugstināts slikta holesterīna (ZBLH – taukvielu veida asinīs) līmenis,
- asins analīzēs var būt konstatējams palielināts sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits (hematokrīts) asinīs,
- asins analīzēs var būt konstatējams nieru darbību raksturojošo rādītāju (piemēram, kreatinīna) līmeņa pieaugums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zynquista

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zynquista satur

- Aktīvā viela ir sotagliflozīns.

Katra tablete satur 200 mg sotagliflozīna.

- Citas sastāvdaļas ir:
 - tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze (E460i), kroscarmelozes nātrija sāls, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, talks;
 - apvalks: poli(vinilspirts), makrogols, titāna dioksīds (E 171), talks, indigo karmīna alumīnija laka (E132);
 - apdrukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols.

Zynquista ārējais izskats un iepakojums

Zynquista 200 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir ovālas, zilas, ar melnas tintes uzdruku "2456" vienā pusē (tabletes garums: 14,2 mm, tabletes plātums: 8,7 mm).

Zynquista ir pieejams PVH/PHTFE/alumīnija necaurspīdīgos blisteros.

Iepakojumā pa 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 apvalkotām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumā pa 200 apvalkotām tabletēm (2 iepakojumi pa 100 apvalkotām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Vācijā

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas