

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete na konci časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg sotagliflozínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválna, modrá, filmom obalená tableta, na jednej strane vytlačené s čiernym atramentom „2456“ (dĺžka tablety: 14,2 mm, šírka tablety: 8,7 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zynquista je indikovaná ako doplnok k inzulínovej liečbe na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých s diabetom mellitus 1. typu s Body Mass Indexom (BMI) ≥ 27 kg/m², ktorí nedosiahli adekvátnu glykemickú kontrolu napriek optimálnej inzulínovej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Zynquista musí iniciovať a kontrolovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou diabetes mellitus 1. typu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg sotagliflozínu jedenkrát denne pred prvým denným jedlom. Ak je po najmenej troch mesiacoch potrebné ďalšie zlepšenie glykemickej kontroly, u pacientov, ktorí tolerujú sotagliflozín 200 mg, môže byť dávka zvýšená na 400 mg jedenkrát denne.

Pred začatím liečby sotagliflozínom 200 mg a pred zvýšením dávky sotagliflozínu na 400 mg:

- Je potrebné zvážiť rizikové faktory pre vznik diabetickej ketoacidózy (DKA) a hladina ketónov musí byť v norme. Ak je hladina ketónov zvýšená (hodnota beta-hydroxybutyrátu (blood beta-hydroxybutyrate - BHB) v krvi, je vyššia ako 0,6 mmol/l alebo hladina ketónov v moči je 1 plus (+)), liečba sotagliflozínom sa nemá začať a ani dávka sotagliflozínu sa nemá zvyšovať na 400 mg, až kým hladina ketónov nebude v norme (pozri časť 4.4).
- Odporúča sa, aby si pacienti v priebehu jedného až dvoch týždňov pred začatím liečby sotagliflozínom merali hladinu ketónov v krvi alebo moči a aby sa oboznámili s tým, ako ovplyvňuje ich správanie a okolnosti hladina ketónov.
- Pacienti musia byť schopní zvládať samostatne manažment každodenných aspektov svojho ochorenia, vrátane samostatného monitorovania glukózy a ketónov.

- Pacienti musia byť informovaní o riziku DKA na špeciálnom poradenskom stretnutí, ako rozpoznať rizikové faktory DKA, prejavy alebo príznaky, ako a kedy je potrebné monitorovať hladinu ketónov a aké opatrenia treba urobiť, ak je hladina ketónov zvýšená (pozri časť 4.4).
- U pacientov s týmto stavom sa pred začiatkom liečby sotagliflozínom odporúča korekcia zníženého objemu mimobunkovej tekutiny (pozri časť 4.4).

Sotagliflozín smie byť podávaný len ako doplnok k inzulínu. Aby sa zabránilo hypoglykémii pri prvej dávke sotagliflozínu, môže sa zväziť 20 % zníženie prvej bolusovej dávky inzulínu pred jedlom. Nasledujúce bolusové dávky sa majú nastaviť individuálne na základe výsledkov glukózy v krvi. Na začiatku liečby sotagliflozínom sa neodporúča znižovať bazálny inzulín. Následne je potrebné bazálny inzulín nastaviť podľa výsledkov glukózy v krvi. Ak je to potrebné, dávky inzulínu majú byť opatrne znížené, aby sa zabránilo ketóze a DKA.

Monitoring ketónov počas liečby

Počas úvodného jedného alebo dvoch týždňov liečby sotagliflozínom sa má pravidelne monitorovať hladina ketónov.

Po začatí liečby sa má frekvencia merania hladiny ketónov (buď v krvi alebo v moči) individualizovať podľa životného štýlu pacienta a/alebo rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

Pacienti majú byť poučení, čo je potrebné robiť pri zvýšenej hladine ketónov. Odporúčané opatrenia sú uvedené v tabuľke 1. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi pred meraním v moči.

Tabuľka 1: Opatrenia, ktoré treba urobiť pri zvýšenej hladine ketónov

klinický stupeň	hladina ketónov v krvi (beta-hydroxybutyrát)	ketóny v moči	opatrenia
Ketonémia alebo ketonúria	0,6-1,5 mmol/l	stopové alebo malé množstvo +	Pacient môže potrebovať podanie ďalšieho rýchloúčinkujúceho inzulínu a napiť sa vody. Ak je hladina glukózy normálna alebo nízka, je potrebný príjem sacharidov. Po dvoch hodinách je potrebné znovu zmerať hladinu ketónov. Je potrebné často kontrolovať hladinu glukózy, aby nedošlo k hypoglykémii alebo hyperglykémii. Ak zvýšená hladina a prítomnosť príznakov pretrváva, pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc a prestať užívať sotagliflozín.

Hroziaca DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	stredné ++	Pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc a prestať užívať sotagliflozín. Pacient môže potrebovať podanie ďalšieho rýchloúčinkujúceho inzulínu a napiť sa vody. Ak je hladina glukózy normálna alebo nízka, je potrebný príjem ďalších sacharidov. Po dvoch hodinách treba znovu zmerať hladinu ketónov. Je potrebné často kontrolovať hladinu glukózy, aby nedošlo k hyperglykémii alebo hypoglykémii.
Pravdepodobná DKA	> 3,0 mmol/l	Vysoké až veľmi vysoké +++ / ++++	Pacient má ísť bez meškania na pohotovosť a prestať užívať sotagliflozín. Pacient môže potrebovať podanie ďalšieho rýchloúčinkujúceho inzulínu a napiť sa vody. Ak je hladina glukózy normálna alebo nízka, je potrebný príjem ďalších sacharidov.

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku, má ju užiť čo najskôr po tom, ako si na to spomenie. V jeden deň sa nemá užiť dvojité dávky.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

V súvislosti s vekom nie je odporúčaná žiadna úprava dávky.

U pacientov vo veku 65 rokov a starších je potrebné brať do úvahy funkciu obličiek a riziko zníženia objemu mimobunkovej tekutiny (pozri časti 4.4 a 4.8). Vzhľadom na obmedzené terapeutické skúsenosti sa neodporúča začať s liečbou sotagliflozínom u pacientov vo veku 75 rokov a viac.

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím podávania sotagliflozínu a potom periodicky sa odporúča vyhodnotenie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Podávanie sotagliflozínu sa neodporúča začať v prípade, že eGFR je menšie ako 60 ml/min/1,73 m² a liečbu je potrebné prerušiť, ak je eGFR trvalo menej ako 45 ml/min/1,73 m² (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pretože liečba u takýchto pacientov nebola sledovaná, sotagliflozín sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD) alebo pacientom na dialýze (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky. Sotagliflozín sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť sotagliflozínu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Sotagliflozín sa má užívať jedenkrát denne pred prvým denným jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diabetická ketoacidóza

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa majú u pacientov so zvýšeným rizikom DKA používať opatrne. V klinických štúdiách (dve spojené 52-týždňové štúdie kontrolované placebom) sotagliflozínu bol výskyt diabetickej ketoacidózy (DKA) vyšší v skupine liečenej sotagliflozínom v porovnaní so skupinou s placebom (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sotagliflozínom

Pred začatím liečby je potrebné pacientov vyhodnotiť vzhľadom na riziko DKA.

Liečba sotagliflozínom sa nemá začať, ak je u pacientov vyššie riziko DKA, napríklad:

- Pacienti s nízkymi nárokmi na inzulín.
- Pacient, ktorý nie je liečený optimálnou inzulínovou dávkou alebo ktorý mal v poslednom období problémy s dodržiavaním liečby alebo s opakovanými chybami pri dávkovaní inzulínu a ktorý pravdepodobne nedodrží adekvátne dávkovanie inzulínu.
- Pacienti s nedávnou alebo rekurentnou DKA v anamnéze (napr. 1 epizóda za posledné 3 mesiace alebo viac ako 1 epizóda za posledných 6 mesiacov).
- Pacienti so zvýšenými nárokmi na inzulín kvôli akútnemu ochoreniu alebo operácii.
- Pacienti so zvýšenou hladinou ketónov (hodnota BHB vyššia ako 0,6 mmol/l alebo ketóny v moči 1 plus (+)). Pri zvýšenej hladine ketónov (hodnota BHB vyššia ako 0,6 mmol/l) sa liečba sotagliflozínom nemá začať dovtedy, kým sa hladina nedostane do normy (pozri časť 4.2).
- Pacienti, ktorí si nedokážu alebo nechcú monitorovať ketóny.
- Pacienti, ktorí trvajú na udržiavaní obmedzeného príjmu kalórií, sacharidov alebo ketogénnej diéty, alebo ktorí si chronicky dávajú nižšie dávky inzulínu (napr. aby zostali v lipolytickom stave).
- Pacienti s nadmernou konzumáciou alkoholu alebo užívajúci nezákonné drogy.

Pacienti, ktorí používajú inzulínovú pumpu, majú väčšie riziko DKA a majú vedieť, ako majú pumpu používať, ako riešiť bežné problémy pri prerušení dodávania inzulínu pomocou pumpy (problémy so vstupným miestom, upchatými hadičkami, prázdny zásobník a pod.) a ako si podávať náhradné inzulínové injekcie pomocou pera alebo striekačky, ak je to pri poruche pumpy nutné. Pacienti si majú monitorovať hladinu ketónov tri až štyri hodiny po výmene súčastí pumpy. Pacienti používajúci pumpu si majú kontrolovať hladinu ketónov pri každom podozrení na prerušenie dodávania inzulínu, a to bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Pri nevysvetliteľnej vysokej hladine glukózy v krvi si majú v priebehu 2 hodín podať injekciu inzulínu a liečbu sotagliflozínom je potrebné prerušiť. Ak je vysoká hladina ketónov, je potrebné sa riadiť pokynmi uvedenými v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Sotagliflozín sa má podávať iba pacientom:

- ktorí majú prístup k testovacím materiálom na meranie hladiny ketónov a ktorí majú možnosť v prípade zvýšenej hladiny ketónov v krvi alebo v moči navštíviť lekára.
- ktorí sú schopní monitorovať si hladinu ketónov a vedia, kedy je to najvhodnejšie.

Keď lekár prvýkrát predpíše pacientovi sotagliflozín, poskytne mu v rámci špeciálnej poradne Príručku pre pacienta a Informačnú kartu pre pacienta, ktoré sú k dispozícii aj cez QR kód alebo na webovej stránke. Informačná karta pre pacienta sa nachádza aj v balení lieku.

