

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynquista 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg sotagliflozyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Owalna, niebieska tabletka powlekana z czarnym nadrukiem „2456” po jednej stronie (długość tabletki: 14,2 mm, szerokość tabletki: 8,7 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zynquista jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie insulinoterapii w celu poprawy wyrównania glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, ze wskaźnikiem masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, u których nie udało się uzyskać odpowiedniego wyrównania glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Zynquista powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu cukrzycy typu 1.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 200 mg sotagliflozyny raz na dobę przed pierwszym posiłkiem w trakcie dnia. Po co najmniej trzech miesiącach, jeśli będzie konieczne dodatkowe wyrównanie glikemii, u pacjentów tolerujących sotagliflozynę w dawce 200 mg dawkę tę można zwiększyć do 400 mg raz na dobę.

Przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną w dawce 200 mg i przed zwiększeniem jej dawki do 400 mg:

- należy ocenić czynniki ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA, diabetic ketoacidosis) i oznaczone stężenie ciał ketonowych powinno być w granicach normy; w przypadku zwiększonego stężenia ciał ketonowych (stężenia beta-hydroksymaślanu we krwi (ang. BHB, blood beta-hydroxybutyrate) ponad 0,6 mmol/l lub obecności ciał ketonowych w moczu, w ilości oznaczonej pojedynczym plusem (+)), nie należy rozpoczynać leczenia sotagliflozyną, ani zwiększać dawki do 400 mg do czasu doprowadzenia wyników oznaczeń ciał ketonowych do normy (patrz punkty 4.4),

- zaleca się, aby u pacjentów wykonać kilka początkowych oznaczeń ciał ketonowych we krwi lub w moczu jeden do dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną, a ponadto pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z tego, w jaki sposób ich przyzwyczajenia i nawyki wpływają na stężenie ciał ketonowych,
- pacjenci muszą być w stanie prowadzić samokontrolę codziennych aspektów ich choroby, co obejmuje samodzielne monitorowanie stężenia glukozy i ciał ketonowych,
- podczas specjalnej konsultacji, pacjentów należy poinformować o ryzyku rozwoju DKA, jak rozpoznawać czynniki ryzyka DKA, objawy podmiotowe lub przedmiotowe, jak i kiedy monitorować stężenie ciał ketonowych i jakie podjąć działania w przypadku podwyższonego stężenia ciał ketonowych (patrz punkt 4.4),
- u pacjentów z hipowolemią zaleca się uzupełnienie płynów przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną (patrz punkt 4.4).

Sotagliflozynę należy podawać wyłącznie w uzupełnieniu leczenia insuliną. Aby nie dopuścić do hipoglikemii po podaniu pierwszej dawki sotagliflozyny, można rozważyć zmniejszenie o 20% pierwszej dawki insuliny doposiłkowej podawanej we wstrzyknięciu (bolus). Kolejne dawki (bolus) należy korygować indywidualnie, w zależności od wyników oznaczeń glikemii. Podczas rozpoczynania leczenia sotagliflozyną nie zaleca się zmniejszania dawki insuliny bazalnej. W późniejszym okresie dawki insuliny bazalnej należy korygować w zależności od wyników oznaczeń glikemii. W razie potrzeby dawkę insuliny należy korygować ostrożnie, aby uniknąć ketozy i DKA.

Monitorowanie poziomu ciał ketonowych w trakcie leczenia

Przez jeden do dwóch tygodni na początku leczenia sotagliflozyną należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych. Po rozpoczęciu leczenia częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych (we krwi lub w moczu) należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i/lub czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinformować o tym, jakie działania należy podjąć w przypadku podwyższonego stężenia ciał ketonowych. Zalecane postępowanie przedstawiono w Tabeli 1. Bardziej preferowany jest pomiar stężenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu.

Tabela 1: Postępowanie w przypadku podwyższonego poziomu ciał ketonowych

Stadium kliniczne	Ciała ketonowe we krwi (beta-hydroksymasłan)	Ciała ketonowe w moczu	Postępowanie
Ketonemia lub ketonuria	0,6-1,5 mmol/l	Śladowe lub małe ilości +	Pacjent może wymagać przyjmowania szybko działającej insuliny i picia wody. Dodatkowe węglowodany należy przyjmować w przypadku, gdy stężenie glukozy jest normalne lub niskie. Stężenie ciał ketonowych należy zmierzyć ponownie po dwóch godzinach. Należy często sprawdzać stężenie glukozy, aby uniknąć hiperglikemii lub hipoglikemii. Pacjent powinien niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza i przerwać stosowanie sotagliflozyny, jeśli stężenia utrzymują się i występują objawy.

Zagrażająca DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Średnie ilości ++	Pacjent powinien niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza i przerwać stosowanie sotagliflozyny. Pacjent może wymagać przyjmowania szybko działającej insuliny i picia wody. Dodatkowe węglowodany należy przyjmować w przypadku, gdy stężenie glukozy jest normalne lub niskie. Stężenie ciał ketonowych należy zmierzyć ponownie po dwóch godzinach. Należy często sprawdzać stężenie glukozy, aby uniknąć hiperglikemii lub hipoglikemii.
Prawdopodobna DKA	> 3,0 mmol/l	Duże do bardzo duże ilości +++ / ++++	Pacjent powinien niezwłocznie zgłosić się na oddział ratunkowy i przerwać stosowanie sotagliflozyny. Pacjent może wymagać przyjmowania szybko działającej insuliny i picia wody. Dodatkowe węglowodany należy przyjmować w przypadku, gdy stężenie glukozy jest normalne lub niskie.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki lek należy przyjąć możliwie jak najszybciej, gdy tylko pacjent sobie przypomni o pominiętej dawce. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w tym samym dniu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawki w związku z wiekiem pacjenta.

U pacjentów w wieku 65 i więcej lat należy wziąć pod uwagę wydolność nerek i zwiększone ryzyko hipowolemii (patrz punkty 4.4 i 4.8). Ze względu na ograniczone doświadczenia terapeutyczne u pacjentów w wieku 75 i więcej lat nie zaleca się rozpoczynania u nich leczenia sotagliflozyną.

Zaburzenia czynności nerek

Przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną zaleca się ocenę wydolności nerek, a następnie okresowo (patrz punkt 4.4).

Rozpoczęcie stosowania sotagliflozyny nie jest zalecane, gdy eGFR wynosi mniej niż 60 ml/min/1,73 m² i powinno zostać przerwane, gdy eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m² (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Nie należy stosować sotagliflozyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end stage renal disease) lub u pacjentów dializowanych, ponieważ nie badano jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Nie zaleca się stosowania sotagliflozyny u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania sotagliflozyny u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Sotagliflozynę należy przyjmować raz na dobę, przed pierwszym posiłkiem w trakcie dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju DKA. W badaniach klinicznych (połączone dane z dwóch badań trwających 52 tygodnie, kontrolowanych placebo) nad sotagliflozyną częstość występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) była większa w grupie leczonej sotagliflozyną niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać ocenie pod kątem ryzyka rozwoju DKA. Nie należy rozpoczynać leczenia sotagliflozyną, gdy pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju DKA, np.:

- u pacjentów z niskim zapotrzebowaniem na insulinę,
- u pacjentów nieotrzymujących optymalnej dawki insuliny, lub którzy niedawno mieli problemy z przestrzeganiem zaleceń dotyczących jej dawkowania lub wielokrotnie popełniali błędy w dawkowaniu insuliny i którzy prawdopodobnie nie będą utrzymywać jej prawidłowego dawkowania,
- u pacjentów z niedawno przebytą lub nawracającą DKA w wywiadzie (np. 1 epizod w okresie ostatnich 3 miesięcy lub więcej niż 1 epizod w okresie ostatnich 6 miesięcy),
- u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby lub zabiegu chirurgicznego,
- u pacjentów ze zwiększonym stężeniem ciał ketonowych (ze stężeniem beta-hydroksymaślanu we krwi większym niż 0,6 mmol/l lub obecnością ciał ketonowych w moczu, w ilości oznaczonej pojedynczym plusem (+)). W przypadku zwiększonego stężenia ciał ketonowych (ze stężeniem beta-hydroksymaślanu we krwi większym niż 0,6 mmol/l), nie należy rozpoczynać leczenia sotagliflozyną, dopóki stężenie ciał ketonowych nie będzie w normie (patrz punkt 4.2),
- u pacjentów, którzy nie są w stanie lub nie chcą systematycznie kontrolować u siebie stężenia ciał ketonowych,

- u pacjentów, którzy nalegają na utrzymywanie ograniczenia wartości energetycznej diety, spożywania węglowodanów lub diety ketogenicznej, lub którzy przewlekłe stosują zbyt małe dawki insuliny (np. w celu utrzymania stanu lipolizy),
- u pacjentów nadużywających alkohol lub zażywających narkotyki.

U pacjentów używających insulinowej pompy infuzyjnej zwiększa się ryzyko rozwoju DKA i powinni oni być zaznajomieni z użytkowaniem pompy, z metodami rozwiązywania najczęstszych problemów w przypadku wystąpienia przerw w podawaniu insuliny przez pompę (zagadnienia związane z miejscem wkłucia, niedrożnymi cewnikami, pustym zasobnikiem etc.) oraz z doraźnym stosowaniem uzupełniających wstrzyknięć insuliny za pomocą wstrzykiwacza lub strzykawki w razie awarii pompy. Pacjenci powinni rozważyć monitorowanie stężenia ciał ketonowych trzy do czterech godzin po zmianie osprzętu pompy. Pacjenci używający pompy powinni także sprawdzać stężenie ciał ketonowych w przypadku wszelkich podejrzeń przerwy w podawaniu insuliny, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Wstrzyknięcia insuliny należy przeprowadzać w ciągu 2 godzin od wystąpienia niewyjaśnionego, wysokiego stężenia glukozy we krwi, a leczenie sotagliflozyną należy przerwać. Jeśli stężenie ciał ketonowych jest wysokie, należy postępować zgodnie z instrukcjami podanymi w Tabeli 1 powyżej (patrz punkt 4.2).

Sotagliflozynę należy podawać tylko pacjentom, którzy:

- mają możliwość zbadania stężenia ciał ketonowych oraz natychmiastowy dostęp do lekarza w sytuacji, gdy stężenie ciał ketonowych we krwi lub w moczu jest podwyższone,
- są w stanie monitorować stężenie ciał ketonowych i wiedzą, w jakich sytuacjach taką kontrolę przeprowadzać.

Podczas rozmowy z pacjentem, przed pierwszym przepisaniem sotagliflozyny należy przedstawić Kartę dla Pacjenta/Opiekuna oraz Kartę ostrzegawczą dla pacjenta, dostępne również za pośrednictwem kodu QR lub strony internetowej. Karta ostrzegawcza dla pacjenta jest też dołączona do produktu wraz z opakowaniem.

Pacjent powinien zostać poinformowany o tym:

- jak rozpoznawać czynniki ryzyka, które mogą predysponować do ketozy i DKA (w tym w szczególności, ale nie jedynie, niedawno przeżyta lub nawracająca DKA, pominięcie lub zmniejszenie dawki insuliny, zmniejszone spożycie kalorii lub ciężkie odwodnienie, intensywny wysiłek fizyczny, współistniejące choroby, zabieg chirurgiczny, nadużywanie alkoholu oraz – u pacjentów używających pompy insulinowej – przerwa w infuzji insuliny),
- jak rozpoznawać objawy podmiotowe lub przedmiotowe DKA, z zaznaczeniem, że DKA może wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi wynosi poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl),
- kiedy przerwać leczenie sotagliflozyną (patrz punkt 4.2),
- jakie podjąć działania w razie podejrzenia ketozy/DKA.

Zaleca się, aby u pacjentów wykonać kilka początkowych oznaczeń ciał ketonowych we krwi lub w moczu jeden do dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną, a ponadto pacjenci powinni zdawać sobie sprawę z tego, w jaki sposób ich przyzwyczajenia i nawyki wpływają na wzrost stężenia ciał ketonowych i jak postępować w takim przypadku.

Ograniczanie ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej

Należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej w przypadku wystąpienia takich nieswoistych objawów, jak nudności, wymioty, jadłowstręt, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, splątanie, nietypowe zmęczenie lub senność. Działania niepożądane występujące w trakcie stosowania sotagliflozyny mogą być podobne do objawów DKA. Gdy u pacjenta wystąpią tego typu objawy, należy natychmiast oznaczyć stężenie ciał ketonowych w moczu lub krwi, niezależnie od wartości glikemii. Objawy DKA w trakcie stosowania sotagliflozyny mogą być nietypowe – pacjenci mogą nie mieć wartości glikemii tak wysokich, jak należałoby się spodziewać. Ten nietypowy obraz kliniczny DKA (tj. prawidłowe lub tylko nieznacznie zwiększone wartości glikemii) może opóźnić postawienie rozpoznania i podjęcie leczenia.

W trakcie leczenia sotagliflozyną

- pacjent powinien kontynuować stosowanie optymalnych dawek insuliny,
- w razie konieczności, aby zapobiec hipoglikemii, należy ostrożnie zmniejszyć dawkę insuliny, aby uniknąć ketozy i DKA (patrz punkt 4.2),
- należy rozważyć odstawienie sotagliflozyny w razie nieuzyskania prawidłowego stężenia insuliny w trakcie leczenia.

Leczenie sotagliflozyną należy przerwać w przypadku pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby.

Monitorowanie stężenia ciał ketonowych w trakcie leczenia

Przez jeden do dwóch tygodni na początku leczenia sotagliflozyną należy regularnie kontrolować stężenie ciał ketonowych, a następnie częstość wykonywania oznaczeń ciał ketonowych należy zindywidualizować, w zależności od trybu życia pacjenta i (lub) czynników ryzyka. U wszystkich pacjentów zaleca się wykonywanie oznaczeń ciał ketonowych po zmianach codziennych zwyczajów, w tym po zmniejszeniu spożycia węglowodanów, w trakcie współistniejącej choroby, redukcji całkowitych dawek dobowych insuliny, po wysiłku fizycznym i przeżyciu stresu. Wykonywanie tych oznaczeń zaleca się w razie obecności objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na DKA lub euglikemiczną DKA. Bardziej preferowany jest pomiar stężenia ciał ketonowych we krwi niż w moczu.

Pacjentów należy poinformować o tym, jakie działania należy podjąć w przypadku podwyższonego stężenia ciał ketonowych. Zalecane postępowanie przedstawiono w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Postępowanie w przypadku cukrzycowej kwasicy ketonowej

W razie podejrzenia lub rozpoznania cukrzycowej kwasicy ketonowej należy natychmiast przerwać leczenie sotagliflozyną.

Podczas stosowania sotagliflozyny DKA może się rozwijać w warunkach niskiego, prawidłowego lub zwiększonego stężenia glukozy we krwi. DKA należy leczyć zgodnie z zaleceniami. Poza nawodnieniem pacjenta i dodatkowym podaniem szybko działającej insuliny, może też być konieczne uzupełniające podanie węglowodanów, w zależności od stężenia glukozy (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Nie zaleca się wznowiania stosowania sotagliflozyny, chyba że zostanie zidentyfikowana i zlikwidowana przyczyna cukrzycowej kwasicy ketonowej (np. awaria pompy, współistniejąca ostra choroba, nadmierne zmniejszenie dawki insuliny).

Zaburzenia czynności nerek

Po rozpoczęciu leczenia sotagliflozyną mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie eGFR; patrz punkt 4.8). Pacjenci z hipowolemią mogą być bardziej wrażliwi na te zmiany.

Nie zaleca się rozpoczynania stosowania sotagliflozyny u pacjentów, u których $eGFR < 60$ ml/min oraz należy przerwać stosowanie sotagliflozyny, gdy eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Nie należy stosować sotagliflozyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) lub u pacjentów dializowanych, ponieważ nie badano jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaleca się monitorowanie czynności nerek według następujących zasad:

- przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną, a następnie okresowo, co najmniej raz w roku (patrz punkt 4.2),

- przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które mogą redukować czynność nerek, a następnie okresowo,
- częstsze monitorowanie czynności nerek, co najmniej 2 do 4 razy w roku, jest zalecane u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m².

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia z badań klinicznych dotyczące pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Nie zaleca się stosowania sotagliflozyny u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ stwierdza się u nich zwiększoną ekspozycję na sotagliflozynę (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Niedociśnienie tętnicze/hipowolemia

Jak wynika z mechanizmu działania inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), polegającego na zwiększeniu wydalania glukozy z moczem, sotagliflozyna indukuje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i obniżenia ciśnienia tętniczego (patrz punkty 4.8 i 5.1). Sotagliflozyna może spowodować zmniejszenie wewnątrznaczyniowej objętości płynów (patrz punkt 4.8). Objawy niedociśnienia mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia sotagliflozyną, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, osób w podeszłym wieku, pacjentów z niskim skurczowym ciśnieniem tętniczym i stosujących leki moczopędne. Przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną należy ocenić utratę płynów z organizmu i w razie potrzeby należy skorygować wolemię. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia tętniczego.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów (np. choroba przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne monitorowanie wolemii (np. badania przedmiotowe, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym oznaczanie hematokrytu) i elektrolitów u pacjentów otrzymujących sotagliflozynę. Należy rozważyć przerwanie leczenia sotagliflozyną do czasu uzupełnienia utraty płynów.

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Ze względu na mechanizm działania – zahamowanie SGLT2 ze zwiększeniem wydalania glukozy z moczem – sotagliflozyna zwiększa ryzyko zakażeń grzybiczych narządów płciowych, co opisywano w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami grzybiczymi narządów płciowych w wywiadzie istnieje większe prawdopodobieństwo rozwinięcia się tego typu zakażeń. Pacjentów należy poddać obserwacji i zastosować u nich odpowiednie leczenie.

Zakażenia układu moczowego

Należy rozważyć przerwanie stosowania sotagliflozyny podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek i urosepsy.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku może istnieć zwiększone ryzyko hipowolemii (patrz punkt 4.2).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

Podczas będących w toku długoterminowych badań klinicznych oceniających inny inhibitor SGLT2 zaobserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (przede wszystkim palucha). Nie wiadomo, czy jest to działanie typowe dla całej grupy leków. Tak jak u wszystkich pacjentów z cukrzycą, ważne jest udzielanie pacjentom porad w sprawie regularnej, profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (gangrena Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego również jako gangrena Fourniera) zarówno u kobiet jak i mężczyzn przyjmujących inne inhibitory SGLT2. Są to rzadkie, ale poważne i potencjalnie zagrażające życiu przypadki, które wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Należy poinformować pacjentów, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia kombinacji objawów takich jak ból, tkliwość, rumień lub obrzęk w okolicy narządów płciowych lub krocza, z gorączką lub złym samopoczuciem. Należy pamiętać, że zarówno zakażenia dróg moczowych oraz narządów płciowych jak i ropień okołoodbytniczy mogą poprzedzać wystąpienie martwiczego zapalenia. W przypadku podejrzenia gangreny Fourniera należy przerwać stosowanie sotagliflozyny i wdrożyć natychmiastowe leczenie (w tym antybiotykoterapię i chirurgiczne oczyszczenie).

Badania laboratoryjne moczu

Ze względu na mechanizm działania, u pacjentów stosujących sotagliflozynę stwierdza się obecność glukozy w moczu.

Wpływ na oznaczenia stężeń substancji psychoaktywnych/badania laboratoryjne

Wpływ na oznaczenia stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się prowadzenia kontroli wyrównania glikemii na podstawie oznaczenia 1,5-AG, ponieważ są niewiarygodne u pacjentów stosujących produkty lecznicze hamujące SGLT2. Należy stosować alternatywne metody kontroli wyrównania glikemii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na sotagliflozynę

Równoczesne podawanie ryfampicyny, induktora różnych enzymów metabolizujących z grupy UGT i CYP, wg schematu wielodawkowego, z pojedynczą dawką 400 mg sotagliflozyny prowadziło do zmniejszenia AUC_{0-inf} (o 60%) i C_{max} (o 40%) sotagliflozyny. Zmniejszenie ekspozycji na sotagliflozynę może prowadzić do zmniejszenia jej skuteczności. W razie konieczności podania induktora enzymatycznego (np. ryfampicyny, fenytoiny, fenobarbitalu, rytonawiru) w skojarzeniu z sotagliflozyną należy rozważyć częste kontrole glikemii.

Badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że metformina, metoprolol, midazolam, rozuwastatyna i doustne środki antykoncepcyjne nie wykazywały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sotagliflozyny.

Wpływ sotagliflozyny na inne produkty lecznicze

W przypadku równoczesnego podawania digoksyny z sotagliflozyną w dawce 400 mg dochodzi do zwiększenia AUC_{0-inf} i C_{max} digoksyny (o odpowiednio 27% i 52%), z powodu zahamowania przez sotagliflozynę P-gp. Pacjenci leczeni sotagliflozyną, którzy równocześnie przyjmują digoksynę, powinni być odpowiednio monitorowani.

Wykazano zwiększenie całkowitej ekspozycji na rozuwastatynę i wartości jej C_{max} odpowiednio 1,2 i 1,4 razy, gdy podawano ją w skojarzeniu z sotagliflozyną, czego nie uznano jednak za istotne klinicznie. Jednak mechanizm ograniczonego zwiększenia ekspozycji nie został w pełni wyjaśniony, ponieważ sotagliflozyna i M19 (3-O-glucuronian sotagliflizyny) wywierają działanie hamujące BCRP *in vitro*, a M19 dodatkowo hamuje OATP1B3 i OAT3. Rozuwastatyna jest znanym substratem OATP, BCRP i OAT3. Nie można wykluczyć wchodzenia sotagliflozyny w interakcje z innymi wrażliwymi substratami OAT3, OATP i (lub) BCRP (np. z feksofenadyną, paklitakselem, bozentanem, metotreksatem, furosemidem, benzylopenicyliną), co może prowadzić do znacznie większego zwiększenia

ekspozycji niż obserwowany w przypadku rozuwastatyny. Należy ocenić, czy konieczne jest dodatkowe monitorowanie bezpieczeństwa podczas stosowania tych substratów.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można wykluczyć ograniczonej indukcji izoenzymów CYP2C9, CYP2B6 i CYP1A2. W przypadku stosowania substratów tych enzymów o wąskim indeksie terapeutycznym należy obserwować, czy u pacjenta nie zmniejsza się skuteczność leczenia.