Pacient musí byť informovaný:

- ako rozpoznať rizikové faktory, ktoré môžu byť predispozíciou ketózy a DKA (okrem iného vrátane nedávnej alebo rekurentnej DKA v anamnéze, vynechanej alebo zníženej dávky inzulínu, zníženého kalorického príjmu alebo závažnej dehydratácie, intenzívneho cvičenia, pridruženej choroby, operácie, nadmerného pitia alkoholu a prerušenia infúzie inzulínu u pacientov, ktorí používajú inzulínovú pumpu),
- ako rozpoznať prejavy alebo príznaky DKA, s dôrazom na to, že DKA sa môže objaviť dokonca vtedy, keď je hladina glukózy v krvi pod hodnotou 14 mmol/l (250 mg/dl),
- kedy prerušiť liečbu sotagliflozínom (pozri časť 4.2),
- aké opatrenia urobiť pri podozrení na ketózu/DKA.

Odporúča sa, aby si pacienti v priebehu jedného až dvoch týždňov pred začatím liečby sotagliflozínom merali východiskovú hladinu ketónov v krvi alebo moči a aby vedeli rozpoznávať správanie/okolnosti spojené so zvýšenou hladinou ketónov a ako pri tom postupovať.

Manažment rizika DKA

V prípade nešpecifických príznakov, ako je nevoľnosť, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, sťažené dýchanie, zmätenosť, nezvyčajná únava alebo ospalosť, musí byť zvážené riziko diabetickej ketoacidózy. Je možné, že nežiaduce účinky vyskytujúce sa pri sotagliflozíne môžu byť podobné príznakom DKA. U pacientov sa má posúdiť, či ide o ketoacidózu hneď, ako sa tieto príznaky objavujú, a to zameraním hladiny ketónov v moči alebo krvi, bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Epizódy DKA počas užívania sotagliflozínu môžu byť atypické, pacienti nemusia mať hladinu glukózy v krvi takú vysokú, ako sa očakáva. Atypické prejavy DKA (t.j. normálne alebo mierne zvýšené hladiny cukru v krvi) môžu oneskoriť diagnózu a liečbu.

Počas liečby sotagliflozínom

- pacient musí zachovávať optimálne dávkovanie inzulínu.
- ak je potrebné zabrániť hypoglykémii, dávka inzulínu má byť opatrne znížená, aby nenastala ketóza a DKA (pozri časť 4.2).
- ak sa liečbou nedá dosiahnuť adekvátna inzulinizácia, je potrebné zvážiť prerušenie podávania sotagliflozínu.

U pacientov, ktorí sú hospitalizovaní kvôli veľkým operáciám alebo závažným akútnym ochoreniam, je potrebné liečbu sotagliflozínom ukončiť.

Monitorovanie ketónov počas liečby

Po začatí liečby sotagliflozínom je potrebné pravidelne monitorovať ketóny počas prvého týždňa až prvých dvoch týždňov, potom je potrebné frekvenciu testovania hladiny ketónov individualizovať podľa životného štýlu pacienta a/alebo rizikových faktorov. U všetkých pacientov sa odporúča, aby si ketóny merali pri všetkých zmenách pravidelného režimu, vrátane zníženého príjmu sacharidov, interkurentných ochorení, zníženia celkovej dennej dávky inzulínu, fyzickej aktivity a stresu. Ketóny sa majú merať opakovane pri výskyte akýchkoľvek prejavov alebo príznakov podobných DKA alebo euglykemickej DKA. Meranie hladiny ketónov v krvi sa uprednostňuje pred meraním hladiny ketónov v moči.

Pacienti musia byť informovaní, čo majú urobiť pri zvýšenej hladine ketónov. Odporúčané opatrenia sú uvedené v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Liečba DKA

U pacientov, u ktorých je podozrenie na DKA alebo u ktorých bola DKA diagnostikovaná, sa má liečba sotagliflozínom okamžite prerušiť.

Pri užívaní sotagliflozínu sa DKA môže vyskytnúť pri nízkej, normálnej alebo vysokej hladine glukózy v krvi. DKA sa má liečiť štandardným spôsobom. Okrem hydratácie a dodatočného rýchloúčinkujúceho inzulínu môže byť potrebný doplnkový príjem sacharidov v závislosti od hladiny cukru (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Opätovné začatie liečby sotagliflozínu sa neodporúča, kým nie je identifikovaná a vyriešená príčina ketoacidózy (napr. porucha pumpy, akútne interkurentné ochorenie, nadmerné zníženie inzulínu).

Porucha funkcie obličiek

Po začatí liečby sotagliflozínom sa môže vyskytnúť abnormálna funkcia obličiek (zvýšený sérový kreatinín a znížené eGFR) (pozri časť 4.8). Pacienti s hypovolémiou môžu byť na tieto zmeny náchylnejší.

Užívanie sotagliflozínu sa neodporúča začínať u pacientov s eGFR < 60 ml/min a ak eGFR pretrváva na hodnote nižšej ako 45 ml/min, je nutné liečbu ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Sotagliflozín sa nemá podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, konečným štádiom ochorenia obličiek (ESRD) alebo pacientom na dialýze, pretože štúdiá s takýmito pacientmi nebola uskutočnená (pozri časť 4.2).

Monitorovanie funkcie obličiek sa odporúča nasledovne:

- Pred začatím liečby sotagliflozínom a potom priebežne monitorovať aspoň raz ročne (pozri časť 4.2).
- Pred začatím súbežnej liečby ďalšími liekmi, ktoré môžu znižovať funkciu obličiek a potom pravidelne.
- Monitorovanie funkcie obličiek častejšie, aspoň 2 až 4-krát ročne, sa odporúča u pacientov s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m².

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene sú z klinických štúdií k dispozícii len obmedzené skúsenosti. Sotagliflozín sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene, keďže je u nich expozícia sotagliflozínu zvýšená (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hypotenzia/zníženie objemu mimobunkových tekutín

Na základe mechanizmu účinku inhibítorov sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), zvýšením vylučovania glukózy močom (UGE), sotagliflozín indukuje osmotickú diurézu, ktorá môže znižovať intravaskulárny objem a krvný tlak (pozri časti 4.8 a 5.1). Sotagliflozín môže spôsobovať zníženie intravaskulárneho objemu (pozri časť 4.8). Po začatí liečby sotagliflozínom sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia, a to najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek, starších pacientov, u pacientov s nízkym systolickým krvným tlakom a u pacientov na diuretikách. Pred začatím liečby sotagliflozínom sa má vyhodnotiť zníženie objemu a v prípade potreby ho upraviť. U pacientov sa majú po začatí liečby monitorovať prejavy a príznaky hypotenzie.

V prípade stavov, ktoré môžu viesť k strate tekutín (napr. gastrointestinálne ochorenie), sa odporúča u pacientov, ktorí užívajú sotagliflozín, starostlivo monitorovať stav objemu (t.j. lekárske vyšetrenie, meranie tlaku krvi, laboratórne testy vrátane stanovenia hematokritu) a elektrolytov. Kým sa strata tekutín neupraví, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby sotagliflozínom.

Genitálne mykotické infekcie

Konzistentne s mechanizmom inhibície SGLT2 so zvýšeným UGE sotagliflozín zvyšuje riziko genitálnych mykotických infekcií, ako sa uvádza v klinických štúdiách (pozri časť 4.8). Rozvinutie genitálnych mykotických infekcií je pravdepodobnejšie u pacientov s chronickými alebo rekurentnými genitálnymi mykotickými infekciami v anamnéze. Pacientov je potrebné monitorovať a vhodným spôsobom liečiť.

Infekcie močových ciest

Pri liečení pyelonefritídy alebo urosepsy sa má zvážiť dočasné prerušenie podávania sotagliflozínu.

Starší pacienti

U starších pacientov môže byť zvýšené riziko zníženia objemu mimobunkovej tekutiny (pozri časť 4.2).

Amputácie dolných končatín

V prebiehajúcich dlhodobých klinických štúdiách s iným inhibítorom SGLT2 bolo pozorované zvýšenie počtu prípadov amputácie dolných končatín (hlavne prstu na nohe). Nie je známe, či sa jedná o skupinový účinok. Ako u všetkých diabetických pacientov, je dôležité poučiť pacientov o rutínnej preventívnej starostlivosti o nohy.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

Po uvedení na trh boli hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej aj ako Fournierova gangréna) u žien a mužov, ktorí užívali iné inhibítory SGLT2. Je to zriedkavá ale závažná a potenciálne život ohrozujúca nežiaduca udalosť, ktorá si vyžaduje urgentný operačný zásah a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné poučiť, že musia vyhľadať lekársku pomoc v prípade, že spozorujú kombináciu príznakov bolesti, podráždenia, erytému alebo opuchu v perineálnej oblasti alebo v oblasti genitálií s horúčkou alebo malátnosťou. Treba si uvedomiť, že buď urogenitálna infekcia alebo perineálny absces môže predchádzať nekrotizujúcej fasciitíde. Pri podozrení na Fournierovu gangrénu je nutné prerušiť liečbu sotagliflozínom a zaviesť rýchlu liečbu (vrátane nasadenia antibiotík a chirurgického zásahu).

Laboratórne vyšetrenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku budú mať pacienti užívajúci sotagliflozín pozitívne testy na prítomnosť glukózy v moči.

Interferencia s testami na prítomnosť liekov/laboratórnymi vyšetreniami

Interferencia s testom 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Monitorovanie glykemickej kontroly pomocou 1,5-AG testu sa neodporúča, nakoľko merania 1,5-AG sú nespoľahlivé pri vyhodnocovaní glykemickej kontroly u pacientov užívajúcich lieky inhibujúce SGLT2. Na monitorovanie glykemickej kontroly sa majú používať alternatívne metódy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na sotagliflozín

Súbežné podávanie rôznych dávkových režimov rifampicínu, induktora rôznych UGT a CYP metabolizujúcich enzýmov, s jednou dávkou 400 mg sotagliflozínu malo za následok zníženie $AUC_{0-\infty}$ (60 %) a C_{max} (40 %) sotagliflozínu. Toto zníženie expozície sotagliflozínu môže znížiť jeho

účinnosť. Ak sa spolu so sotagliflozínom musí podávať niektorý induktor enzýmu (napr. rifampicín, fenytoín, fenobarbital, ritonavir), je potrebné zvážiť časté monitorovanie hladiny glukózy.

Interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že metformín, metoprolol, midazolam, rosuvastatín a perorálna antikoncepcia nemajú žiadny klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku sotagliflozínu.

Účinky sotagliflozínu na iné lieky

Pri podávaní spolu so sotagliflozínom 400 mg dochádza k zvýšeniu AUC_{0-inf} a C_{max} digoxínu (27 %, resp. 52 %), a to vzhľadom na inhibíciu P-gp sotagliflozínom. Pacienti užívajúci sotagliflozín súbežne s digoxínom majú byť vhodným spôsobom monitorovaní.