Badania interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że sotagliflozyna nie wykazywała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę metforminy, metoprololu, midazolamu, rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych.

Insulina

Insulina może zwiększać ryzyko hipoglikemii. Może być wymagana mniejsza dawka insuliny, gdy stosuje się ją w skojarzeniu z sotagliflozyną, aby ograniczyć ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania sotagliflozyny u kobiet ciężarnych. W badaniach na zwierzętach wykazano, że sotagliflozyna przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ leku na płodność i ciążę (patrz punkt 5.3). Obserwowano odwracalne zmiany w nerkach związane z farmakologicznym działaniem leku w badaniu na szczurach w okresie poporodowym, odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi (patrz punkt 5.3). Z tego względu nie zaleca się stosowania sotagliflozyny w trakcie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Jako działanie zapobiegawcze, w razie wykrycia ciąży należy przerwać leczenie sotagliflozyną.

Karmienie piersią

Brak jest danych na temat przenikania sotagliflozyny do mleka kobiecego. Dostępne dane toksykologiczne z badań prowadzonych na zwierzętach wykazały przenikanie sotagliflozyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt. Sotagliflozyny nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu sotagliflozyny na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ leku na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sotagliflozyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy ostrzec o ryzyku hipoglikemii, ponieważ sotagliflozyna jest stosowana w skojarzeniu z insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia grzybicze narządów płciowych, cukrzycowa kwasica ketonowa i biegunki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały stwierdzone podczas dwóch 52-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych opisanych powyżej. Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według ich częstości i zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC). Częstość zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia grzybicze żeńskich narządów płciowych ^{a, †}	zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych ^{a, b, †} zakażenia układu moczowego ^{a, †}	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		cukrzycowa kwasica ketonowa ^{a, †}	
Zaburzenia naczyń		hipowolemia ^{a, c, †}	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wzdęcie z oddawaniem wiatrów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nadmierne oddawanie moczu ^d , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie filtracji kłębuszkowej [†]	
Badania diagnostyczne		zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zwiększenie stężenia lipidów w surowicy ^e , zwiększenie hematokrytu ^f	

* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje podano w poniższych podpunktach.

^a Grupa zdarzeń niepożądanych, obejmująca m.in. zakażenie grzybicze pochwy i sromu, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, kandydozę pochwy i sromu, zakażenie narządów płciowych, kandydozę narządów płciowych, zakażenie grzybicze narządów płciowych, zapalenie pochwy i sromu, zakażenie grzybicze układu moczowo-płciowego.

^b Grupa zdarzeń niepożądanych, obejmująca m.in. zapalenie żołądka i jelit, zakażenia grzybicze narządów płciowych, zapalenie drożdżakowe żołądka, zapalenie najądrza.

^c Grupa zdarzeń niepożądanych, obejmująca m.in. odwodnienie, hipowolemię, ortostatyczne zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie, omdlenie i stan przedomdleniowy zgłaszane w sytuacji hipowolemii.

^d Grupa zdarzeń niepożądanych, obejmująca m.in. zwiększenie diurezy, polidypsję, nagłe parcie na mocz, nykturię, częstomocz i wielomocz.

^e Średnimi procentowymi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych po stosowaniu sotagliflozyny w dawkach 200 mg i 400 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio, były: HDL-C 3,3% i 4,2% wobec 0,5%; LDL-C 5,0% i 6,1% wobec 3,3%; triglicerydy 5,7% i 5,4% wobec 2,7%.

^f Odsetek pacjentów spełniających kryterium wartości hematokrytu $> 50\%$ był większy w grupach otrzymujących sotagliflozynę w dawkach 200 mg i 400 mg (6,7% i 8,2%) w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej placebo (2,7%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających sotagliflozynę, pacjentom zalecano oznaczanie ciał ketonowych w moczu lub we krwi w razie wystąpienia objawów budzących podejrzenie DKA i zwrócenie się o poradę/pomoc medyczną, gdy wynik samodzielnego oznaczenia ciał ketonowych we krwi był $> 0,6$ mmol/l. W analizie połączonych danych z trwających 52 tygodnie badań stwierdzono zwiększenie częstości występowania DKA po zastosowaniu sotagliflozyny, w sposób zależny od dawki (o 2,9% i 3,8% w grupach otrzymujących sotagliflozynę w dawkach odpowiednio 200 mg i 400 mg), w porównaniu z placebo (zwiększenie o 0,2%). Skorygowany o ekspozycję wskaźnik częstości jej występowania wynosił 3,12, 4,19 i 0,21 pacjenta na 100 osobolat odpowiednio w przypadku sotagliflozyny w dawce 200 mg, sotagliflozyny w dawce 400 mg i placebo. W piętnastu z 35 przypadków (43%) DKA wystąpiła podczas wartości glikemii w zakresie normy od 8 do 14 mmol/l. W szerszej grupie pacjentów, w tym u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1 w badaniach fazy 2 i 3, wskaźnik częstości jej występowania wynosił odpowiednio 3,07, 5,29 i 0,76 pacjenta na 100 osobolat w przypadku sotagliflozyny w dawce 200 mg, sotagliflozyny w dawce 400 mg i placebo (patrz punkt 4.4).

Hipowolemia

Sotagliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia wewnątrznaczyniowej objętości płynów i do działań niepożądanych związanych z hipowolemią. Działania niepożądane związane z hipowolemią (tj. hipowolemia, obniżenie ciśnienia tętniczego, obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego, odwodnienie, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne i omdlenie) obserwowano u 2,7%, 1,1% i 1,0% pacjentów leczonych sotagliflozyną w dawce 200 mg, sotagliflozyną w dawce 400 mg i placebo. Sotagliflozyna może powodować zwiększenie ryzyka niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka hipowolemii (patrz punkt 4.4).

Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Częstość występowania zakażeń żeńskich narządów płciowych (np. zakażenia grzybiczego pochwy i sromu, zakażenia pochwy, kandydozy pochwy i sromu oraz zapalenia sromu) była większa w grupach otrzymujących sotagliflozynę w dawce 200 mg i w dawce 400 mg (odpowiednio 15% i 17%) w porównaniu z placebo (4,7%). Większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie zgłoszono żadnego ciężkiego przypadku. Do przerwania badania z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych doszło u 1,2%, 1,1% i 0,8% pacjentów leczonych odpowiednio sotagliflozyną w dawce 200 mg, sotagliflozyną w dawce 400 mg i placebo.

Częstość występowania zakażeń męskich narządów płciowych (np. zapalenia żołądki i napletka, zakażenia grzybicze narządów płciowych) była większa w grupach otrzymujących sotagliflozynę w dawce 200 mg (3,0%) i sotagliflozynę w dawce 400 mg (6,3%) w porównaniu z placebo (1,1%). Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie wystąpiły żadne ciężkie przypadki. Do przerwania badania z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych doszło u 0%, 0,4% i 0,4% pacjentów leczonych odpowiednio sotagliflozyną w dawce 200 mg, sotagliflozyną w dawce 400 mg i placebo.

Zakażenia układu moczowego

Ogólna częstość występowania zgłoszonych zakażeń układu moczowego wynosiła 7,1% w przypadku sotagliflozyny w dawce 200 mg i 5,5% w przypadku sotagliflozyny w dawce 400 mg, w porównaniu z 6,1% w grupie placebo. Opisano, że ich częstość występowania wśród kobiet uczestniczących w badaniach wynosiła 12%, 7,0% i 11%, natomiast wśród mężczyzn wskaźniki te wynosiły 2,3%, 4,0% i 1,8% odpowiednio w grupie leczonej sotagliflozyną w dawce 200 mg, sotagliflozyną w dawce 400 mg i w grupie otrzymującej placebo. Wszystkie zakażenia układu moczowego miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiego (mężczyzna w grupie otrzymującej sotagliflozynę w dawce 400 mg). Dwa przypadki (2 przypadki zapalenia pęcherza moczowego) miały charakter ciężki; oba wystąpiły u mężczyzn w grupie leczonej sotagliflozyną w dawce 400 mg.

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i powiązane zdarzenia niepożądane

Stosowanie sotagliflozyny wiązało się ze zmniejszeniem średniej wartości eGFR w 4 tygodniu (-4,0% i -4,3% w grupach otrzymujących sotagliflozynę odpowiednio w dawkach 200 mg i 400 mg) w porównaniu z placebo (-1,3%), co miało na ogół charakter odwracalny w miarę kontynuacji leczenia. Średnie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy po 4 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych wynosiło 4,0%, 4,3% i 1,4% odpowiednio w przypadku stosowania sotagliflozyny w dawce 200 mg, sotagliflozyny w dawce 400 mg i placebo. W 24 i 52 tygodniu zmiana stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych była równa lub mniejsza niż 0,02 mg/dl w grupie zarówno sotagliflozyny w dawce 200 mg, jak i sotagliflozyny w dawce 400 mg.

Częstość występowania zdarzeń związanych z nerkami była niewielka i podobna we wszystkich grupach (1,5%, 1,5% i 1,3% odpowiednio w przypadku sotagliflozyny w dawce 200 mg, sotagliflozyny w dawce 400 mg i placebo).

Tabela 3: Zmiany stężenia kreatyniny w surowicy i eGFR w stosunku do wartości wyjściowych, w dwóch połączonych, kontrolowanych placebo, 52-tygodniowych badaniach klinicznych

		Placebo (N=526)	Sotagliflozyna 200 mg (N=524)	Sotagliflozyna 400 mg (N=525)
Średnie wartości wyjściowe	N	526	524	525
	Kreatynina (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Średnia zmiana w 4 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	N	511	502	505
	Kreatynina (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Średnia zmiana w 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	N	481	479	477
	Kreatynina (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Średnia zmiana w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych	N	374	392	380
	Kreatynina (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Podawano wielokrotne dawki 800 mg raz na dobę zdrowym ochotnikom i były one dobrze tolerowane.

W razie przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające, w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań nad usuwaniem sotagliflozyny z organizmu metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK06

Mechanizm działania

Sotagliflozyna jest podwójnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego typu 1 (SGLT1) i SGLT2. Miejscowe zahamowanie w jelitach SGLT1, głównego białka transportowego pośredniczącego we wchłanianiu glukozy, opóźnia i zmniejsza wchłanianie glukozy w bliższym odcinku jelita, co prowadzi do obniżenia i opóźnienia hiperglikemii poposiłkowej. SGLT2 jest najważniejszym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtratu kłębuszkowego do krążenia krwi. W wyniku zahamowania SGLT2 sotagliflozyna powoduje wchłanianie zwrotne w nerkach przefiltrowanej glukozy i obniża próg nerkowy glukozy, co powoduje zwiększenie wydalania glukozy z moczem.