Pri súbežnom podávaní sotagliflozínu bolo preukázané zvýšenie celkovej expozície a C_{max} rosuvastatínu približne 1,2 a 1,4-násobne v uvedenom poradí a nepovažuje sa za klinicky relevantné. Avšak mechanizmus za obmedzeným zvýšením expozície nie je úplne objasnený, pretože sotagliflozín a M19 (sotagliflozín 3-O-glucuronid) sú charakterizované ako inhibítory BCRP *in vitro* a M19 aj ako inhibítor OATP1B3 a OAT3. Rosuvastatín je známy substrát OATP, BCRP a OAT3. Nedá sa vylúčiť, že sotagliflozín môže interagovať s ostatnými citlivými substrátmi OAT3, OATP a/alebo BCRP (napr. fexofenadín, paklitaxel, bosentan, metotrexát, furosemid, benzylpenicilín), z čoho by vyplýval potenciálne väčší nárast expozície ako je pozorovaný pri rosuvastatíne. Je to potrebné vyhodnotiť v prípade, pri používaní týchto substrátov je potrebné ďalšie monitorovanie z hľadiska bezpečnosti.

Na základe údajov *in-vitro* sa nedá vylúčiť obmedzená indukcia CYP2C9, CYP2B6 a CYP1A2. Substráty týchto enzýmov sa majú monitorovať, či nedochádza k zníženiu účinnosti.

Inzulín

Inzulín môže zvyšovať riziko hypoglykémie. Ak sa inzulín používa v kombinácii so sotagliflozínom, môžu byť potrebné nižšie dávky inzulínu, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití sotagliflozínu počas gravidity.

Štúdie na zvieratách ukázali, že sotagliflozín prechádza cez placentu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky toxicity na fertilitu a graviditu (pozri časť 5.3). V postnatálnej štúdii na potkanoch, zodpovedajúcej druhému a tretiemu trimestru ľudskej gravidity, boli pozorované farmakologicky reverzibilné zmeny na obličkách (pozri časť 5.3). Preto sa sotagliflozín neodporúča používať počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Keď sa zistí gravidita, ako preventívne opatrenie, sa liečba sotagliflozínom má prerušiť.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vylučovaní sotagliflozínu do materského mlieka.

Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie sotagliflozínu do mlieka.

Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/batoľatá.

Sotagliflozín sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Pre sotagliflozín neboli vykonané žiadne štúdie o účinku na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sotagliflozín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti však majú byť upozornení na riziko hypoglykémie, keďže sotagliflozín sa používa v kombinácii s inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami boli genitálne mykotické infekcie, diabetická ketoacidóza a hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V súhrne dvoch 52-týždňových placebo kontrolovaných klinických štúdií popísaných vyššie boli identifikované nasledujúce nežiaduce reakcie. Nižšie uvedené nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (SOC). Kategórie frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu		
	Veľmi časté	Časté	Menej časté
<i>Infekcie a nákazy</i>	ženské genitálne mykotické infekcie ^{a, †}	mužské genitálne mykotické infekcie ^{b, †} infekcie močových ciest ^{*, †}	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		diabetická ketoacidóza ^{*, †}	
<i>Poruchy ciev</i>		zníženie objemu mimobunkových tekutín ^{*, c, †}	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		hnačka, nadúvanie	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		zvýšené močenie ^d , zvýšený kreatinín v krvi/znížená glomerulárna filtrácia [†]	
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zvýšené ketóny v krvi, zvýšené hladiny lipidov v sére ^e , zvýšený hematokrit ^f	

* Pozri časť 4.4

† Ďalšie informácie nájdete v bodoch uvedených nižšie.

^a Skupina nežiaducich účinkov zahŕňa, okrem iného: vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, vulvitída, vulvovaginálna kandidóza, genitálna infekcia, genitálna kandidóza, genitálna mykóza, vulvovaginitída, urogenitálna mykóza.

^b Skupina nežiaducich účinkov zahŕňa, okrem iného: balanopostitída, genitálne mykózy, kandidová balanitída, epididymitída.

^c Skupina nežiaducich účinkov zahŕňa: dehydratácia, hypovolémia, posturálny závrat, ortostatická hypotenzia, hypotenzia, synkopa a presynkopa, hlásená v súvislosti so znížením objemu mimobunkových tekutín.

^d Skupina nežiaducich účinkov zahŕňa: zvýšený výdaj moču, polydipsia, nutkanie na močenie, noktúria, pollakiúria a polyúria

^e Priemerná percentuálna zmena oproti východiskovej hodnote pre sotagliflozín 200 mg a 400 mg oproti placebo boli HDL-C 3,3 %, resp. 4,2 % oproti 0,5 %; LDL-C 5,0 %, resp. 6,1 % oproti 3,3 %; triglyceridy 5,7 %, resp. 5,4 % oproti 2,7 %.

^f Pomer subjektov, ktorí splnili kritériá hematokritu >50 % bol vyšší v skupinách sotagliflozín 200 mg a 400 mg (6,7 % a 8,2 %) v porovnaní so skupinou placebo (2,7%)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Diabetická ketoacidóza

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sotagliflozínu bolo pacientom odporúčané, aby si v prípade podozrenia na príznaky DKA kontrolovali ketóny v moči alebo krvi a vyhľadali lekársku radu/pomoc, ak nimi nameraná hodnota ketónov v krvi bola > 0,6 mmol/l. Súhrnné 52-týždňové údaje preukázali zvýšený výskyt DKA v závislosti od dávky sotagliflozínu (2,9 % pre sotagliflozín 200 mg a 3,8 % pre sotagliflozín 400 mg) v porovnaní s placebom (0,2 %). Miera incidencie upravená podľa expozície bola 3,12, 4,19 a 0,21 subjektov na 100 paciento-rokov pre sotagliflozín 200 mg, sotagliflozín 400 mg a placebo. Pätnásť z 35 prípadov (43 %) zaznamenalo DKA s hodnotami glukózy v glykemickom rozsahu 8 až 14 mmol/l. V širšej skupine vrátane všetkých pacientov s diabetom mellitus 1. typu v štúdiách fázy 2 a 3 bola miera incidencie upravená podľa expozície 3,07, 5,29 a 0,76

subjektov na 100 paciento-rokov pre sotagliflozín 200 mg, sotagliflozín 400 mg a placebo (pozri časť 4.4).

Zníženie objemu mimobunkových tekutín

Sotagliflozín spôsobuje osmotickú diurézu, ktorá môže viesť k zníženiu intravaskulárneho objemu a nežiaducim reakciám týkajúcich sa zníženia objemu mimobunkových tekutín. Nežiaduce reakcie súvisiace so znížením objemu mimobunkových tekutín (napr. hypovolémia, pokles krvného tlaku, pokles systolického krvného tlaku, hypotenzia, ortostatická hypotenzia a synkopa) boli zaznamenané u 2,7 %, 1,1 a 1,0 % pacientov liečených sotagliflozínom 200 mg, sotagliflozínom 400 mg a placebo. Sotagliflozín môže zvyšovať riziko hypotenzie u pacientov, u ktorých je riziko zníženia objemu (pozri časť 4.4).

Genitálne mykotické infekcie

Incidencia ženských genitálnych infekcií (napr. vulvovaginálna mykotická infekcia, vaginálna infekcia, vulvovaginálna kandidóza a vulvitída) bola zvýšená v skupine sotagliflozín 200 mg a 400 mg (15,4 %, resp. 17,3 %) v porovnaní s placebo (4,7 %). Väčšina prípadov bola mierna alebo stredne závažná a neboli hlásené žiadne závažné prípady. K prerušeniu liečby z dôvodu genitálnych mykotických infekcií došlo u 1,2 %, 1,1 % a 0,8 % pacientov liečených sotagliflozínom 200 mg, sotagliflozínom 400 mg a placebo.

Incidencia mužských genitálnych infekcií (napr. balanopostitída, genitálna mykóza) bola zvýšená pri sotagliflozíne 200 mg (3,0 %), sotagliflozíne 400 mg (6,3 %) v porovnaní s placebo (1,1 %). Všetky udalosti boli miernej alebo stredne závažnej intenzity a neboli žiadne závažné prípady. K prerušeniu z dôvodu genitálnych mykotických infekcií došlo u 0 %, 0,4 % a 0,4 % pacientov liečených sotagliflozínom 200 mg, sotagliflozínom 400 mg a placebo.

Infekcie močových ciest

Celková frekvencia hlásených infekcií močových ciest bola 7,1 % pre sotagliflozín 200 mg v porovnaní s 5,5 % pre sotagliflozín 400 mg a 6,1 % pre placebo. Incidencia infekcií močových ciest u ženských subjektov bola hlásená u 12 % pacientiek liečených sotagliflozínom 200 mg a 10,6 % placebo v porovnaní so 7,0 % so sotagliflozínom 400 mg; incidencia infekcií močových ciest u mužských subjektov bola 2,3 % a 4,0 % pri sotagliflozíne 200 mg a 400 mg v porovnaní s 1,8 % pri placebe. Všetky udalosti infekcií močových ciest boli miernej alebo stredne závažnej intenzity, okrem jedného závažného prípadu (mužský subjekt v skupine sotagliflozín 400 mg). Dva prípady (2 prípady cystitídy) boli závažné; obidva sa vyskytli u mužských subjektov v skupine sotagliflozín 400 mg.

Zvýšený kreatinín v krvi/znížená glomerulárna filtrácia a udalosti spojené s obličkami

Sotagliflozín sa spájal s poklesom priemernej hodnoty eGFR v 4. týždni (-4,0 % a -4,3 % pre sotagliflozín 200 mg a 400 mg) oproti placebo (-1,3 %), čo bol vo všeobecnosti prechodový jav počas pokračujúcej liečby a bol reverzibilný. Priemerné zvýšenie sérového kreatinínu oproti východiskovej hodnote do 4. týždňa bol 4,0 %, 4,3 % a 1,4 % pre sotagliflozín 200 mg, sotagliflozín 400 mg a placebo v uvedenom poradí. V 24. a 52. týždni bola zmena oproti východiskovej hodnote rovnaká alebo nižšia ako 0,02 mg/dl aj pre sotagliflozín 200 mg aj pre sotagliflozín 400 mg.

Incidencia udalostí spojených s obličkami bola nízka a podobná vo všetkých skupinách (1,5 %, 1,5 % a 1,3 % pre sotagliflozín 200 mg, sotagliflozín 400 mg a placebo v uvedenom poradí).

Tabuľka 3: Zmeny sérového kreatinínu a eGFR oproti východiskovej hodnote v dvoch spojených 52-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách

		Placebo (N=526)	Sotagliflozín 200 mg (N=524)	Sotagliflozín 400 mg (N=525)
Priemerná východisková hodnota	N	526	524	525
	Kreatinín (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
4. týždeň, priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	N	511	502	505
	Kreatinín (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
24. týždeň, priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	N	481	479	477
	Kreatinín (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
52. týždeň, priemerná zmena oproti východiskovej hodnote	N	374	392	380
	Kreatinín (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zdravým dobrovoľníkom boli podávané opakované dávky 800 mg jedenkrát denne a tieto dávky boli dobre tolerované.

V prípade predávkovania sa má začať s podpornou liečbou podľa klinického stavu pacienta. Odstránenie sotagliflozínu hemodialýzou nebolo skúmané.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), kód ATC: A10BK06

Mechanizmus účinku

Sotagliflozín je duálny inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra typu 1 (SGLT1) a SGLT2. Lokálna intestinálna inhibícia SGLT1, hlavného transportéra pre absorpciu glukózy, spomaľuje a znižuje absorpciu glukózy v proximálnej časti čreva, čo vedie k zmierneniu a oneskoreniu postprandiálnej hyperglykémie. SGLT2 je predominantný transportér zodpovedný za opätovnú absorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu naspäť do krvného obehu. Inhibovaním SGLT2 sotagliflozín redukuje obličkovú reabsorpciu filtrovanej glukózy a znižuje obličkový prah pre glukózu, a tým zvyšuje vylučovanie glukózy močom.

Farmakodynamické účinky

Vylučovanie glukózy močom

V 12-týždňovej štúdii rozsahu dávok, v súlade s inhibíciou SGLT2, 24-h placebo korigovaná zmena vylučovania glukózy močom (UGE) oproti východiskovej hodnote vzrástla o 57,7 gramu ($p < 0,001$) a o 70,5 gramu ($p < 0,001$) u pacientov s diabetom 1. typu užívajúcich 200 mg a 400 mg sotagliflozínu v uvedenom poradí, čo zodpovedá inhibícii SGLT2.

Postprandiálna redukcia hladiny glukózy

V 12-týždňovej štúdii rozsahu dávok, v súlade s inhibíciou SGLT1, placebo korigovaná zmena hladiny postprandiálnej glukózy (PPG) 2 hodiny po jedle oproti východiskovej hodnote, meraná po štandardizovanom zmiešanom jedle, sa znížila o 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) a o 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) u pacientov užívajúcich 200 mg a 400 mg sotagliflozínu v uvedenom poradí, čo zodpovedá inhibícii SGLT1.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť sotagliflozínu u pacientov s diabetom 1. typu, ktorý nie je ich súčasťou inzulinovou liečbou adekvátne kontrolovaný, bola vyhodnocovaná v troch dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách. V InTandem1 (štúdia 1) a v InTandem2 (štúdia 2) sa sotagliflozín užíval ako doplnok k optimalizovanej liečbe inzulínom a v InTandem3 (štúdia 3) sa sotagliflozín užíval ako doplnok k akémukoľvek existujúcemu inzulinovému režimu u pacientov, ktorí nedosiahli cieľové hodnoty HbA1c.

Štúdia 1 a štúdia 2

Účinnosť a bezpečnosť sotagliflozínu, 200 mg alebo 400 mg podávaného jedenkrát denne ako doplnok optimalizovanej inzulinovej liečby bola vyhodnocovaná v porovnaní s liečbou samotným inzulínom, a to v dvoch dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách (štúdia 1 a štúdia 2), vykonaných na 1575 pacientoch s diabetom 1. typu používajúcich inzulinovú pumpu alebo inzulinovú liečbu formou injekcií podávaných niekoľkokrát denne. Každá štúdia mala trvanie 52 týždňov a primárne a kľúčové sekundárne cieľové parametre boli hodnotené po 24 týždňoch.

6 týždňov pred randomizáciou bola dávka inzulínu upravená (optimalizovaná), aby sa dosiahli nasledujúce glykemické ciele nalačno/preprandiálne, pacientom samostatne meraná glukóza v krvi (SMBG) 4,4-7,2 mmol/l a 2-hodiny/maximum postprandiálne meraná SMBG glukóza < 10 mmol/l. Pacienti boli potom udržiavaní na optimalizovanom inzulíne a randomizovaní do skupín, ktorým bol podávaný sotagliflozín 200 mg, sotagliflozín 400 mg alebo samotný inzulín. Pri prvom jedle v 1. deň dostali pacienti pokyn, aby znížili svoj vypočítaný (alebo zvyčajný) sacharidový bolusový inzulín o 30 %. Optimalizácia inzulínu pokračovala počas celej štúdie.

Do štúdie 1 celkovo vstúpilo 793 pacientov. Priemerný vek pacientov bol 46 rokov, 8,1 % malo 65 alebo viac rokov. Priemerné trvanie diabetu bolo 24,4 roka, 60 % pacientov používalo inzulinovú pumpu a 40 % si podávalo injekcie niekoľkokrát denne. V štúdii bolo 48 % mužov a 92 % belochov, 84 % randomizovaných pacientov štúdiu dokončilo. Priemerná hodnota eGFR bola 87 ml/min/1,73 m² a 5,7 % pacientov malo eGFR medzi 45 a 60 ml/min/1,73 m². Priemerný BMI bolo 30 kg/m² a 23 % pacientov malo systolický krvný tlak ≥ 130 mmHg. Pri skríningu bolo HbA1c 8,21 %, 8,26 % a 8,20 % v skupine inzulín, inzulín+sotagliflozín 200 mg a inzulín+sotagliflozín 400 mg.

Do štúdie 2 celkovo vstúpilo 782 pacientov. Priemerný vek pacientov bol 41 rokov, 4,2 % malo 65 alebo viac rokov. Priemerné trvanie diabetu bolo 18 rokov, 26 % pacientov používalo inzulinovú pumpu a 74 % užívalo injekcie niekoľkokrát denne. V štúdii bolo 52 % mužov a 96,2 % belochov, 87 % randomizovaných pacientov štúdiu dokončilo. Priemerná hodnota eGFR bola 92 ml/min/1,73 m² a 3,3 % pacientov malo eGFR medzi 45 a 60 ml/min/1,73 m². Priemerný BMI bol 28 kg/m² a 32 % pacientov malo systolický krvný tlak ≥ 130 mmHg. Pri skríningu bolo HbA1c 8,42 %, 8,35 % a 8,38 % v skupine inzulín, inzulín+sotagliflozín 200 mg a inzulín+sotagliflozín 400 mg.

V 24. týždni viedla liečba sotagliflozínom 200 mg alebo 400 mg k štatisticky významnému zníženiu HbA1c (p-hodnota < 0,001) v porovnaní so samotným inzulínom. Liečba sotagliflozínom mala za následok aj redukcii telesnej hmotnosti a FPG v porovnaní so samotným inzulínom (pozri tabuľku 4).

Hlavné výsledky pre dávku inzulínu a Dotazník o spokojnosti s liečbou cukrovky a Diabetes Distress Screening Scale sú uvedené v tabuľke 4.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 4: Výsledky 24-týždňovej štúdie so sotagliflozínom u pacientov s diabetes mellitus 1. typu nedostatočne kontrolovaným pomocou inzulínu (štúdia 1 – štúdia 2)

	Štúdia 1			Štúdia 2		
	Inzulín	Inzulín + sotagliflozín n 200 mg	Inzulín + sotagliflozín 400 mg	Inzulín	Inzulín + sotagliflozín 200 mg	Inzulín + sotagliflozín 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Priemerná východisková hodnota (po 6-týždňovej optimalizácii inzulínu)	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
V 24. týždni, priemerná hodnota	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS [95 % CI]	N/A	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0 % v 24. týždni, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Telesná hmotnosť (kg)						
Priemerná východisková hodnota	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	82,97
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS [95 % CI]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Dávka bolusového inzulínu (jednotka/deň)						
Priemerná východisková hodnota	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
% rozdiel oproti samotnému inzulínu, upravená	Irel.	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67 * [-19,79, -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]

	Štúdiá 1			Štúdiá 2		
	Inzulín	Inzulín + sotagliflozín 200 mg	Inzulín + sotagliflozín 400 mg	Inzulín	Inzulín + sotagliflozín 200 mg	Inzulín + sotagliflozín 400 mg
priemerná hodnota [95 % CI]						
Dotazník o spokojnosti s liečbou cukrovky						
Priemerná východisková hodnota	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Priemerná hodnota LS, rozdiel oproti placebu [95 % CI]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	Irel.	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Skriningová škála v súvislosti s cukrovkou						
Priemerná východisková hodnota	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Priemerná hodnota LS, rozdiel oproti placebu [95 % CI]	N/A.	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/A	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Dávka bazálneho inzulínu (jednotka/deň)						
Priemerná východisková hodnota	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS [95 % CI]	NA.	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	NA.	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: všetci randomizovaní a liečení pacienti Priemerné hodnoty LS namerané po východiskovej hodnote, rozdiely v priemernej hodnote LS, 95% CL a p-hodnoty pre každú jednotlivú štúdiu boli získané po zohľadnení chýbajúcich údajov *p<0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

V podskupinách delených podľa veku, pohlavia, rasy, geografickej oblasti, východiskovej hodnoty BMI, veku pri diagnostikovaní, východiskovej hodnoty HbA1c, eGFR, trvania ochorenia a spôsobu podávania inzulínu neboli zistené žiadne rozdiely v poklese HbA1c.

V kombinácii štúdií 1 a 2 boli podiely pacientov, ktorí ukončili 24 týždňov, 89,5 % spomedzi pacientov len na inzulíne a 91,4 % a 90,7 % spomedzi pacientov užívajúcich sotagliflozín 200 mg a sotagliflozín 400 mg v uvedenom poradí. Miera ukončenia 52 týždňov bola 84,2 %, 86,6 % a 85,3 % v uvedenom poradí.

Účinnosť počas 52-týždňového obdobia

Po ukončení 24 týždňov bolo zníženie hodnoty HbA1c -0,36% a -0,38 % a po 52 týždňoch to bolo -0,23 % a -0,32 % so sotagliflozínom 200 mg a sotagliflozínom 400 mg v uvedenom poradí. Podiel pacientov s A1C < 7,0 % po 24 týždňoch bol 19,0% pre placebo, 35,1 % pre sotagliflozín 200 mg, 40,4 % pre sotagliflozín 400 mg a po 52 týždňoch 18,3 % pre placebo, 28,6 % pre sotagliflozín 200 mg a 31,6 % pre sotagliflozín 400 mg.

Po ukončení 52 týždňov bolo zníženie telesnej hmotnosti, priemernej dennej dávky bolusového inzulínu, FPG bolo zachované v porovnaní so samostatným inzulínom.