Działanie farmakodynamiczne

Wydalanie glukozy z moczem

W 12-tygodniowym badaniu mającym na celu określenie optymalnej dawki doszło do zwiększenia skorygowanej o efekt placebo zmiany dobowego wydalania glukozy z moczem o 57,7 grama ($p < 0,001$) i o 70,5 grama ($p < 0,001$) w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 przyjmujących odpowiednio sotagliflozynę w dawce 200 mg i 400 mg, co odpowiada zahamowaniu SGLT2.

Obniżenie glikemii poposiłkowej

W 12-tygodniowym badaniu mającym na celu określenie optymalnej dawki doszło do zmniejszenia skorygowanej o efekt placebo glikemii oznaczanej 2 godziny po standardowym, mieszanym posiłku o 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) i o 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów przyjmujących odpowiednio sotagliflozynę w dawce 200 mg i 400 mg, co odpowiada zahamowaniu SGLT1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sotagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 niewystarczająco wyrównaną podczas dotychczasowej insulinoterapii oceniano w trzech badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo. W badaniu InTandem1 (badanie 1) i badaniu InTandem2 (badanie 2) sotagliflozynę stosowano w uzupełnieniu do zoptymalizowanej insuliny, a w badaniu InTandem3 (badanie 3) stosowano ją w uzupełnieniu do dowolnego, dotychczasowego schematu dawkowania insuliny u pacjentów, u których nie udało się uzyskać wartości docelowej stężenia HbA1c.

Badanie 1 i badanie 2

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sotagliflozyny w dawkach 200 mg lub 400 mg raz na dobę u pacjentów stosujących podstawowe leczenie insuliną w zoptymalizowanych dawkach oceniano w porównaniu z insuliną w monoterapii w dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo (badanie 1 i 2), przeprowadzonych z udziałem 1575 pacjentów z cukrzycą typu 1, otrzymujących insulinę podawaną przez pompę insulinową lub w postaci codziennych wielokrotnych wstrzyknięć. Każde z tych badań trwało 52 tygodnie. Pierwszorzędowe oraz najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe oceniano w 24 tygodniu. Począwszy od 6 tygodnia przed randomizacją, dawkę insuliny korygowano (optymalizowano) tak, aby uzyskać docelowe wartości glikemii w zakresie 4,4-7,2 mmol/l na czczo/przed posiłkiem i glikemii 2 godziny po posiłku/szczytową poposiłkową wartość glikemii < 10 mmol/l, oznaczane metodą samokontroli.

U pacjentów utrzymywano następnie zoptymalizowane dawki insuliny i przydzielano ich w sposób losowy do grupy otrzymującej sotagliflozynę w dawce 200 mg, sotagliflozynę w dawce 400 mg lub insulinę w monoterapii. Pacjentom polecono, aby zmniejszyli obliczoną (lub zwykle stosowaną) dawkę insuliny (bolus) zależną od ilości spożywanych węglowodanów, przyjmowaną z pierwszym posiłkiem w trakcie dnia, o 30%. Optymalizację dawek insuliny kontynuowano w trakcie całego badania.

Do badania 1 przystąpiło ogółem 793 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat; 8,1% było w wieku 65 lub więcej lat. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 24,4 roku, 60% pacjentów używało pompy insulinowej, a 40% stosowało wielokrotne wstrzyknięcia w trakcie dnia. W badaniu 48% pacjentów było płci męskiej i 92% było rasy białej. Badanie zostało ukończone przez 84% randomizowanych uczestników. Średnia wartość eGFR wynosiła 87 ml/min/1,73 m² i u 5,7% pacjentów eGFR wynosił od 45 do 60 ml/min/1,73 m². Średni wskaźnik BMI wynosił 30 kg/m² i skurczowe ciśnienie tętnicze było ≥ 130 mmHg u 23% pacjentów. Podczas oceny przesiewowej stężenie HbA1c wynosiło 8,21%, 8,26% i 8,20% odpowiednio w grupach otrzymujących insulinę, insulinę z sotagliflozyną w dawce 200 mg i insulinę z sotagliflozyną w dawce 400 mg.

Do badania 2 przystąpiło ogółem 782 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił 41 lat; 4,2% było w wieku 65 lub więcej lat. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 18 lat, 26% pacjentów używało pompy insulinowej, a 74% stosowało wielokrotne wstrzyknięcia w trakcie dnia. W badaniu 52% pacjentów było płci męskiej i 96,2% było rasy białej. Badanie zostało ukończone przez 87% randomizowanych uczestników. Średnia wartość eGFR wynosiła 92 ml/min/1,73 m² i u 3,3% pacjentów eGFR wynosił od 45 do 60 ml/min/1,73 m². Średni wskaźnik BMI wynosił 28 kg/m² i skurczowe ciśnienie tętnicze było ≥ 130 mmHg u 32% pacjentów. Podczas oceny przesiewowej stężenie HbA1c wynosiło 8,42%, 8,35% i 8,38% odpowiednio w grupach otrzymujących insulinę, insulinę z sotagliflozyną w dawce 200 mg i insulinę z sotagliflozyną w dawce 400 mg.

W 24 tygodniu leczenie sotagliflozyną w dawce 200 mg lub 400 mg prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia stężenia HbA1c ($p < 0,001$) w porównaniu z insuliną w monoterapii. Leczenie sotagliflozyną prowadziło również do zmniejszenia masy ciała i stężenia glukozy w osoczu na czczo w porównaniu z insuliną w monoterapii (patrz Tabela 4).

Główne wyniki dotyczące dawki insuliny i ocen według kwestionariusza zadowolenia z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) i skali przesiewowej stresu związanego z cukrzycą (ang. Diabetes Distress Screening Scale) przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Wyniki trwającego 24 tygodnie badania nad stosowaniem sotagliflozyny u pacjentów z cukrzycą typu 1 niewystarczająco wyrównaną w wyniku stosowania insuliny (badanie 1 – badanie 2)

	Badanie 1			Badanie 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflo- zyna 200 mg	Insulina + sotagliflo- zyna 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflo- zyna 200 mg	Insulina + sotagliflozyna 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Wartość wyjściowa (po 6-tygodniowej optymalizacji dawek insuliny), średnia	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
W 24 tygodniu, średnia	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS [95%CI]	Nie dotyczy	-0,36* [-0,45, -0,27]	-0,41* [-0,50, -0,32]	Nie dotyczy	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c <7,0% w 24 tygodniu, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Masa ciała (kg)						
Wartości wyjściowe, średnia	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS [95%CI]	Nie dotyczy	-2,35* [-2,85, -1,85]	-3,45* [-3,95, -2,94]	Nie dotyczy	-1,98* [-2,53, -1,44]	-2,58* [-3,12, -2,04]

	Badanie 1			Badanie 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflo- zyna 200 mg	Insulina + sotagliflo- zyna 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflo- zyna 200 mg	Insulina + sotagliflozyna 400 mg
Dawka insuliny, bolus (jednostki/dobę)						
Wartości wyjściowe, średnia	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47
% różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii , skorygowana średnia [95% CI]	Nie dotyczy	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67* [-19,79, -5,55]	Nie dotyczy	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
Kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy						
Wartość wyjściowa, średnia	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Różnica w porównaniu z placebo, obliczona metodą LS [95% CI]	Nie dotyczy	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	Nie dotyczy	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Skala przesiewowa stresu związanego z cukrzycą						
Ocena wyjściowa, średnia	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Różnica w porównaniu z placebo, obliczona metodą LS [95% CI]	Nie dotyczy	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	Nie dotyczy	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Dawka insuliny bazalnej (jednostki/dobę)						
Wartość wyjściowa, średnia	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% różnica w porównaniu	Nie dotyczy	-5,51*	-9,12*	Nie dotyczy	-5,82	-4,67

	Badanie 1			Badanie 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflo- zyna 200 mg	Insulina + sotagliflo- zyna 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflo- zyna 200 mg	Insulina + sotagliflozyna 400 mg
z insuliną w monoterapii , średnia obliczona metodą LS [95% CI]		[-8,71, -2,30]	[-12,32, -5,91]		[-10,04, -1,59]	[-8,88, -0,47]
N: wszyscy randomizowani i leczeni pacjenci Średnia obliczona metodą LS po rozpoczęciu leczenia, różnice średniej obliczonej metodą LS, 95% CL i wartości p dla każdego pojedynczego badania uzyskano z pominięciem brakujących danych *p<0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

Nie wykryto różnicy w stopniu zmniejszenia stężenia HbA1c pomiędzy podgrupami wyodrębnionymi m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę, region geograficzny, BMI w stanie wyjściowym, wiek w chwili rozpoznania cukrzycy, początkowe stężenie HbA1c, eGFR, czas trwania choroby i metodę podawania insuliny.

W połączonych badaniach 1 i 2 wskaźniki ukończenia przez pacjentów 24 tygodni wynosiły 89,5% w grupie leczonej insuliną w monoterapii oraz 91,4% i 90,7% w grupach otrzymujących odpowiednio 200 mg i 400 mg sotagliflozyny. Wskaźniki ukończenia 52 tygodni wynosiły odpowiednio 84,2%, 86,6% i 85,3%.

Skuteczność w okresie 52 tygodni

Pod koniec 24 tygodnia stężenie HbA1c uległo zmniejszeniu o -0,36% i -0,38%, a w 52 tygodniu 0,23% i -0,32% odpowiednio w przypadku pacjentów przyjmujących sotagliflozynę w dawce 200 mg oraz w dawce 400 mg. Odsetek pacjentów z stężeniem A1C < 7,0% w 24 tygodniu wynosił 19,0% dla placebo, 35,1% dla sotagliflozyny w dawce 200 mg i 40,4% dla sotagliflozyny w dawce 400 mg, a w 52 tygodniu wynosił 18,3%, 28,6% i 31,6% w grupach otrzymujących odpowiednio placebo, 200 mg i 400 mg sotagliflozyny.

Pod koniec 52 tygodnia utrzymywało się zmniejszenie masy ciała, średniej dziennej dawki insuliny (bolus) i stężenia glukozy w osoczu na czczo, w porównaniu z insuliną w monoterapii.