Podštúdia CGM: 2-hod. PPG a čas v cieľovom rozsahu

Zo štúdie 1 a štúdie 2 sa 278 subjektov zúčastnilo v zaslepenej podštúdii kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM) (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Výsledky podštúdie CGM za 24 týždňov (súhrnné údaje, štúdia 1 a štúdia 2)

Charakteristika	Inzulín	Inzulín + sotagliflozín 200 mg	Inzulín + sotagliflozín 400 mg
N	93	89	96
Percento času v rozsahu 3,9-10,0 mmol/l			
Východisková hodnota (po 6-týždňovej optimalizácii inzulínu), priemerná hodnota LS	52,30	52,19	50,66
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	-1,26	4,09	10,45
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS % (p-hodnota)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001) †
Postprandiálna glukóza 2 hodiny po štandardizovanom zmiešanom jedle v mmol/l			
Priemerná východisková hodnota (po 6-týždňovej optimalizácii inzulínu)	12,76	11,75	11,64
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	-0,44	-2,37	-2,71
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS (p-hodnota)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* 5,35 % viac času v cieľovom rozsahu, zodpovedá 1,3 hod.			
† 11,71 % viac času v cieľovom rozsahu, zodpovedá 2,8 hod.			

Štúdia 3

InTandem 3 (štúdia 3) bola 24-týždňová štúdia vykonaná u pacientov s diabetom 1. typu s HbA1c $\geq 7,0$ % až $\leq 11,0$ % pri skríningu v akomkoľvek režime inzulínovej liečby za účelom vyhodnotenia účinnosti a bezpečnosti sotagliflozínu 400 mg jedenkrát denne oproti samotnému inzulínu.

Pri prvom jedle v 1. deň dostali pacienti pokyn, aby znížili svoj vypočítaný (alebo zvyčajný) sacharidový bolusový inzulín pri jedle o 30 %.

Priemerný vek pacientov bol 43 rokov, 7,2 % malo 65 alebo viac rokov. Priemerné trvanie diabetu bolo 20 rokov, 39 % pacientov používalo inzulínovú pumpu a 61 % malo inzulínovú liečbu a nepoužívalo inzulínovú pumpu.

V štúdiu bolo 50 % mužov a 88 % belochov, 87 % randomizovaných pacientov štúdiu dokončilo.

Priemerná hodnota eGFR bola 92 ml/min/1,73 m² a 5 % pacientov malo eGFR medzi 45 a 60 ml/min/1,73 m². Priemerná hodnota BMI bola 28 kg/m² a 29 % pacientov malo systolický krvný tlak ≥ 130 mmHg.

Výsledkom liečby sotagliflozínom 400 mg pred prvým denným jedlom v 24. týždni bolo, že štatisticky významne viac pacientov dosiahlo primárny koncový ukazovateľ čistého prínosu (pomer pacientov s HbA1c < 7,0 % v 24. týždni a žiadna epizóda závažnej hypoglykémie a žiadna epizóda DKA od randomizácie do 24. týždňa) v porovnaní so samotným inzulínom (28,6 % oproti 15,2 %) (p-hodnota < 0,001) a štatisticky významné zníženie priemernej hodnoty HbA1c (p-hodnota < 0,001).

Výsledkom liečby sotagliflozínom bolo taktiež zníženie telesnej hmotnosti a bolusovej dávky inzulínu v porovnaní so samotným inzulínom (pozri tabuľku 6). Výsledkom liečby sotagliflozínom bolo tiež zníženie telesnej hmotnosti a systolického krvného tlaku (u pacientov s východiskovými hodnotami

SBP ≥ 130 mmHg) v porovnaní so samotným inzulínom (pozri tabuľku 6). Hlavné výsledky ohľadne dávky inzulínu sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti 24-týždňovej placebo kontrolovanej štúdie sotagliflozínu ako doplnku k inzulínovej liečbe u pacientov, ktorí nedosiahli cieľové HbA1c (štúdia 3):

Charakteristika	Inzulín	Inzulín + sotagliflozín 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Východisková hodnota, priemerná hodnota LS	8,21	8,26
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	-0,33	-0,79
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS [95 % CI]	N/A	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0 % v 24. týždni, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Telesná hmotnosť (kg)		
Priemerná východisková hodnota	81,55	82,40
Zmena oproti východiskovej hodnote, Priemerná hodnota LS	0,77	-2,21
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS [95 % CI]	N/A	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Bolusový inzulín		
Priemerná východisková hodnota v jednotkách	28,72	27,34
% zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	6,62	-5,71
% rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS	N/A	-12,32†
Bazálny inzulín		
Priemerná východisková hodnota v jednotkách/deň	29,63	29,54
% zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	6,76	-3,11
% rozdiel oproti samotnému inzulínu, priemerná hodnota LS	N/A	-9,88†
Systolický krvný tlak u tých, ktorí mali východiskový SBP ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Priemerná východisková hodnota v mmHg	139,9	140,5
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemerná hodnota LS	-5,7	-9,2
Rozdiel oproti samotnému inzulínu, upravená stredná hodnota [95 % CI]	N/A	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Systolický krvný tlak sa posudzoval v 16. týždni		
† p< 0,001		
‡ p=0,002		

Hypoglykémia

Incidenca závažnej hypoglykémie a miery dokumentovanej hypoglykémie (celkovej a nočnej) boli v 52-týždňových štúdiách v porovnaní so samotným inzulínom pri sotagliflozíne nižšie, ako je uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Incidencia závažnej hypoglykémie a miery dokumentovaných (celkových a nočných) hypoglykemických príhod v súhrne dvoch 52-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách

	Inzulín (N=526)	Inzulín + sotagliflozín 200 mg (N=524)	Inzulín + sotagliflozín 400 mg (N=525)
Incidenca závažnej hypoglykémie (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Zníženie rizika závažnej hypoglykémie v porovnaní so samotným inzulínom (%)	-	24	41
Miera dokumentovanej hypoglykémie † (udalostí na paciento-rok) pri hranici ≤3,1 alebo ≤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
Zníženie rizika dokumentovanej hypoglykémie v porovnaní so samotným inzulínom pri hranici ≤3,1 mmol/l (%)		21	18
Miera nočnej‡ dokumentovanej hypoglykémie † (udalostí na paciento-rok) pri hranici ≤3,1 alebo ≤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
[*] Definované ako udalosť zodpovedajúca hypoglykémii, kde pacient potreboval pomoc inej osoby, aby sa zotavil, kde stratil vedomie alebo zažil záchvat (bez ohľadu na to, či bola získaná biochemická dokumentácia nízkej hodnoty glukózy). Všetky prezentované závažné hypoglykémie boli uznané ako pozitívne. [†] Definované ako dokumentované SMBG alebo laboratórna hodnota glukózy v krvi na úrovni alebo nižšia ako prahová hodnota 3,1 alebo 3,9 mmol/l. [‡] Definované ako udalosť, ktorá sa vyskytla v čase medzi 00:00 a 05:59. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p< 0,01			

V štúdií 3 po 24 týždňoch bol výskyt závažnej hypoglykémie 2,4 % pri placebe a 3,0 % pri sotagliflozín 400 mg a zníženie pomeru hypoglykemických udalostí po 24 týždňoch (glukóza v krvi ≤3,1 mmol/l) pre sotagliflozín 400 mg bolo 22 % (p< 0,001) v porovnaní so samotným inzulínom.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V troch randomizovaných klinických štúdiách fázy 3 u pacientov s diabetom 1. typu boli vylúčení pacienti s eGFR < 45 ml/min/1,73 m², 79 pacientov vystavených sotagliflozínu malo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² a 841 pacientov malo eGFR ≥60 až ≤90 ml/min/1,73 m². Zníženie HbA1c pozorované u pacientov s eGFR ≥60 až < 90 ml/min/1,73 m² bolo porovnateľné so znížením HbA1c pozorovaným u pacientov s eGFR ≥90 ml/min/1,73 m². U pacientov s eGFR <60 ml/min/1,73 m² bolo pozorované numerické zníženie HbA1c. V porovnaní so samotným inzulínom neboli u subjektov s eGFR medzi 45 and 60 ml/min/1,73 m² pri liečbe sotagliflozínom pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti.

Glukóza v plazme nalačno (FPG)

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze štúdie 1 a štúdie 2 mala liečba sotagliflozínom ako doplnkom k inzulínu v 24. týždni za následok zmeny priemernej hodnoty LS od východiskovej hodnoty pri FPG -0,56 mmol/l pre sotagliflozín 200 mg a -0,87 mmol/l pre sotagliflozín 400 mg v porovnaní so samotným inzulínom (0,32 mmol/l).

V štúdií 3 bolo v 24. týždni značné zníženie FPG o 0,79 mmol/l (p<0,001) so sotagliflozínom 400 mg v porovnaní so samotným inzulínom.

Krvný tlak

Vo vopred špecifikovanej spojenej analýze štúdie 1 a štúdie 2 mala liečba sotagliflozínom ako doplnkom k inzulínu v 12. týždni za následok zníženie SBP (-0,6 mmHg pre placebo, -2,6 mmHg pre sotagliflozín 200 mg a -4,1 mmHg pre sotagliflozín 400 mg). Súhrnná analýza zmeny SBP u pacientov s východiskovým SBP ≥ 130 mmHg preukázala v 12. týždni väčšie zníženie SBP (-5,4 mmHg pre placebo, -9,0 mmHg pre sotagliflozín 200 mg a -10,7 mmHg pre sotagliflozín 400 mg).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra odložila povinnosť predložiť výsledky štúdií pre liek Zynquista u jednej alebo viacerých podskupín pediatrickej populácie s diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.2, kde sú informácie o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) sotagliflozínu bola stanovená u zdravých subjektov a diabetických pacientov. Medzi týmito dvomi populáciami neboli zaznamenané klinicky relevantné rozdiely.

Absorpcia

Medián T_{max} sa pohyboval od 1,25 po 3 hodiny pri veľkosti jednorazovej dávky 400 až 2000 mg. Po podaní opakovaných dávok (dávka 400 a 800 mg) sa hodnoty mediánu T_{max} pohybovali v rozmedzí 2,5 až 4 hodín.

Podiel lieku absorbovaného po podaní jednorazovej dávky [^{14}C]-sotagliflozínu bol stanovený minimálne na 71 %, a to na základe zisteného percentuálneho podielu dávky rádioaktivity v moči a metabolitov sotagliflozínu v stolici.

Ak boli tablety sotagliflozínu podané s vysoko kalorickými raňajkami v porovnaní s podaním nalačno, expozícia plazmy sotagliflozínom na základe merania C_{max} a AUC_{0-inf} vzrástla 2,5-násobne v porovnaní so stavom nalačno (1,5-násobne).

Distribúcia

Aj sotagliflozín aj jeho hlavný humánny metabolit 3-O-glukuronid (M19) vykazovali vysokú väzbu na proteíny ľudskej plazmy in vitro (neviazaný podiel približne 2 %), ktorá nebola závislá na koncentrácii sotagliflozínu a M19. V klinických štúdiách bola potvrdená vysoká väzba na proteíny a nebola ovplyvnená zníženou funkciou obličiek alebo pečene.

Po podaní jednej 400 mg perorálnej dávky [^{14}C]-sotagliflozínu bol zistený veľmi vysoký distribučný objem sotagliflozínu s priemernou hodnotou 9392 l.

Biotransformácia

U zdravých subjektov podanie jednej dávky 400 mg [^{14}C]-sotagliflozínu ukázalo, že sotagliflozín sa rozsiahlo metabolizoval hlavne na M19, kde predstavoval 94 % rádioaktivity v plazme.

Primárna cesta metabolizmu sotagliflozínu u ľudí je glukuronidácia uridínovou 5'-difosfoglukuronosyltransferázou UGT1A9 a v menšom rozsahu UGT1A1 a UGT2B7 ako aj oxidáciou prostredníctvom CYP3A4.

Ak je sotagliflozín inkubovaný UGT1A9, ako hlavný konjugát bol pozorovaný M19. Neboli identifikované žiadne acylglukuronidy sotagliflozínu.

Pri in vitro štúdiách sotagliflozín neinhiboval CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4, ani neindukoval CYP 1A2, 2B6 alebo 3A4.

Sotagliflozín a M19 nemá významný potenciál inhibovať OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 a OATP1B3.

M19 je induktor a inhibítor CYP3A4 a inhibítor CYP2D6.

Preukázalo sa, že in vitro sotagliflozín má inhibičné účinky na P-gp a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP). M19 preukázal inhibičné účinky proti OATP1B1/B3 a MRP2 in vitro.

Eliminácia/exkrécia

Po podaní jednej dávky 400 mg [^{14}C]-sotagliflozínu sa ukázalo, že 57 % rádioaktivity bolo vylúčené močom a 37 % rádioaktivity bolo vylúčené stolicou. Tieto výsledky indikujú, že hlavná cesta eliminácie je renálna.

Predominantný metabolit zistený v moči bol M19 predstavujúci priemerne 33 % podanej rádioaktívnej látky. Nezmenený [^{14}C]-sotagliflozín bol predominantným rádioaktívnym píkom zistený v extraktoch stolice predstavujúci priemerne 23 % celkovej podanej rádioaktívnej látky. U zdravých dobrovoľníkov sa pohyboval priemerný zdanlivý klírens (CL/F) sotagliflozínu v rozmedzí 261 až 374 l/hod. CL/F odhadnuté s použitím PK populácie, kde sa vyhodnocovali najmä pacienti s T1DM, bol 239 l/hod. Priemerný terminálny $T_{1/2}$ sa pohyboval od 21 po 35 hodín pre sotagliflozín a od 19 po 26 hodín pre M19.

Linearita/nelinearita

PK sotagliflozínu sa javila v terapeutickom rozsahu dávok od 200 mg po 400 mg úmerná dávke liečivých dávok podaných jedenkrát denne.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek

Expozícia sotagliflozínu bola vyhodnocovaná v špeciálnej štúdii subjektov s miernou (klírens kreatinínu [CL_{cr}]: 60 až menej ako 90 ml/min) a stredne ťažkou (CL_{cr} : 30 až menej ako 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek a s normálnou funkciou obličiek. U subjektov s poruchou funkcie obličiek bola expozícia sotagliflozínu po jednej dávke 400 mg približne 1,7-krát vyššia u subjektov s miernou a až 2,7-krát vyššia u subjektov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou obličiek.

Klírens sotagliflozínu klesá so zhoršujúcou sa funkciou obličiek. PK model populácie integrujúci údaje od pacientov s poruchou funkcie obličiek aj zdravých pacientov, odhadnutý pre subjekty s CKD stupeň II ($\text{eGFR} \geq 60$ a < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) a CKD stupeň IIIa ($\text{eGFR} \geq 45$ a < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) ukázal, že expozícia sotagliflozínu bola 1,5-krát vyššia v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou obličiek. Pre subjekty s CKD stupeň IIIb ($\text{eGFR} \geq 30$ a < 45 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) a CKD stupeň IV ($\text{eGFR} \geq 15$ a < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) bola expozícia sotagliflozínu 1,95- a 2,25-krát vyššia v porovnaní so subjektmi s normálnou funkciou obličiek.

Porucha funkcie pečene

V štúdii so subjektmi so zníženou funkciou pečene AUC sotagliflozínu nebola zvýšená u subjektov s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh A), ale bola zvýšená približne 3-násobne u subjektov so stredne ťažkou (Child Pugh B) a približne 6-násobne u subjektov s ťažkou (Child Pugh C) poruchou funkcie pečene.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Starší pacienti

Na základe populačnej analýzy PK vek nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku sotagliflozínu.

Telesná hmotnosť

Na základe populačnej analýzy PK sa zistilo, že expozícia sotagliflozínu klesá s narastajúcou telesnou hmotnosťou. Z toho dôvodu pacienti s nižšou hmotnosťou môžu mať o niečo zvýšenú expozíciu a pacienti s vyššou hmotnosťou o niečo zníženú expozíciu. Rozdiely v expozícii sa však nepovažujú za klinicky významné a preto sa nevyžaduje žiadna úprava dávky na základe hmotnosti.

Pohlavie a rasa

Na základe populačnej analýzy PK pohlavie a rasa nemajú klinicky významný účinok na PK sotagliflozínu.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiu karcinogenity potkanov bol u samcov pozorovaný štatisticky významný nárast folikulárneho karcinómu štítnej žľazy pri najvyššej hodnotenej dávke 75 mg/kg/deň, približne 14-násobku maximálnej odporúčanej ľudskej dávky (MRHD). V štúdiu opakovaných dávok vyhodnocujúcej potenciálne mechanizmy zodpovedné za nárast výskytu karcinómu štítnej žľazy pozorovaného v štúdiu karcinogenity potkanov sa dospelo k záveru, že tento nárast bol spojený s nárastom hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH) súvisiacim so sotagliflozínom. U potkanov sa TSH považuje za primárny karcinogén, pričom sotagliflozín funguje ako sekundárny karcinogén. Tieto zmeny sa nepovažujú za relevantné pre ľudí, pretože TSH u ľudí nie je karcinogénny.

Sotagliflozín nebol je mutagénny alebo klastogénny.

V štúdiu fertility na potkanoch nemal sotagliflozín žiadny účinok na schopnosť reprodukcie, fertilitu a životoschopnosť embrya/plodu.

V juvenilnej toxikologickej štúdiu na potkanoch boli pozorované zmeny na obličkách, keď bol sotagliflozín podávaný počas obdobia vývoja obličiek zodpovedajúceho koncu druhého a tretiemu trimestru ľudskej gravidity. Expozícia bola približne 5-násobok (samci) a 11-násobok (samice) klinickej expozície pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke (MRHD) a spôsobila reverzibilnú tubulárnu dilatáciu obličiek.

V štúdiách embryo-fetálneho vývinu u potkanov a králikov bol sotagliflozín perorálne podávaný v dávkach až do 350 mg/kg u potkanov a 200 mg/kg u králikov. V štúdiu u potkanov bola pozorovaná embryo letalita, účinky na rast plodu spolu s kardiovaskulárnymi a skeletálnymi abnormalitami pri expozícii 158-násobne vyššej ako je expozícia u človeka pri dávke 400 mg/deň. Nežiaduce účinky na embryo-fetálny vývin pri 350 mg/kg/deň sa spájali s materskou toxicitou (strata telesnej hmotnosti/pokles prírastku telesnej hmotnosti a znížená konzumácia potravy počas 6. až 8. dňa gestácie (GD)). Expozícia na potkanoch na úrovni bez pozorovaného účinku bola 40-krát vyššia ako expozícia pri MRHD. Pri dávkach do 200 mg/kg/deň u králikov, čo je 9-násobok expozície u človeka pri MRHD, nebola pozorovaná žiadna vývinová toxicita.

V štúdiu prenatalného a postnatalného vývinu na potkanoch neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v súvislosti so sotagliflozínom u gravidných a dojčiacich samíc a nežiaduce účinky na vývin potomkov.

V štúdiu vyhodnocujúcej potenciálne účinky sotagliflozínu na vývoj juvenilných potkanov nebola po podaní perorálnych dávok až do približne 18-násobku MRHD (400 mg/deň) samcom a 31-násobku MRHD (400 mg/deň) samiciam pozorovaná žiadna toxicita v súvislosti so sotagliflozínom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460i)
sodná soľ kroskarmelózy
oxid kremičitý bezvodý, koloidný
stearan horečnatý
mastenec

Filmový obal

polyvinylalkohol
makrogol

oxid titaničitý (E171)
mastenec
indigokarmínové hliníkové farbivo (E132)

Farba potlače

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PCTFE/hliníkové nepriehľadné blistre.
Veľkosť balení 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmom obalených tabliet, a viacpočetné balenie 200 filmom obalených tabliet (2 balenia po 100 filmom obalených tabliet).
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety:

EU/1/19/1363/001 10 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/002 20 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/003 30 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/004 60 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/005 90 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/006 100 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/007 180 filmom obalených tabliet
EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmom obalených tabliet (viacpočetné balenie)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26 Apríl 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na webovej stránke Európskej liekovej agentúry
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) si musí v každom členskom štáte odsúhlasiť s národnou kompetentnou autoritou obsah a formát edukačných materiálov pre sotagliflozín vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ostatných aspektov prípravy materiálov pred uvedením lieku Zynquista (sotagliflozín) na trh ako doplnku k liečbe inzulínom na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých s diabetom mellitus 1. typu s Body Mass Index (BMI) ≥ 27 kg/m², ktorí nedosiahli adekvátnu glykemickú kontrolu napriek optimálnej inzulínovej liečbe. Účelom edukačných materiálov je poskytnúť návod, ako manažovať riziko diabetickej ketoacidózy