Badanie dodatkowe polegające na ciągłym monitorowaniu glikemii: glikemia 2 h po posiłku i czas w zakresie docelowym

W ramach badań 1 i 2, 278 pacjentów uczestniczyło w zaślepionym badaniu dodatkowym polegającym na ciągłym monitorowaniu glikemii (patrz Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki badania dodatkowego polegającego na ciągłym monitorowaniu glikemii, uzyskane w 24 tygodniu (połączone dane z badania 1 i badania 2)

Cecha	Insulina	Insulina + sotagliflozyna 200 mg	Insulina + sotagliflozyna 400 mg
N	93	89	96
Procent czasu w zakresie 3,9-10,0 mmol/l			
Wartość wyjściowa (po 6-tygodniowej optymalizacji dawek insuliny), średnia obliczona metodą LS	52,30	52,19	50,66
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	-1,26	4,09	10,45
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia % obliczona metodą LS (wartość p)	Nie dotyczy	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001)
Glikemia 2 godziny po standardowym, mieszanym posiłku, mmol/l			
Wartość wyjściowa (po 6-tygodniowej optymalizacji dawek insuliny), średnia	12,76	11,75	11,64
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	-0,44	-2,37	-2,71
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS (wartość p)	Nie dotyczy	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* O 5,35% więcej czasu w zakresie docelowym, co odpowiada 1,3 godziny † O 11,71% więcej czasu w zakresie docelowym, co odpowiada 2,8 godziny.			

Badanie 3

Badanie InTandem 3 (badanie 3) było trwającym 24 tygodnie badaniem przeprowadzonym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1, otrzymujących dotychczasowe leczenie insuliną, z oznaczonym w ocenie przesiewowej stężeniem HbA1c od $\geq 7,0\%$ do $\leq 11,0\%$ podczas stosowania dowolnego schematu dawkowania insuliny, w celu dokonania oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sotagliflozyny w dawce 400 mg raz na dobę, w porównaniu z insuliną w monoterapii.

Pacjentom polecono, aby zmniejszyli obliczoną (lub zwykle stosowaną) dawkę insuliny (bolus) zależną od ilości spożywanych węglowodanów, przyjmowaną z pierwszym posiłkiem w trakcie dnia, o 30%.

Średni wiek pacjentów wynosił 43 lata; 7,2% było w wieku 65 lub więcej lat. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 20 lat, 39% pacjentów używało pompy insulinowej, a 61% stosowało inne metody insulinoterapii.

W badaniu 50% pacjentów było płci męskiej i 88% było rasy białej. Badanie zostało ukończone przez 87% randomizowanych uczestników. Średnia wartość eGFR wynosiła 92 ml/min/1,73 m² i u 5% pacjentów eGFR wynosił od 45 do 60 ml/min/1,73 m². Średni wskaźnik BMI wynosił 28 kg/m² i skurczowe ciśnienie tętnicze było ≥ 130 mmHg u 29% pacjentów.

W 24 tygodniu, leczenie 400 mg sotagliflozyny przed pierwszym posiłkiem w trakcie dnia prowadziło do uzyskania u istotnie większej liczby pacjentów korzystnego wpływu netto na pierwszorzędowy punkt końcowy (odsetek pacjentów ze stężeniem HbA1c $< 7,0\%$ w 24 tygodniu oraz niewystąpienie epizodu ciężkiej hipoglikemii i niewystąpienie epizodu DKA w okresie od randomizacji do upływu 24 tygodni) w porównaniu z insuliną w monoterapii (28,6% wobec 15,2%) (wartość p<0,001) i do statystycznie istotnych średnich redukcji stężenia HbA1c (wartość p<0,001).

Leczenie sotagliflozyną powodowało również zmniejszenie masy ciała i dawki insuliny (bolus) w porównaniu z insuliną w monoterapii (patrz Tabela 6). Leczenie sotagliflozyną powodowało również zmniejszenie masy ciała i wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (u pacjentów z wyjściowymi wartościami SBP ≥ 130 mmHg) w porównaniu z insuliną w monoterapii (patrz Tabela 6). Główne wyniki dotyczące dawki insuliny przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności w 24-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu oceniającym sotagliflozynę w uzupełnieniu do insulinoterapii u pacjentów, u których nie uzyskano docelowych wartości stężenia HbA1c (badanie 3)

Cecha	Insulina	Insulina + sotagliflozyna 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Wartość wyjściowa, średnia obliczona metodą LS	8,21	8,26
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia	-0,33	-0,79
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS [95% CI]	Nie dotyczy	-0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% w 24 tygodniu, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa, średnia	81,55	82,40
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	0,77	-2,21
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS [95% CI]	Nie dotyczy	-2,98† [-3,31, -2,66]
Insulina, bolus		
Wartość wyjściowa, średnia w jednostkach	28,72	27,34
% zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	6,62	-5,71
% różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS	Nie dotyczy	-12,32†
Insulina bazalna		
Wartość wyjściowa, średnia w jednostkach/dobę	29,63	29,54
% zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	6,76	-3,11
% różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, średnia obliczona metodą LS	Nie dotyczy	-9,88†
Skurczowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z jego wyjściową wartością ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Wartość wyjściowa, średnia w mmHg	139,9	140,5
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych, średnia obliczona metodą LS	-5,7	-9,2
Różnica w porównaniu z insuliną w monoterapii, skorygowana średnia [95% CI]	Nie dotyczy	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Skurczowe ciśnienie tętnicze oceniano w 16 tygodniu		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hipoglikemia

W badaniach trwających 52 tygodnie, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii i wskaźniki występowania udokumentowanej hipoglikemii (ogółem i nocnej) były mniejsze w grupie sotagliflozyny w porównaniu z insuliną w monoterapii, co przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii i wskaźniki udokumentowanych epizodów hipoglikemii (ogólnej i nocnej) w dwóch połączonych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 52 tygodnie

	Insulina (N=526)	Insulina + sotagliflozyna 200 mg (N=524)	Insulina + sotagliflozyna 400 mg (N=525)
Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Zmniejszenie ryzyka ciężkiej hipoglikemii w porównaniu z insuliną w monoterapii (%)	-	24 ^a	41 ^b
Wskaźnik udokumentowanych hipoglikemii [†] (liczba zdarzeń na osoborok) przy wartościach progowych ≤3,1 lub ≤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
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udokumentowanej hipoglikemii w porównaniu z insuliną w monoterapii o wartości progowej ≤3,1 mmol/l (%)	-	24 ^a	18 ^c
Wskaźnik udokumentowanych hipoglikemii [†] nocnych [‡] (liczba zdarzeń na pacjento-rok) przy wartościach progowych ≤3,1 lub ≤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
[*] Zdefiniowane jako zdarzenie wskazujące na hipoglikemię, w trakcie którego pacjent wymagał pomocy innej osoby, aby objawy ustąpiły, stracił przytomność lub miał napad drgawkowy (niezależnie od tego, czy uzyskano dokumentację biochemiczną obniżonej wartości stężenia glukozy). Wszystkie zaprezentowane przypadki ciężkiej hipoglikemii zostały potwierdzone przez komisję orzekającą. [†] Zdefiniowano jako udokumentowaną wartość glikemii oznaczoną metodą samokontroli lub w laboratorium poniżej lub równą wartości progowej 3,1 lub 3,9 mmol/l. [‡] Zdefiniowano jako zdarzenie, które wystąpiło w okresie od godziny 00:00 do godziny 05:59. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01			

W badaniu 3 po 24 tygodniach częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 2,4% i 3,0% odpowiednio dla placebo i sotagliflozyny w dawce 400 mg, a zmniejszenie częstości występowania przypadków hipoglikemii po 24 tygodniach (stężenie glukozy we krwi ≤ 3,1 mmol/l) dla sotagliflozyny w dawce 400 mg wyniosło 22% (p<0,001) w porównaniu z insuliną w monoterapii.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W randomizowanym badaniu klinicznym fazy 3 obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 1 wykluczono z udziału pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m², u 79 pacjentów otrzymujących sotagliflozynę stwierdzono eGFR <60 ml/min/1,73 m² i u 841 pacjentów stwierdzono eGFR od ≥60 do ≤90 ml/min/1,73 m². Zmniejszenie stężenia HbA1c obserwowane u pacjentów z eGFR od ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² było porównywalne do zmniejszenia stężenia HbA1c obserwowanego u pacjentów z eGFR ≥90 ml/min/1,73 m². U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² zaobserwowano liczbą redukcję stężenia HbA1c. Nie stwierdzono ogólnych różnic bezpieczeństwa pomiędzy

leczeniem sotagliflozyną a leczeniem insuliną w monoterapii u pacjentów z eGFR w zakresie od 45 do 60 ml/min/1,73 m².

Stężenie glukozy w osoczu na czczo

W zaplanowanej z góry analizie połączonych danych z badania 1 i badania 2 wykazano, że leczenie sotagliflozyną w uzupełnieniu do leczenia insuliną prowadziło do średnich zmian stężenia glukozy w osoczu na czczo w stosunku do wartości wyjściowych, obliczonych metodą LS, o -0,56 mmol/l po stosowaniu sotagliflozyny w dawce 200 mg i o -0,87 mmol/l po stosowaniu sotagliflozyny w dawce 400 mg w porównaniu z insuliną w monoterapii (0,32 mmol/l) po 24 tygodniach.

W badaniu 3 stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu na czczo o 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) po 24 tygodniach stosowania sotagliflozyny w dawce 400 mg w porównaniu z insuliną w monoterapii.

Ciśnienie tętnicze

W zaplanowanej z góry analizie połączonych danych z badania 1 i badania 2 wykazano, że leczenie sotagliflozyną w uzupełnieniu do leczenia insuliną prowadziło do obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego (o -0,6 mmHg w grupie placebo, o -2,6 mmHg w grupie sotagliflozyny w dawce 200 mg i o -4,1 mmHg w grupie sotagliflozyny w dawce 400 mg) w 12 tygodniu. W analizie połączonych danych zmian skurczowego ciśnienia tętniczego wykazano jego większe obniżenie w 12 tygodniu u pacjentów z wyjściową wartością skurczowego ciśnienia tętniczego ≥ 130 mmHg (o -5,4 mmHg w grupie placebo, o -9,0 mmHg w grupie sotagliflozyny w dawce 200 mg i o -10,7 mmHg w grupie sotagliflozyny w dawce 400 mg).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zynquista w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę (ang. PK, pharmacokinetics) sotagliflozyny scharakteryzowano u zdrowych osób i u chorych na cukrzycę. Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic pomiędzy tymi dwiema populacjami.

Wchłanianie

Mediana T_{max} wynosi od 1,25 do 3 godzin po podaniu dawki pojedynczej w zakresie od 400 do 2000 mg. Po podaniu wielokrotnych dawek (400 i 800 mg) mediana T_{max} wynosi od 2,5 do 4 godzin. Na podstawie wykrytego odsetka dawki radioaktywności w moczu i metabolitów sotagliflozyny w kale oszacowano, że frakcja leku ulegająca wchłonięciu po podaniu pojedynczej dawki [¹⁴C]-sotagliflozyny wynosi co najmniej 71%.

Gdy tabletki sotagliflozyny podawano równocześnie z wysokokalorycznym śniadaniem, ekspozycja osoczowa na sotagliflozynę mierzona na podstawie wartości C_{max} i AUC_{0-inf} była odpowiednio około 2,5 i 1,5 razy większa niż u pacjentów na czczo.

Dystrybucja

Zarówno sotagliflozyna, jak i jej główny metabolit u ludzi, 3-O-glukuronian (M19), cechowały się wysokim stopniem związania z białkami ludzkiego osocza w badaniach *in vitro* (frakcja niezwiązana wynosiła ok. 2%), niezależnym od stężenia sotagliflozyny i M19. Wysoki stopień związania z białkami potwierdzono w badaniach klinicznych. Nie wpływała na niego zmniejszona czynność nerek lub wątroby.

Stwierdzono, że pozorna objętość dystrybucji sotagliflozyny po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg [¹⁴C]-sotagliflozyny jest bardzo wysoka, ze średnią wartością 9392 l.

Metabolizm

U zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 400 mg [^{14}C]-sotagliflozyny stwierdzono, że lek ten podlega intensywnemu metabolizmowi, przede wszystkim do M19, który reprezentował 94,3% radioaktywności w osoczu.

Podstawowym szlakiem metabolizmu sotagliflozyny u ludzi jest glukuronidacja przez urydino-5'-difosfo-glukuronylotransferazy głównie przez UGT1A9 i w znacznie mniejszym stopniu przez UGT1A1 i UGT2B7 jak również utlenianie przez izoenzym CYP3A4.

Gdy sotagliflozynę inkubowano z UGT1A9, głównym obserwowanym koniugatem był M19. Nie zidentyfikowano acylo-glukuronianów sotagliflozyny.

W badaniach *in vitro* sotagliflozyna nie hamowała izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 czy 3A4 i nie indukowała izoenzymów CYP 1A2, 2B6 czy 3A4.

Sotagliflozyna i M19 nie wywierają istotnego działania hamującego OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 i OATP1B3.

M19 jest induktorem i inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i inhibitorem izoenzymu CYP2D6.

W warunkach *in vitro* wykazano, że sotagliflozyna wywiera działanie hamujące na P-gp i białko oporności raka piersi (BCRP). M19 wykazywał działanie hamujące wobec OATP1B1/B3 i MRP2 *in vitro*.

Eliminacja/wydalanie

Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg [^{14}C]-sotagliflozyny wykazano, że 57% i 37% radioaktywności jest wydalone odpowiednio z moczem i z kałem. Wyniki te wskazują na to, że główną drogą wydalania substancji związanych z lekiem jest droga nerkowa.

Dominującym metabolitem wykrywanym w moczu był M19, odpowiadający średnio 33% podanej dawki radioaktywnej. Niezmieniona [^{14}C]-sotagliflozyna stanowiła główny szczyt radioaktywności wykrywany w wyciągach z kału, co odpowiadało średnio 23% całkowitej podanej dawki radioaktywnej. U zdrowych ochotników średni pozorny całkowity klirens ustrojowy (CL/F) sotagliflozyny wynosił od 261 do 374 l/h. Wartość CL/F oszacowana na podstawie FK populacyjnej, uwzględniającej ocenę pacjentów w większości z cukrzycą typu 1, wynosiła 239 l/h. Wartość średniego końcowego $t_{1/2}$ wynosiła od 21 do 35 godzin w przypadku sotagliflozyny i od 19 do 26 godzin w przypadku M19.

Liniiowość/nieliniiowość

Farmakokinetyka sotagliflozyny wydaje się być proporcjonalna do dawki w zakresie dawek leczniczych od 200 mg do 400 mg 1x/d.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycję na sotagliflozynę oceniano w poświęconym temu zagadnieniu badaniu obejmującym pacjentów z łagodną (klirens kreatyniny [CL_{cr}]: od 60 do poniżej 90 ml/min) i umiarkowaną (CL_{cr} : od 30 do poniżej 60 ml/min) niewydolnością nerek i z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z niewydolnością nerek ekspozycja na sotagliflozynę po pojedynczej dawce 400 mg była około 1,7 razy większa u pacjentów, u których miała stopień łagodny, i do 2,7 razy większa u pacjentów, u których miała stopień umiarkowany, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Pozorny klirens sotagliflozyny ulega zmniejszeniu proporcjonalnemu do obniżania się wydolności nerek. W analizie modelu FK populacyjnej integrującego dane uzyskane u pacjentów z niewydolnością nerek i u zdrowych osób oszacowano, że u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stopnia II ($\text{eGFR} \geq 60$ i < 90 ml/min/1,73 m²) i stopnia IIIA ($\text{eGFR} \geq 45$ i < 60 ml/min/1,73 m²) ekspozycja na sotagliflozynę jest odpowiednio 1,5 razy większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stopnia IIIB ($\text{eGFR} \geq 30$ i < 45 ml/min/1,73 m²) i stopnia IV ($\text{eGFR} \geq 15$ i < 30 ml/min/1,73 m²) ekspozycja na sotagliflozynę jest odpowiednio 1,95 i 2,25 razy większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu obejmującym pacjentów z niewydolnością wątroby nie stwierdzono zwiększenia AUC sotagliflozyny w grupie, w której miała ona stopień łagodny (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), jednak wartość ta była zwiększona ok ~3 razy u pacjentów w grupie ze stopniem umiarkowanym (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i ~ 6 razy u pacjentów w grupie ze stopniem ciężkim (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Nie jest potrzebne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetycznej w populacji stwierdzono, że wiek nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sotagliflozyny.

Masa ciała

W analizie farmakokinetycznej w populacji wykazano, że ekspozycja na sotagliflozynę zmniejsza się wraz ze zwiększaniem się masy ciała. W związku z tym u pacjentów z niską masą ciała ekspozycja może być nieco zwiększona, a u pacjentów z wysoką masą ciała – nieco zmniejszona. Różnice ekspozycji nie uznano jednak za istotne klinicznie – nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od masy ciała.

Płeć i rasa

Na podstawie analizy farmakokinetycznej w populacji stwierdzono, że płeć i rasa nie wywierają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sotagliflozyny.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu nad rakotwórczością na szczurach zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie zachorowalności na raka pęcherzykowego tarczycy u samców po stosowaniu najwyższej ocenianej dawki 75 mg/kg mc./dobę, ok. 14 razy większej od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD). W niedawnym badaniu ze stosowaniem dawek wielokrotnych, oceniającym potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za zwiększoną zachorowalność na raka tarczycy obserwowaną w badaniu kancerogenności na szczurach, stwierdzono, że zwiększenie to wiąże się z zależnym od sotagliflozyny zwiększeniem stężenia tyreotropiny (TSH). U szczurów za podstawowy czynnik rakotwórczy uznano TSH, a sotagliflozyna funkcjonowała jako dodatkowy czynnik rakotwórczy. Zmian tych nie uznano za istotne dla ludzi, ponieważ u ludzi TSH nie jest rakotwórcza.

Sotagliflozyna nie wykazywała właściwości mutagennych czy klastogennych.

W badaniu nad płodnością u szczurów sotagliflozyna nie wywierała wpływu na zdolność do rozrodu, płodność i przeżywalność zarodków i płodów.

W badaniu na szczurach nad toksycznym wpływem na młode zwierzęta obserwowano zmiany w nerkach, gdy sotagliflozynę podawano w okresie rozwoju nerek, odpowiadającym późnemu drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi. Ekspozycja była około 5 razy (samce) i 11 razy (samice) większa od ekspozycji klinicznej po stosowaniu maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. MRHD Maximum Recommended Human Dose) i powodowała odwracalne rozszerzenie kanalików nerkowych.

W badaniach nad rozwojem zarodkowo-płodowym na szczurach i królikach podawano sotagliflozynę doustnie w dawkach odpowiednio do 350 mg/kg mc. i 200 mg/kg mc. W badaniu na szczurach zaobserwowano zwiększone obumieranie zarodków, wpływ na wzrost płodowy i wady budowy układu sercowo-naczyniowego oraz szkieletu po wielokrotnej ekspozycji 158 razy większej od ekspozycji u ludzi podczas stosowania dawki 400 mg/dobę. Niekorzystny wpływ na rozwój zarodkowo-płodowy po zastosowaniu dawki 350 mg/kg mc./dobę wiązał się z toksycznością u matek (ze zmniejszeniem masy ciała/zmniejszeniem przyrostu masy ciała i ze zmniejszeniem spożycia pokarmu w okresie od 6 do 8 dnia ciąży). Ekspozycja u szczurów po zastosowaniu dawki niewywołującej widocznych objawów (NOEL) była 40 razy większa od ekspozycji po zastosowaniu

MRHD. Nie zaobserwowano toksycznego wpływu na rozwój po stosowaniu dawek do 200 mg/kg mc./dobę u królika, co odpowiadało maksymalnie 9-krotności ekspozycji u ludzi podczas stosowania MRHD.

W badaniu nad rozwojem przedurodzeniowym i pourodzeniowym u szczurów nie stwierdzono działań niepożądanych sotagliflozyny u ciężarnych i karmiących samic oraz niekorzystnego wpływu leku na rozwój potomstwa.

W badaniu oceniającym potencjalny wpływ sotagliflozyny na rozwój młodych szczurów nie zaobserwowano toksyczności związanej z jej stosowaniem po podawaniu dawek doustnych do około 18 i 31 razy większych od MRHD (400 mg/dobę) odpowiednio u samców i samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Kroskarmeloza sodowa
Bezwodna krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian
Talk

Powłoka tabletki

Alkohol poli(winylowy)
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Indygotyna (E132)

Tusz nadruku

Szelak
Czarny żelaza tlenek (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry z PVC/PCTFE/aluminium.

Wielkości opakowań po 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 tabletek powlekanych i opakowanie zbiorcze zawierające 200 tabletek powlekanych (2 opakowania po 100 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zynquista 200 mg tabletki powlekane:

EU/1/19/1363/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/002 20 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/003 30 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/004 60 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/005 90 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/006 100 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/007 180 tabletek powlekanych
EU/1/19/1363/008 200 (2x100) tabletek powlekanych (opakowanie zbiorcze)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 Kwiecień 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Zynquista (sotagliflozyna), który jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie insulinoterapii w celu poprawy wyrównania glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, których wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, u których nie udało się uzyskać odpowiedniego wyrównania glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii, w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych dotyczących sotagliflozyny, w tym środki przekazu, sposób dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Materiały edukacyjne mają dostarczać wskazówek na temat radzenia sobie z ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Podmiot odpowiedzialny dopilnuje, aby w każdym państwie członkowskim, w którym sotagliflozyna jest wprowadzana do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia i pacjenci/opiekunowie, którzy mają przepisywać i wydawać ten produkt lub go używać będą mieli dostęp do:

- Przewodnika dla pracowników służby zdrowia, w tym listy kontrolnej dla osoby przepisującej lek
- Przewodnika dla pacjenta/opiekuna
- Karty ostrzegawczej dla pacjenta

Przewodnik dla pracowników służby zdrowia, obejmujący listę kontrolną dla osoby przepisującej lek, powinien obejmować następujące kluczowe elementy:

- Sotagliflozyna nie zastępuje insuliny (i nie zmienia wrażliwości na insulinę).
- Ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej u osób stosujących sotagliflozynę jest zwiększone.
- U pacjentów leczonych sotagliflozyną stężenie glukozy nie odzwierciedla odpowiednio zapotrzebowania na insulinę, a cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol/l (250 mg/dl). W związku z tym monitorowanie stężenia glukozy należy uzupełniać monitorowaniem stężenia ciał ketonowych.
- Pacjenci z euglikemiczną cukrzycową kwasica ketonową mogą wymagać dodania glukozy do standardowego leczenia cukrzycowej kwasicy ketonowej, a sotagliflozynę należy odstawić w razie wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej.
- Wskazówki dla lekarza dotyczące oceny tego, czy pacjent kwalifikuje się do przepisania sotagliflozyny, np. kryteria doboru pacjentów, w tym stopień przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia insuliną i stężenia insuliny, stężenie beta-hydroksymaślanu (BHB) <0,6 mmol/l lub ciał ketonowe w moczu <1+, BMI ≥ 27 kg/m², brak czynników ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej.
- Wskazówki dla lekarza dotyczące oceny tego, czy pacjent jest przygotowany i zaangażowany w samodzielne wykonanie pomiaru stężenia ciał ketonowych przed leczeniem i w trakcie leczenia.
- Podsumowanie zaleceń dla pacjentów, zwłaszcza dotyczących pomiaru stężenia ciał ketonowych we krwi oraz postępowania w przypadku zachorowania (np. przeziębienia).
- W przypadku użytkowników pompy ograniczyć przepisywanie sotagliflozyny tylko pacjentom z doświadczeniem w użytkowaniu pompy, z umiejętnością postępowania w razie wystąpienia problemów, gdy dochodzi do przerw w podawaniu insuliny przez pompę w razie awarii pompy.
- Należy udzielić porady pacjentowi i ocenić stopień przestrzegania zasad monitorowania stężenia ciał ketonowych przy jednoczesnym ustaleniu wyjściowego stężenia ciał ketonowych na 1–2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, a także upewnić się, czy pacjent
 - o był edukowany/szkolony w zakresie oznaczeń stężenia ciał ketonowych i ich interpretowania/podejmowania właściwych kroków w zależności od wyniku,
 - o chce i jest w stanie wykonywać oznaczenie stężenia ciał ketonowych zgodnie z zaleceniami,
 - o otrzymał odpowiednie informacje na temat postępowania w przypadku zachorowania (np. przeziębienia).
- Przed rozpoczęciem leczenia sotagliflozyną należy upewnić się, że pacjent jest w trakcie optymalnej insulinoterapii.
- Należy tymczasowo przerwać leczenie sotagliflozyną przed zabiegami chirurgicznymi lub w przypadku hospitalizacji z powodu ostrej poważnej choroby.
- Jeśli zastosowanie sotagliflozyny prowadzi do znacznego zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę, należy rozważyć odstawienie sotagliflozyny w celu uniknięcia wysokiego ryzyka wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Przewodnik dla pacjenta/opiekuna powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Sotagliflozyna nie zastępuje insuliny.
- U pacjentów leczonych sotagliflozyną cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol/l (250 mg/dl), tj. wyjaśnienie zjawiska euglikemicznej kwasicy ketonowej.

- Objawy przedmiotowe/podmiotowe cukrzycowej kwasicy ketonowej – jeśli pacjent nie jest właściwie leczony, cukrzycowa kwasica ketonowa może mieć ciężki przebieg i prowadzić do zgonu.
- Jak mierzyć stężenie ciał ketonowych, jak interpretować wyniki i co należy zrobić w przypadku hiperketonemii/cukrzycowej kwasicy ketonowej (należy niezwłocznie skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia, jeśli BHB >0,6 mmol/l i występują objawy lub jeśli BHB >1,5 mmol/l i objawy występują lub nie).
- W trakcie leczenia zmniejszenie dawki insuliny powinno się przeprowadzać tylko wtedy, gdy zachodzi taka konieczność, w celu zapobiegania hipoglikemii i należy to robić ostrożnie, aby uniknąć ketozy i cukrzycowej kwasicy ketonowej.
- Podczas leczenia sotagliflozyną nie należy rozpoczynać ograniczania wartości energetycznej diety ani ograniczania spożywania węglowodanów.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta należy okazywać każdemu pracownikowi służby zdrowia, z którym pacjent się konsultuje.
 - U pacjentów leczonych sotagliflozyną cukrzycowa kwasica ketonowa może wystąpić nawet wtedy, gdy stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Objawy przedmiotowe/podmiotowe cukrzycowej kwasicy ketonowej.
 - Pacjenci z euglikemiczną kwasicą ketonową powinni otrzymywać glukozę, insulinę i płyny w przypadku wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej, sotagliflozynę zaś należy odstawić.
 - Należy tymczasowo przerwać stosowanie sotagliflozyny przed zabiegami chirurgicznymi lub hospitalizacją z powodu ostrej, poważnej choroby.
 - Dane kontaktowe osoby przepisującej sotagliflozynę oraz imię i nazwisko pacjenta.
- Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. PASS): Aby oszacować częstość występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych sotagliflozyną, co ma na celu ocenę skuteczności działań prowadzonych w celu minimalizacji ryzyka w Europie, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić obserwacyjne badanie kohortowe z wykorzystaniem istniejących źródeł danych w krajach europejskich, w których sotagliflozyna zostanie wprowadzona do obrotu jako lek do stosowania w terapii cukrzycy typu 1, a następnie przedłożyć wyniki tego badania.	31/12/2024

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE z Blue Box****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynquista 200 mg, tabletki powlekane
sotagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg sotagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

10 tabletek powlekanych

20 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

100 tabletek powlekanych

180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zynquista

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Opakowanie zbiorcze (z Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynquista 200 mg, tabletki powlekane
sotagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 200 mg sotagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 200 tabletek powlekanych (2 opakowania po 100)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Niemcy

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1363/008 200 tabletek powlekanych (2 opakowania po 100)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zynquista

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE (bez Blue Box)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynquista 200 mg, tabletki powlekane
sotagliflozyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 200 mg sotagliflozyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

100 tabletek powlekanych
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Niemcy

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 opakowania po 100 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zynquista

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynquista 200 mg, tabletki
sotagliflozyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Guidehouse Germany GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

4. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

Ta karta zawiera ważne informacje o bezpieczeństwie dotyczące cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA, diabetic ketoacidosis)

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku: [do dostosowania w poszczególnym kraju].

Informacja dla pacjenta:

Zawsze należy nosić tę kartę ze sobą i pokazać ją wszystkim pracownikom służby zdrowia w celu poinformowania o aktualnym leczeniu produktem ZYNQUISTA.

Należy zapoznać się z Przewodnikiem dla Pacjenta/Opiekuna, aby uzyskać więcej informacji omówionych z lekarzem, dotyczących stosowania leku Zynquista i ryzyka wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej. Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta, aby uzyskać pełne informacje i instrukcje użytkowania.

Informacje dla fachowego personelu medycznego:

Ten pacjent stosuje produkt leczniczy Zynquista w leczeniu cukrzycy typu 1 (T1DM). Leczenie jest wskazane jako uzupełnienie terapii insuliną w celu poprawy wyrównania glikemii u osób dorosłych z T1DM, z BMI ≥ 27 kg/m², u których nie udało się uzyskać odpowiedniego wyrównania glikemii pomimo optymalnej insulinoterapii.

- Produkt leczniczy ZYNQUISTA zwiększa ryzyko rozwoju DKA. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zynquista może wystąpić DKA, nawet jeśli stężenie glukozy we krwi jest niższe niż 14 mmol/l (250 mg/dl). Ten nietypowy obraz kliniczny DKA może opóźnić rozpoznanie i leczenie.
- U pacjentów stosujących produkt leczniczy Zynquista glukoza nie jest wiarygodnym wskaźnikiem dla DKA, dlatego też pacjent powinien dodatkowo prowadzić monitoring stężenia ciał ketonowych.
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe DKA obejmują:
 - nudności, wymioty lub bóle brzucha
 - brak łaknienia
 - nadmierne pragnienie
 - nietypowe zmęczenie lub senność
 - trudności z oddychaniem
 - splątanie
- Należy natychmiast wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Zynquista, jeśli stężenie beta-hydroksymasłanu (ang. BHB, blood beta-hydroxybutyrate) u pacjenta wynosi $>0,6$ mmol/l (1+ ciał ketonowych w moczu) z objawami lub jeśli stężenie BHB $>1,5$ mmol/l (2+ ciał ketonowych w moczu) z lub bez objawów.
- Pacjenci z euglikemiczną DKA powinni otrzymywać glukozę, insulinę oraz płyny do leczenia DKA, wówczas stosowanie sotagliflozyny należy przerwać.
- Należy tymczasowo wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Zynquista przed zabiegami chirurgicznymi lub hospitalizacją z powodu ostrej, ciężkiej choroby.

Imię i nazwisko pacjenta:-----

Data pierwszego przepisania leku ZYNQUISTA:-----

Nazwa placówki:-----

Dane lekarza:-----

Kontakt do lekarza:-----

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zynquista 200 mg, tabletki powlekane sotagliflozyna

▼ Niniejszy lek będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zynquista i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynquista
3. Jak przyjmować lek Zynquista
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zynquista
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zynquista i w jakim celu się go stosuje

Zynquista zawiera substancję czynną, sotagliflozynę, lek obniżający stężenie glukozy (cukru) we krwi. Sotagliflozyna działa poprzez spowolnienie i zmniejszenie wchłaniania glukozy z pokarmów oraz zwiększenie ilości glukozy wydalonej z moczem. Wszystkie te działania pomagają w obniżeniu zwiększonej ilości glukozy we krwi, którą stwierdza się u pacjentów z cukrzycą.

Lek Zynquista stosuje się jako uzupełnienie leczenia insuliną u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, których wskaźnik masy ciała (ang. body mass index; BMI) jest większy lub równy 27. BMI jest miarą masy ciała w stosunku do wzrostu. Cukrzyca typu 1 jest chorobą, w której układ immunologiczny (odpornościowy) organizmu niszczy komórki produkujące insulinę w trzustce i organizm nie wytwarza lub wytwarza zbyt małe ilości insuliny - hormonu, który w prawidłowych warunkach kontroluje stężenie cukru we krwi.

Ważne jest, aby pacjent kontynuował dietę i plan ćwiczeń oraz leczenie insuliną w sposób uzgodniony z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynquista

Kiedy nie stosować leku Zynquista:

- jeśli pacjent ma uczulenie na sotagliflozynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. diabetic ketoacidosis, DKA) to potencjalne zagrożenie życia, które może się pojawić u chorych na cukrzycę w wyniku zwiększenia stężenia oznaczanych w badaniach „ciał ketonowych” w moczu lub we krwi. W przypadku pojawienia się objawów należy

powiedzieć o nich lekarzowi lub udać się natychmiast do najbliższego szpitala.

Ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej może się zwiększać w wyniku długotrwałego głodzenia się, nadużywania alkoholu, zażywania narkotyków, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub zwiększonego zapotrzebowania na insulinę z powodu poważnej operacji chirurgicznej, ciężkiej choroby lub infekcji. Patrz również punkt 4.