(DKA) u pacientov s diabetom 1. typu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa sotagliflozín uvedie na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, ktorí budú liek predpisovať, vydávať či užívať, prístup k týmto materiálom:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov vrátane kontrolného zoznamu („checklist“) pre predpisujúceho lekára
- Príručka pre pacienta/opatrovateľa
- Informačná karta pre pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov vrátane kontrolného zoznamu („checklist“) pre predpisujúceho lekára musí obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Sotagliflozín nie je náhrada inzulínu (a nemení citlivosť na inzulín).
- Pri liečbe sotagliflozínom sa zvyšuje riziko DKA.
- Pri liečbe sotagliflozínom nebude hladina glukózy adekvátne reflektovať potrebu inzulínu a u pacientov liečených sotagliflozínom sa môže vyskytnúť DKA aj vtedy, ak je hladina cukru v krvi nižšia ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Z uvedeného dôvodu sa musí monitorovanie glukózy doplniť o monitorovanie ketónov.
- Pacienti s euglykemickou DKA môžu potrebovať okrem štandardnej liečby navyše glukózu kvôli DKA a ak sa DKA vyskytne, je potrebné liečbu sotagliflozínom prerušiť.
- Usmernenie pre lekára týkajúce sa posúdenia, či je pacient vhodný na to, aby mu mohol predpísať sotagliflozín, napr. kritériá výberu pacienta vrátane dodržiavania inzulínovej liečby a prahových hodnôt, hladina beta-hydroxybutyrátu (BHB) < 0,6 mmol/l alebo ketónov v moči < 1+, $BM \geq 27 \text{ kg/m}^2$, absencia rizikových faktorov DKA.
- Usmernenie pre lekárov týkajúce sa posúdenia, či je pacient pripravený a vie si sám kontrolovať hladinu ketónov pred začatím liečby a počas nej.
- Súhrn odporúčaní pre pacientov, najmä pokiaľ ide o meranie hladiny ketónov v krvi a manažovanie ochorenia.
- Pre používateľov púmp: obmedziť predpisovanie sotagliflozínu pacientom, ktorí majú skúsenosti s používaním púmp, spoločné postupy pri odstraňovaní problémov pri prerušení podávania inzulínu pomocou pumpy v prípade poruchy pumpy.
- Poučte pacienta a skontrolujte dodržiavanie monitorovania ketónov pri stanovovaní východiskovej hodnoty ketónov 1 až 2 týždne pred začatím liečby a uistite sa, že pacient
 - je edukovaný/vyškoľený pokiaľ ide o kontrolu ketónov a interpretovanie/konanie podľa výsledkov kontroly.
 - je ochotný/schopný robiť kontrolu ketónov tak, ako má predpísané.
 - je adekvátne informovaný o tom, ako manažovať ochorenie.
- Pred začatím liečby sotagliflozínom sa presvedčte, že pacient má optimálnu inzulínovú liečbu.
- Pred operáciou alebo v prípade hospitalizácie kvôli akútnemu závažnému ochoreniu je potrebné liečbu sotagliflozínom dočasne zastaviť.
- Ak pridanie sotagliflozínu vedie k výraznej redukcii potreby inzulínu, treba zvážiť prerušenie liečby sotagliflozínom a zabrániť tým vysokému riziku DKA.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa musí obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Sotagliflozín nie je náhradou za inzulín.
- U pacientov liečených sotagliflozínom sa môže vyskytnúť DKA aj vtedy, ak je hladina glukózy v krvi nižšia ako 14 mmol/l (250 mg/dl), t.j. vysvetlenie pojmu euglykemická DKA.
- Prejavy/príznaky DKA – ak sa DKA adekvátne nemanažuje, môže byť závažná a fatálna.
- Ako si merať ketóny, ako interpretovať výsledky a čo robiť v prípade hyperketonémie/DKA (okamžite sa obrátiť na zdravotníckeho pracovníka v prípade, ak BHB > 0,6 mmol/l s príznakmi alebo ak BHB > 1,5 mmol/l s príznakmi alebo bez nich).
- Počas liečby sa má dávka inzulínu znížiť iba vtedy, ak je potrebné predísť hypoglykémii a musí sa to robiť opatrne, aby nenastala ketóza a DKA.
- Počas liečby sotagliflozínom nezačínajte s obmedzovaním príjmu kalórií alebo sacharidov.

Informačná karta pre pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Každý zdravotnícky pracovník, s ktorým pacient prichádza do kontaktu, musí mať Informačnú karta pre pacienta.
 - U pacientov liečených sotagliflozínom sa môže vyskytnúť DKA aj vtedy, ak má hladinu glukózy v krvi nižšiu ako 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Prejavy/príznaky DKA.
 - Pacienti s euglykemickou DKA musia dostať glukózu, inzulín a tekutiny na liečbu DKA, liečbu sotagliflozínom je potrebné prerušiť.
 - Pred operáciou alebo v prípade hospitalizácie kvôli akútnemu závažnému ochoreniu je potrebné liečbu sotagliflozínom dočasne zastaviť.
 - Kontaktné údaje „predpisujúceho lekára“ a „meno pacienta“.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná a predloží výsledky observačnej kohortovej štúdie s použitím existujúcich zdrojových dát v európskych krajinách, v ktorých bude sotagliflozín uvedený na trh na liečbu T1DM, so zámerom stanoviť výskyt DKA u pacientov s T1DM liečených sotagliflozínom na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika implementovaných v Európe.	31/12/2024

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ KARTÓN (obsahuje blue box)

1. NÁZOV LIEKU

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety
sotagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg sotagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet

20 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet

180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zynquista

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATULEA viacpočetné balenie (obsahuje Blue Box)

1. NÁZOV LIEKU

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety
sotagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg sotagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Viacpočetné balenie: 200 (2 balenia po 100) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1363/008 200 filmom obalených tabliet (2 balenia po 100)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zynquista

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ PAPIEROVÁ ŠKATUĽA bez Blue Boxu

1. NÁZOV LIEKU

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety
sotagliflozín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg sotagliflozínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

100 filmom obalených tabliet
Súčasť viacpočetného balenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1363/008 200 filmom obalených tabliet (2 balenia po 100)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zynquista

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Zynquista 200 mg tablety
sotagliflozín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Guidehouse Germany GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Informačná karta pre pacienta

Informačná karta pre pacienta

Táto karta obsahuje dôležité informácie o diabetickej ketoacidóze (DKA) týkajúce sa bezpečnosti.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskada/>.

Informácie pre pacienta:

Prosím, noste túto kartu vždy so sebou a ukážte ju zdravotníckemu pracovníkovi pri každej návšteve, aby vedel o vašej liečbe liekom ZYNQUISTA.

Pozrite si Príručku pre pacienta, kde nájdete viac informácií o užívaní lieku Zynquista a rizikách DKA, o ktorých vám povedal aj váš lekár. Prečítajte si Písomnú informáciu pre používateľa lieku Zynquista, ktorá obsahuje všetky informácie o tomto lieku a pokyny, ako ho užívať.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov:

Tento pacient užíva liek ZYNQUISTA na liečbu diabetes mellitus 1. typu (T1DM). Táto liečba je indikovaná ako doplnok k inzulínovej liečbe na zlepšenie glykemickkej kontroly u dospelých s T1DM s BMI ≥ 27 kg/m², u ktorých sa nedosiahla adekvátna glykemická kontrola napriek optimálnej inzulínovej liečbe.

- ZYNQUISTA zvyšuje riziko DKA. DKA sa môže vyskytnúť u pacientov liečených liekom Zynquista aj vtedy, ak je hladina cukru v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Táto atypická prítomnosť DKA môže spôsobiť oneskorenie diagnózy a liečby.
- U pacientov užívajúcich liek ZYNQUISTA, nie je glukóza spoľahlivý ukazovateľ pre DKA a je potrebné ho doplniť monitorovaním ketonov.
- Prejavy a príznaky DKA zahŕňajú:
 - nevoľnosť, vracanie a abdominálna bolesť
 - anorexia
 - nadmerný smäd
 - neobvyklá únava alebo ospalosť
 - sťažené dýchanie
 - zmätenosť
- Okamžite zastavte liečbu liekom Zynquista vtedy, ak má pacient hodnotu BHB > 0,6 mmol/l (1+ ketóny v moči) s príznakmi alebo ak BHB > 1,5 mmol/l (2+ ketóny v moči) s príznakmi alebo bez nich.
- Pacienti s euglykemickou DKA musia na liečbu DKA dostať glukózu, inzulín a tekutiny, liečbu sotagliflozínom je potrebné prerušiť.
- Liečbu liekom ZYNQUISTA je potrebné dočasne prerušiť pred operačným zákrokom alebo pred hospitalizáciou z dôvodu akútneho závažného ochorenia.

Meno pacienta:-----

Dátum, kedy bol liek ZYNQUISTA prvýkrát predpísaný:-----

Názov centra:-----

Meno ošetrojúceho lekára:-----

Kontaktné číslo ošetrojúceho lekára:-----

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety sotagliflozín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zynquista a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zynquistu
3. Ako užívať Zynquistu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zynquistu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zynquista a na čo sa používa

Zynquista obsahuje liečivo sotagliflozín, ktoré znižuje hladinu glukózy (cukru) v krvi. Sotagliflozín funguje tak, že spomaľuje a znižuje vstrebávanie glukózy z jedla a zvyšuje množstvo glukózy, ktoré sa vylučuje močom. Tieto účinky spolu pomáhajú znižovať zvýšené množstvo glukózy v krvi, ktoré sa vyskytuje u pacientov s diabetom.

Zynquista sa používa ako doplnok k inzulínovej liečbe u dospelých s diabetom 1. typu, ktorí majú index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) vyšší alebo rovný 27. BMI je pomer vašej telesnej hmotnosti vo vzťahu k výške. Diabetes 1. typu je ochorenie, pri ktorom imunitný systém vášho tela ničí bunky v pankrease, ktoré produkujú inzulín a telo produkuje minimálne množstvo inzulínu alebo žiadny inzulín, hormón, ktorý za normálnych okolností kontroluje hladinu cukru v krvi.

Je dôležité, aby ste pokračovali v svojej diéte, v rozvrhu cvičení a v inzulínovej liečbe tak, ako ste sa dohodli so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zynquistu

Neužívajte Zynquistu:

- ak ste alergický na sotagliflozín alebo niektorú z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Diabetická ketoacidóza (DKA) je potenciálne život ohrozujúci problém, ktorý sa môže vyskytnúť pri diabete z dôvodu zvýšených hladín „ketónových telies“ vo vašom moči alebo krvi, ktoré vidno v testoch. Ak sa u vás rozvinú príznaky, obráťte sa na svojho lekára alebo ihneď choďte do najbližšej nemocnice.