Poza niniejszą ulotką do opakowania załączono Kartę ostrzegawczą dla pacjenta, zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, których znajomość jest konieczna przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Zynquista. Lekarz zaplanuje specjalną sesję edukacyjną, aby omówić ryzyko związane z rozwojem cukrzycowej kwasicy ketonowej, jak rozpoznawać czynniki ryzyka tej choroby, objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak i kiedy kontrolować poziom ciał ketonowych i jakie działania podjąć, gdy poziom ten jest podwyższony.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zynquista oraz w trakcie jego przyjmowania należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta rozwiną się następujące objawy, które mogą świadczyć o rozwoju ciężkiego stanu – cukrzycowej kwasicy ketonowej (**patrz również punkt 4**):
 - nudności, wymioty lub bóle brzucha
 - nadmierne pragnienie
 - stałe uczucie zmęczenia
 - zwiększone wartości stężenia ciał ketonowych w badaniach moczu lub beta-hydroksymaślanu (ang. beta-hydroxybutyrate, BHB) w badaniach krwi
 - trudności z oddychaniem/przyspieszone, pogłębione oddechy
 - owocowy zapach wydychanego powietrza
 - trudności ze skupieniem uwagi lub dezorientacja (splątanie)
 - szybki spadek masy ciała
- jeśli pacjent jest ciężko chory lub ma zabieg chirurgiczny
- jeśli pacjent nie ma możliwości zbadania poziomu ciał ketonowych oraz natychmiastowego dostępu do lekarza w sytuacji, gdy poziom ciał ketonowych we krwi lub w moczu jest podwyższony
- jeśli pacjent stosuje małe dawki insuliny
- jeśli pacjent stosuje ograniczenia wartości energetycznej diety, spożywania węglowodanów lub dietę ketogeniczną
- w przypadku pacjentów z niedawno przeżytą lub nawracającą DKA w wywiadzie (np. 1 raz w okresie ostatnich 3 miesięcy lub więcej niż 1 raz w czasie ostatnich 6 miesięcy)
- jeśli pacjent ma chore nerki
- jeśli pacjent ma chorą wątrobę
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie nerek lub dróg moczowych. Lekarz może zalecić odstawienie leku Zynquista do chwili wyleczenia zakażenia
- jeśli pacjent chorował w przeszłości na przewlekłe lub nawracające zakażenia drożdżakowe (kandydozę) narządów płciowych
- jeśli pacjent może być narażony na odwodnienie, na przykład, jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające produkcję moczu (leki moczopędne) lub obniżające ciśnienie krwi w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Należy zapytać lekarza jak zapobiec odwodnieniu
- jeśli u pacjenta wystąpi zespół objawów takich jak ból, tkliwość, zaczerwienienie lub obrzęk narządów płciowych lub obszaru pomiędzy narządami płciowymi a odbytem, z gorączką lub ogólnym złym samopoczuciem. Objawy te mogą oznaczać rzadką, ale ciężką i niekiedy zagrażającą życiu infekcję, zwaną martwicznym zapaleniem powięzi krocza lub gangreną Fourniera, która niszczy tkankę pod skórą. Gangrena Fourniera musi być leczona natychmiast.

Pielęgnacja stóp

Ważne dla wszystkich chorych na cukrzycę jest regularne kontrolowanie stanu stóp i przestrzeganie wszelkich zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp, jakich może im udzielić lekarz lub pielęgniarka.

Głukoza w moczu

Ze względu na sposób działania leku Zynquista, u stosujących go pacjentów są uzyskiwane dodatkowo wyniki oznaczeń cukru w moczu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zynquista u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano jego stosowania u tych pacjentów.

Lek Zynquista a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- digoksyna lub digitoksyna (leki stosowane w leczeniu chorób serca). Może być konieczne oznaczenie stężenia digoksyny lub digitoksyny we krwi, jeśli będą przyjmowane równocześnie z lekiem Zynquista
- fenytoina lub fenobarbital (leki przeciwpadaczkowe stosowane w celu opanowania napadów drgawkowych)
- rytonawir (lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV)
- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy i pewnych innych zakażeń).

Ponieważ sotagliflozyna jest przyjmowana razem z insuliną, w trakcie leczenia może dojść do hipoglikemii. Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Należy poradzić się lekarza w sprawie najlepszego sposobu wyrównania stężenia cukru we krwi w trakcie ciąży. Leku Zynquista nie należy stosować w trakcie ostatnich sześciu miesięcy ciąży.

Gdyby pacjentka chciała karmić piersią lub jeśli karmi piersią, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku powinna zasięgnąć porady lekarza. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki. Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Zynquista zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lek ten jest jednak przyjmowany razem z insuliną, która może spowodować nadmierne obniżenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemię), czego skutkiem jest wystąpienie takich objawów, jak drżenia, pocenie się i zmiany widzenia, co może zaburzyć zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli w trakcie leczenia cukrzycy u pacjenta występują zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów ani używać żadnych narzędzi czy obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Zynquista

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jaka ilość leku stosować

Zalecana dawka leku Zynquista to jedna tabletka 200 mg raz na dobę przed pierwszym posiłkiem w trakcie dnia. Lekarz zdecyduje, czy zwiększyć dawkę u pacjenta do 400 mg raz na dobę.

Lekarz przepisze pacjentowi dawkę odpowiednią w jego przypadku. Nie należy zmieniać stosowanej dawki, chyba że taka zmiana zostanie zalecona przez lekarza.

Przyjmowanie leku

- Lek Zynquista należy przyjmować raz na dobę doustnie.
- Tabletkę należy przyjmować przed pierwszym posiłkiem w trakcie dnia.
- Podczas przyjmowania leku Zynquista należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących dawkowania insuliny.

Lekarz przepisze lek Zynquista razem z insulinoterapią, aby obniżyć stężenie cukru we krwi. Należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących przyjmowania innych leków, aby uzyskać jak najlepszy wpływ leczenia na zdrowie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zynquista

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Zynquista należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Zynquista

W przypadku pominięcia dawki lek należy przyjąć możliwie jak najszybciej, gdy tylko pacjent sobie przypomni o pominiętej dawce.

Nie należy stosować podwójnej dawki leku Zynquista w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Zynquista

Nie należy przerywać przyjmowania leku Zynquista bez uprzedniego porozumienia się z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Zynquista może dojść do zwiększenia stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia któregokolwiek spośród wymienionych poniżej działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala:

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA), obserwowana często (może występować u maksymalnie 1 na 100 osób)

Objawy przedmiotowe i podmiotowe cukrzycowej kwasicy ketonowej to (patrz również punkt 2 pod „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- o nudności, wymioty lub bóle brzucha
- o nadmierne pragnienie
- o stałe uczucie zmęczenia
- o zwiększone wartości stężenia ciał ketonowych w badaniach moczu lub beta-hydroksymaślanu (BHB) w badaniach krwi
- o trudności z oddychaniem/przyspieszone, pogłębione oddechy
- o owocowy zapach wydychanego powietrza
- o trudności ze skupieniem uwagi lub dezorientacja (splątanie)
- o szybki spadek masy ciała.

W trakcie stosowania leku Zynquista istnieje zwiększone ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w warunkach niskiego, prawidłowego lub zwiększonego stężenia glukozy we krwi. Przez dwa tygodnie od rozpoczęcia stosowania leku Zynquista należy regularnie sprawdzać poziom ciał ketonowych. W razie wystąpienia któregoś z wymienionych objawów lub w sytuacji, która może zwiększać ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej, należy wykonywać badania kontrolne ciał ketonowych albo we krwi, albo w moczu. Jeśli pacjent używa pompy insulinowej, należy kontrolować stężenie ciał ketonowych trzy do czterech godzin po zmianie osprzętu pompy.

W przypadku podejrzenia cukrzycowej kwasicy ketonowej lub podwyższonego poziomu ciał ketonowych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Lekarz może zdecydować o tymczasowym przerwaniu leczenia lekiem Zynquista.

Podczas specjalnego szkolenia lekarz może omówić postępowanie na wypadek zwiększonego poziomu ciał ketonowych, aby zapobiec cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz punkt 2).

Należy zawsze nosić przy sobie Kartę ostrzegawczą pacjenta, którą pacjent otrzymał od lekarza, a która jest też dołączona do opakowania leku. Należy ją okazywać lekarzom, pielęgniarkom lub

farmaceutom, gdy pacjent wymaga jakiegokolwiek leczenia. Pacjent może także pobrać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta poprzez zeskanowanie kodu QR lub za pomocą poniższej strony internetowej:

Inne działania niepożądane:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- zakażenie drożdżakowe (kandydoza) pochwy (objawy mogą obejmować podrażnienie, swędzenie, nietypową wydzielinę lub nietypowy zapach)

Często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 100 osób)

- biegunka
- zwiększenie poziomu ciał ketonowych we krwi
- zakażenie drożdżakowe (kandydoza) prącia (objawy mogą obejmować podrażnienie, swędzenie, nietypową wydzielinę lub nietypowy zapach)
- oddawanie większej ilości moczu niż zwykle lub konieczność częstszego oddawania moczu
- infekcja dróg moczowych, objawy obejmują pieczenie podczas oddawania moczu, mocz, który wydaje się mętny, ból w miednicy lub ból w połowie pleców (gdy nerki są zakażone)
- odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości wody z ciała, objawy obejmują suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, oszołomienie lub osłabienie, zwłaszcza podczas wstawania, omdlenia)
- wzdęcia z oddawaniem wiatrów
- badania krwi mogą wykazać wzrost poziomu złego cholesterolu (zwanego LDL – rodzaj tłuszczu we krwi)
- badania krwi mogą wykazywać wzrost liczby czerwonych krwinek we krwi (nazywanych hematokrytem)
- badania krwi mogą wykazywać podwyższone parametry związane z czynnością nerek (takie jak „kreatynina”).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zynquista

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Nie stosować leku w przypadku zauważenia uszkodzenia opakowania lub innych oznak naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zynquista

- Substancją czynną leku jest sotagliflozyna.
- Każda tabletką zawiera 200 mg sotagliflozyny.

- Pozostałe składniki to:
 - rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460i); kroskarmeloza sodowa; bezwodna krzemionka koloidalna; magnezu stearynian; talk
 - powłoka tabletki: alkohol poli(winylowy); makrogol; tytanu dwutlenek (E 171); talk; indygotyna (E132)
 - tusz nadruku: szelak; żelaza tlenek czarny (E172); glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Zynquista i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) Zynquista 200 mg są owalne, niebieskie, z wykonanym czarnym tuszem nadrukiem „2456” po jednej stronie (długość tabletki: 14,2 mm, szerokość tabletki: 8,7 mm).

Lek Zynquista jest dostępny w nieprzezroczystych blistrach PVC/PCTFE/Aluminium.

Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 tabletek powlekanych i opakowanie zbiorcze 200 tabletek powlekanych (2 opakowania po 100 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Niemcy

Wytwórca :

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu/>.