Riziko rozvoja diabetickej ketoacidózy sa môže zvýšiť pri dlhšom pôste, nadmernej konzumácii alkoholu, zneužití lieku, dehydratácii (strata vody z organizmu), náhlom znížení dávky inzulínu alebo vyššej potrebe inzulínu z dôvodu veľkej operácie, závažného ochorenia alebo infekcie. Pozri aj časť 4. Okrem tejto písomnej informácie je v balení priložená aj Informačná karta pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti, ktoré potrebujete pred začatím liečby liekom Zynquista a počas nej. Lekár vám stanoví špeciálne poradenské návštevy, na ktorých sa s vami porozpráva o rizikách DKA, povie vám, ako rozpoznávať rizikové faktory, prejavy alebo príznaky DKA a ako a kedy je potrebné sledovať hladinu ketónov a čo treba urobiť, keď sa hladina ketónov zvýši.

Predtým, ako začnete užívať liek Zynquista a počas liečby povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

- ak máte nasledujúce príznaky, ktoré môžu byť prejavom závažného stavu, diabetickej ketoacidózy (**pozri aj časť 4**):
 - nevoľnosť, vracanie alebo bolesť brucha
 - nadmerný smäd,
 - neustály pocit únavy,
 - vysoká hladina ketónov v moči alebo beta-hydroxybutyrátu (BHB) v krvi,
 - sťažené dýchanie/rýchle, hlboké dýchanie,
 - dych s ovocným zápachom,
 - ťažkosť s pozornosťou alebo zmätenosť,
 - rýchla strata hmotnosti
- ak máte závažné ochorenie alebo operáciu
- ak nemáte prístup k testovacím materiálom na ketóny alebo nemáte možnosť navštíviť lekára v prípade zvýšenej hladiny ketónov v krvi alebo v moči,
- ak si dávate nízku dávku inzulínu,
- ak máte nízkokalorickú diétu, nízkosacharidovú diétu alebo ketogénnu diétu,
- ak ste nedávno mali diabeticke ketoacidózy alebo ju máte opakovane v anamnéze (napr. 1 epizóda v posledných 3 mesiacoch alebo viac ako 1 epizóda v posledných 6 mesiacoch),
- ak máte problémy s obličkami,
- ak máte problémy s pečeňou,
- ak máte infekciu obličiek alebo močových ciest. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Zynquista, kým sa nevyliečite.
- ak ste mali v minulosti alebo máte chronické alebo opakované kvasinkové infekcie pohlavných orgánov (mykózy),
- ak u vás hrozí riziko dehydratácie (napríklad ak užívate lieky, ktoré zvyšujú produkciu moču [diuretiká] alebo znižujú krvný tlak alebo ak máte viac ako 65 rokov). Spýtajte sa na to, ako predchádzať dehydratácii.
- ak spozorujete nastupujúcu kombináciu príznakov bolesť, podráždenosť, sčervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spojený s horúčkou alebo celkový pocit nepohody. Tieto príznaky môžu byť rejavom zriedkavej ale závažnej alebo život ohrozujúcej infekcie, ktorá sa nazýva nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivo pod kožou. Fournierovu gangrénu treba okamžite liečiť.

Starostlivosť o nohy

U všetkých pacientov s diabetom je dôležité pravidelne si kontrolovať chodidlá a dodržiavať všetky pokyny lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa starostlivosti o nohy.

Glukóza v moči

Vzhľadom na to, ako Zynquista funguje, počas užívania tohto lieku budete mať moč pozitívny na obsah cukru.

Deti a dospelávajúci

Zynquista sa neodporúča pre deti a dospelávajúcich do 18 rokov, pretože u takýchto pacientov neboli vykonané štúdie.

Iné lieky a Zynquista

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Svojho lekára informujte najmä vtedy, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- digoxín alebo digitoxín (lieky používané na srdcové problémy). Ak tieto lieky užívate spolu s liekom Zynquista, možno bude potrebné kontrolovať hladinu digoxínu alebo digitoxínu v krvi.
- fenytoín alebo fenobarbital (lieky na liečbu epilepsie, na kontrolu záchvatov)
- ritonavir (liek na liečbu infekcie HIV)
- rifampicín (antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy a niektorých ďalších infekcií)

Nakoľko sa sotagliflozín užíva súběžne s inzulínom, počas liečby sa môže vyskytnúť hypoglykémia. Lekár vám môže znížiť dávku inzulínu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. So svojim lekárom sa porozprávajte o najlepšom spôsobe kontroly cukru v krvi počas tehotenstva. Zynquista sa nemá užívať počas posledných šiestich mesiacov tehotenstva.

Ak by ste chceli dojčiť alebo dojčíte, pred užitím tohto lieku sa porozprávajte so svojim lekárom. Nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka. Počas dojčenia sa tento liek nemá užívať.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by liek Zynquista ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Zynquista sa ale užíva s inzulínom, ktorý môže spôsobiť, že hodnoty cukru v krvi vám klesnú príliš nízko (hypoglykémia), čo má za následok príznaky ako trasenie, potenie alebo zmenu zraku, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Ak počas liečby cukrovky máte pocit závrate, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Zynquistu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka lieku Zynquista je jedna 200 mg tableta jedenkrát denne pred prvým denným jedlom.

Váš lekár rozhodne, či vám zvýši dávku na 400 mg jedenkrát denne.

Lekár vám predpíše dávku, ktorá je pre vás správna. Svoju dávku nemeňte bez toho, aby vám to povedal lekár.

Užívanie tohto lieku

- Zynquista sa má užívať jedenkrát denne ústami.
- Tabletu je potrebné užiť pred prvým denným jedlom.
- Pokiaľ ide o dávku inzulínu počas liečby liekom Zynquista, postupujte podľa pokynov svojho lekára.

Lekár vám predpíše Zynquistu spolu s inzulínovou liečbou, aby sa vám znížilo množstvo cukru v krvi. Dodržiavajte pokyny svojho lekára týkajúce sa užívania týchto ďalších liekov, aby ste dosiahli najlepšie výsledky pre svoje zdravie.

Ak užijete viac Zynquisty, ako máte

Ak užijete viac tabliet Zynquisty, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi alebo choďte ihneď do nemocnice. Balenie lieku si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť Zynquistu

Ak vynecháte dávku, užite ju čo najskôr po tom, ako si na to spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zynquistu

Zynquistu neprestaňte užívať bez toho, aby ste to vopred prekonzultovali so svojim lekárom. Ak prestanete užívať Zynquistu, hladina cukru v krvi sa vám môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo chod'te do najbližšej nemocnice:

Diabetická ketoacidóza (DKA), ktorá sa vyskytuje často (môže postihnúť až 1 zo 100 osôb)

Toto sú prejavy a príznaky diabetickej ketoacidózy (pozri aj časť 2 „Upozornenia a opatrenia“):

- nevoľnosť, vracanie alebo bolesť brucha,
- nadmerný smäd,
- neustály pocit únavy,
- vysoká hladina ketónov v moči alebo beta-hydroxybutyrátu (BHB) v krvi,
- sťažené dýchanie/rýchle, hlboké dýchanie,
- dych s ovocným zápachom,
- ťažkosti s pozornosťou alebo zmätenosť,
- rýchla strata hmotnosti.

Počas liečby liekom Zynquista je vyššie riziko DKA a môže sa vyskytnúť pri nízkej, normálnej alebo vysokej hladine glukózy v krvi. Počas prvých dvoch týždňov po začatí liečby liekom Zynquista si pravidelne kontrolujte ketóny. Ak máte niektorý z týchto príznakov alebo ste v situácii, ktorá by u vás mohla zvýšiť riziko DKA, musíte si skontrolovať ketóny buď v krvi alebo v moči. Ak používate inzulínovú pumpu, monitorujte si hladinu ketónov tri až štyri hodiny po zmene súčastí pumpy. V prípade nožnej DKA alebo zvýšenej hladiny ketónov sa obráťte na svojho lekára alebo hneď chod'te do najbližšej nemocnice. Lekár môže rozhodnúť o dočasnom pozastavení liečby liekom Zynquista.

Počas vyhradených poradenských stretnutí, ktoré vám môže lekár stanoviť, prediskutujte ako riešiť zvýšenú hladinu ketónov, aby sa zabránilo DKA (pozri časť 2).

Skontrolujte si, či vždy so sebou máte Informačnú kartu pre pacienta, ktorú vám dal lekár a ktorá je priložená aj v balení lieku. Ak potrebujete akúkoľvek liečbu, ukážte kartu lekárom, zdravotným sestrám alebo lekárnikom. Informačnú kartu pre pacienta získate aj oskenovaním QR kódu alebo na webovej stránke nižšie:

Ostatné vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)

- kvasinková infekcia (mykóza) vagíny (prejavom môže byť podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)

Časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 100 osôb)

- hnačka
- zvýšená hladina ketónov v krvi
- kvasinková infekcia (afly) penisu (prejavom môže byť podráždenie, svrbenie, nezvyčajný výtok alebo zápach)
- vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne alebo potreba častejšieho močenia

- infekcia močového traktu, prejavy zahŕňajú pocity pálenia pri močení, zakalený vzhľad moču, bolesť v panve alebo bolesť krížov (ak sú infikované obličky)
- dehydratácia (príliš veľká strata vody z tela, príznaky zahŕňajú sucho v ústach, pocit závratu, točenia hlavy alebo slabosť, najmä ak stojíte, mdloby)
- nadúvanie
- krvné testy môžu ukazovať zvýšenú hladinu zlého cholesterolu (nazýva sa LDL – typ tuku nachádzajúceho sa v krvi)
- krvné testy môžu ukazovať zvýšené množstvo červených krviniek (nazýva sa to hematokrit)
- krvné testy môžu ukazovať zvýšené hladiny parametrov súvisiacich s funkciou obličiek (ako je „kreatinín“).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zynquista

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na kartóne po „EXP“.
Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky uchovávania.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že balenie je poškodené alebo vykazuje znaky manipulácie.

Žiadne lieky nelikvidujte odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Ak potrebujete zlikvidovať lieky, ktoré už nepoužívate, poraďte sa so svojím lekárnikom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zynquista obsahuje

- Liečivo je sotagliflozín.
- Každá tableta obsahuje 200 mg sotagliflozínu
- Ostatné zložky sú:
 - o jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460i), sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, stearan horečnatý, mastenec.
 - o filmový obal: polyvinylalkohol, makrogol, oxid titaničitý (E171), mastenec, indigokarmínové hliníkové farbivo (E132).
 - o tlačová farba: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol.

Ako Zynquista vyzerá a obsah balenia

Zynquista 200 mg filmom obalené tablety (tablety) sú oválne, modré, na jednej strane je vytlačené čiernym atramentom “2456” (dĺžka tablety: 14,2 mm, šírka tablety: 8,7 mm).

Zynquista je dostupná v PVC/PCTFE/alumíniových nepriehľadných blistroch.

Veľkosti balení: 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmom obalených tabliet a viacpočetné balenie 200 filmom obalených tabliet (2 balenia po 100 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemecko

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie