

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zynquista 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg sotagliflozina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Filmsko obložene tablete ovalne oblike in modre barve, ki imajo na eni strani s črnim črnilom natisnjeno oznako "2456" (dolžina tablete 14,2 mm, širina tablete: 8,7 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zynquista je indicirano kot dodatek zdravljenju z insulinom za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1 z indeksom telesne mase (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, ki kljub optimalnemu zdravljenju z insulinom ne dosegajo primerne urejenosti glikemije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Zynquista se mora začeti in potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega z vodenjem sladkorne bolezni tipa 1.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg sotagliflozina enkrat na dan pred prvim dnevnim obrokom. Če je treba glikemijo dodatno urediti, je mogoče bolnikom, ki prenesejo 200 mg sotagliflozina, odmerek po najmanj treh mesecih povečati na 400 mg enkrat na dan.

Pred uvedbo zdravljenja z 200 mg sotagliflozina in pred povečanjem odmerka na 400 mg sotagliflozina:

- Je treba oceniti dejavnike tveganja za diabetično ketoacidozo (DKA) in preveriti, da je koncentracija ketonov normalna. Če so ketoni zvišani (izvid krvnega beta-hidroksibutirata (BHB) več kot 0,6 mmol/l ali ketoni v urinu en plus (+)), se zdravljenja s sotagliflozinom ne sme uvesti. Prav tako se odmerka sotagliflozina ne sme povečati na 400 mg, dokler koncentracija ketonov ni normalna (glejte poglavje 4.4).
- Priporočljivo je, da bolniki v enem do dveh tednih pred uvedbo zdravljenja s sotagliflozinom večkrat opravijo meritve izhodiščne vrednosti ketonov v krvi ali urinu. Seznaniti se morajo tudi s tem, kako jim njihovo vedenje in okoliščine vplivajo na koncentracijo ketonov.
- Bolniki morajo biti sposobni samostojnega vodenja svoje bolezni iz dneva v dan, vključno s samomerjenjem glukoze in ketonov.

- Bolnike je treba na namenskem izobraževalnem srečanju seznaniti s tveganjem za DKA, kako prepoznati dejavnike tveganja za DKA ter njenih znakov ali simptomov, kako in kdaj morajo kontrolirati koncentracijo ketonov in kako ukrepati, če je koncentracija ketonov zvišana (glejte poglavje 4.4).
- Pred uvedbo sotagliflozina je priporočljivo bolnikom s hipovolemijo odpraviti motnjo (glejte poglavje 4.4).

Sotagliflozin se sme uporabljati le kot dodatek k insulinu. Da bi preprečili hipoglikemijo po prvem odmerku sotagliflozina, je treba razmisliti o 20-odstotnem zmanjšanju prvega odmerka bolusnega insulina ob obroku.

Naslednje bolusne odmerke je treba prilagoditi individualno glede na rezultate glukoze v krvi. Odmerek bazalnega insulina ob uvedbi sotagliflozina ni treba zmanjšati. Pozneje je treba bazalni insulin prilagajati glede na rezultate glukoze v krvi. Ko je zmanjšanje odmerka insulina potrebno, ga je treba izvesti previdno, da bi preprečili nastanek ketoze in DKA.

Vodenje ketonov med zdravljenjem

V prvem do dveh tednih zdravljenja s sotagliflozinom je treba ketone redno kontrolirati.

Po začetku zdravljenja je treba pogostnost meritev koncentracije ketonov (v krvi ali urinu) prilagoditi individualno, glede na bolnikov življenjski slog in/ali dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

Bolnike je treba seznaniti s tem, kako naj ukrepajo, če je koncentracija ketonov zvišana. Priporočeni ukrepi so navedeni v preglednici 1. Meritve koncentracije ketonov v krvi imajo prednost pred meritvami v urinu.

Preglednica 1: Ukrepanje v primeru zvišane koncentracije ketonov

Klinični stadij	Ketoni v krvi (beta-hidroksibutirat)	Ketoni v urinu	Ukrepanje
Ketonemija ali ketonurija	0,6-1,5 mmol/l	Sled ali malo +	Bolnik bo morda moral zaužiti izredno hitro delujoči insulin in piti vodo. Če je koncentracija glukoze normalna ali nizka, mora bolnik zaužiti dodatne ogljikove hidrate. Koncentracijo ketonov je treba znova izmeriti po dveh urah. Pogosto izmerite koncentracijo glukoze, da boste preprečili hiperglikemijo ali hipoglikemijo. Bolnik mora nemudoma poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati sotagliflozin, če je koncentracija še naprej zvišana in so prisotni simptomi.
Grozeča DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Zmerno ++	Bolnik mora nemudoma poiskati zdravniški nasvet in prenehati jemati sotagliflozin. Bolnik bo morda moral zaužiti izredno hitro delujoči insulin in piti vodo. Če je koncentracija glukoze normalna ali nizka, mora bolnik zaužiti dodatne ogljikove hidrate. Koncentracijo ketonov je treba znova izmeriti po dveh urah.

			Pogosto izmerite koncentracijo glukoze, da boste preprečili hiperglikemijo ali hipoglikemijo.
Verjetna DKA	> 3,0 mmol/l	Veliko do zelo veliko +++ / ++++	Bolnik se mora nemudoma oglasiti v ambulantni za nujno medicinsko pomoč in prenehati jemati sotagliflozin. Bolnik bo morda moral zaužiti izredno hitro delujoči insulin in piti vodo. Če je koncentracija glukoze normalna ali nizka, mora bolnik zaužiti dodatne ogljikove hidrate.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, vzame pozabljeni odmerek, takoj ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov na isti dan.

Posebne skupine bolnikov:

Starejše osebe

Odmerek sotagliflozina ni treba prilagajati glede na starost.

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je treba upoštevati delovanje ledvic ter večje tveganje za hipovolemijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Zaradi skromnih terapevtskih izkušenj pri bolnikih, starih 75 let ali več, uvedba zdravljenja s sotagliflozinom v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Okvara ledvic

Pred uvedbo sotagliflozina je priporočljivo oceniti delovanje ledvic in kasneje tudi redno periodično spremljati (glejte poglavje 4.4).

Sotagliflozina ni priporočljivo uvesti, če je eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m². Zdravljenje s sotagliflozinom je treba prekiniti, če je eGFR manj kot 45 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj se sotagliflozina ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, končno odpovedjo ledvic (KOL) ter pri bolnikih na dializi. (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Za bolnike z zmerno in hudo jetrno okvaro sotagliflozin ni priporočljiv (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost sotagliflozina pri otrocih in mladostnikih še nista ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Sotagliflozin je treba jemati enkrat na dan, pred prvim dnevnim obrokom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diabetična ketoacidoza

Zaviralce od natrijevih ionov odvisnegaglukoznega soprenašalca 2 (SGLT2, sodium-glucose linked transporter 2) je treba previdno uporabljati pri bolnikih z večjim tveganjem za DKA. V kliničnih preskušanjih (združeni rezultati dveh 52-tedenskih, s placebom kontroliranih preskušanj) sotagliflozina je bila pojavnost diabetične ketoacidoze (DKA) v skupini prejemnikov sotagliflozina večja kot v skupini prejemnikov placeba (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo sotagliflozina

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih oceniti tveganje za DKA.

Sotagliflozina se ne sme uvesti, če imajo bolniki večje tveganje za DKA; to so bolniki:

- z nizko potrebo po insulinu.
- ki ne prejemajo optimalnega odmerka insulina, ali so pred kratkim imeli težave s sodelovanjem pri zdravljenju, ponavljajo napake ob odmerjanju insulina, oz. bolniki, ki neustrezno odmerjajo insulin.
- z nedavno DKA ali anamnezo ponavljajočih se DKA (npr. 1 pojav v preteklih 3 mesecih ali več kot 1 pojav v preteklih 6 mesecih).
- ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutne bolezni ali kirurškega posega.
- z zvišano koncentracijo ketonov (izvid BHB več kot 0,6 mmol/l ali ketoni v urinu en plus (+)). Če so ketoni zvišani (koncentracija BHB v krvi več kot 0,6 mmol/l), se zdravljenja z sotagliflozinom ne sme uvesti, dokler koncentracija ketonov ni normalna (glejte poglavje 4.2).
- ki niso zmožni ali niso voljni kontrolirati ketone.
- ki vztrajajo na uživanju kalorično omejene prehrane, omejujejo uživanje ogljikovih hidratov ali ketogene prehrane ter bolniki, ki kronično premalo odmerjajo insulin (npr. zaradi vzdrževanja lipolitičnega stanja).
- ki prekomerno uživajo alkohol ali uporabljajo prepovedane snovi.

Bolniki, ki uporabljajo insulinsko infuzijsko črpalko, imajo večje tveganje za DKA. Imeti morajo izkušnje z uporabo črpalke, običajnimi načini odpravljanja težav v primeru prekinitve dovajanja insulina iz črpalke (težave na mestu vstavitve, zamašen kateter, prazen rezervoar itn.) ter z uporabo dodatnih injekcij insulina s peresnikom ali brizgo v primeru odpovedi črpalke. Bolniki naj bi si tri do štiri ure po menjavi materialov črpalke, kontrolirali koncentracijo ketonov. Bolniki, ki uporabljajo črpalko, morajo koncentracijo ketonov kontrolirati tudi pri vsakem sumu na prekinjeno dovajanje insulina, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Injekcije insulina je treba dati v obdobju 2-eh ur po nepojasnjeni visoki vrednosti glukoze v krvi, ter takoj prekiniti zdravljenje s sotagliflozinom. Če so ketoni visoki, upoštevajte navodila, v zgoraj navedeni preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Sotagliflozin smejo dobiti le bolniki:

- ki imajo dostop do pripomočkov za testiranje ketonov ter takojšen dostop do zdravnika, v primeru, da je koncentracija ketonov v krvi ali urinu povišana.
- ki so usposobljeni kontrolirati koncentracijo ketonov in so dobro poučeni, kdaj je najprimerneje opraviti meritve.

Med namenskim svetovalnim srečanjem z bolnikom ob času, ko je bolniku prvič predpisan sotagliflozin, je potrebno bolniku izročiti Vodnik za bolnike in negovalce ter Opozorilno kartico za bolnika; oba sta na voljo tudi preko kode QR ali na spletnem mestu. Opozorilna kartica za bolnika je priložena tudi v pakiranju zdravila.

Bolnike je treba poučiti:

- kako prepoznajo dejavnike tveganja, ki lahko povečajo nagnjenost h ketozi in DKA (takšni so med drugim nedavna ali ponavljajoča se DKA, izpuščen ali zmanjšani odmerki insulina, manjši kalorični vnos ali huda dehidracija, naporna telesna dejavnost, trenutne bolezni, kirurški poseg, zloraba alkohola ter, pri uporabnikih insulinske črpalke, prekinitve dovajanja insulina),
- kako prepoznajo znake in simptome DKA ter poudariti, da se DKA lahko pojavi, tudi če je koncentracija glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl),

- kdaj naj prenehajo uporabljati sotagliflozin (glejte poglavje 4.2),
- kako naj ukrepajo v primeru suma na ketozo/DKA.

Priporočljivo je, da bolniki v obdobju tedna do dveh pred uvedbo zdravljenja s sotagliflozinom večkrat izmerijo izhodiščne vrednosti ketonov v krvi ali urinu. Seznaniti se morajo z vedenjem in okoliščinami povezanimi z zvišano koncentracijo ketonov ter kako v takšnih primerih ukrepati.

Obvladovanje DKA tveganja

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, neješčnost, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost diabetične ketoacidoze. Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med uporabo sotagliflozina, so lahko podobni kliničnim simptomom DKA. Če se pojavijo omenjeni simptomi, morajo bolniki takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer z izmerjenjem ketonov v urinu ali krvi, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Epizode DKA so med uporabo sotagliflozina lahko netipične in bolniki nimajo tako visoke koncentracije krvnega sladkorja, kot bi pričakovali. Takšna netipična klinična slika DKA (tj. normalna ali nekoliko zvišana koncentracija glukoze v krvi) lahko povzroči zapoznelo diagnosticiranje in zdravljenje.

Med zdravljenjem s sotagliflozinom

- Naj bolnik ostane na optimalnem odmerjanju insulina.
- Če je treba odmerek insulina za preprečitev hipoglikemij zmanjšati, je zmanjšanje treba izvesti previdno, da bi se izognili ketozi in DKA (glejte poglavje 4.2).
- Če med zdravljenjem ni mogoče doseči ustrezne insulinizacije, razmislite o prenehanju uporabe sotagliflozina.

Zdravljenje s sotagliflozinom je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico za večje operacije ali zaradi akutnih resnih internističnih bolezni.

Merjenje ketonov med zdravljenjem

Po uvedbi sotagliflozina je treba v začetnem enem do dveh tednih redno kontrolirati ketone, pogostnost kontrol koncentracije ketonov je treba prilagoditi individualno, glede na bolnikov življenjski slog in/ali dejavnike tveganja. Za vse bolnike je merjenje ketonov priporočljivo v primeru sprememb običajne rutine, vključno z zmanjšanjem vnosa ogljikovih hidratov, trenutnim bolezenskim stanjem, zmanjšanjem celotnega dnevnega odmerka insulina, telesno dejavnostjo in stresom. Merjenje ketonov je treba ponavljati, ob prisotnosti znakov ali simptomov skladnih z DKA ali evglíkemično DKA. Meritve koncentracije ketonov v krvi imajo prednost pred meritvami v urinu.

Bolnike je treba obvestiti, kako naj ravnajo, če so nivoji ketonov zvišani. Priporočeni ukrepi so navedeni v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Vodenje DKA

V primeru suma na DKA ali potrjene DKA je treba zdravljenje s sotagliflozinom takoj prekiniti.

Med zdravljenjem s sotagliflozinom se lahko DKA pojavi ob nizki, normalni ali visoki koncentraciji glukoze v krvi. DKA je treba zdraviti v skladu z običajnim zdravljenjem. Glede na koncentracijo glukoze v krvi so lahko poleg hidracije in dodatnega hitro delujočega insulina potrebni dodatni ogljikovi hidrati (glejte preglednico 1 in poglavje 4.2).

Ponovna uvedba sotagliflozina ni priporočljiva, če ni ugotovljen in odpravljen vzrok ketoacidoze (npr. nepravilno delovanje črpalke, akutna sočasna bolezen, prekomerno zmanjšanje odmerka insulina).

Okvara ledvic

Po uvedbi sotagliflozina se lahko pojavijo nepravilnosti delovanja ledvic (zvišan kreatinin v serumu in zmanjšanje eGFR) (glejte poglavje 4.8). Bolniki s hipovolemijo so lahko za te spremembe bolj dovzetni.

Sotagliflozina ni priporočljivo uvesti, če je eGFR manj kot 60 ml/min in ga je potrebno ukiniti če je, če je eGFR manj kot 45 ml/min/1,73 m² (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Sotagliflozina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, končno odpovedjo ledvic (KOL) in pri bolnikih na dializi, ker pri teh bolnikih ni raziskan (glejte poglavje 4.2).

Delovanje ledvic je priporočljivo kontrolirati:

- Pred uvedbo sotagliflozina in nato redno vsaj enkrat na leto (glejte poglavje 4.2).
- Pred uvedbo sočasne terapije z zdravili, ki lahko oslabijo ledvično funkcijo in periodično v nadaljevanju.
- Pogostejše kontrole delovanja ledvic, vsaj 2 do 4-krat na leto, so priporočljive pri bolnikih z eGFR pod 60 ml/min/1,73 m².

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter so klinične izkušnje uporabe sotagliflozina omejene. Za bolnike z zmerno in hudo okvaro jeter sotagliflozin ni priporočljiv, ker je izpostavljenost sotagliflozinu pri teh bolnikih večja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hipotenzija/hipovolemija

Glede na mehanizem delovanja zaviralcev od natrijevih ionov odvisnega-glukoznega soprenašalca 2 (SGLT-2), sotagliflozin s povečanjem izločanja glukoze v urinu povzroči osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša intravaskularni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.8 in 5.1). Sotagliflozin lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna (glejte poglavje 4.8). Po uvedbi sotagliflozina se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic, starejših osebah, bolnikih z nizkim sistoličnim krvnim tlakom in bolnikih, ki prejemajo diuretike. Pred uvedbo sotagliflozina je treba oceniti zmanjšanje intravaskularnega volumna in po potrebi korigirati volumsko stanje. Bolnike je treba po uvedbi zdravljenja nadzorovati glede znakov in simptomov hipotenzije.

V primeru bolezni ali motenj, ki lahko povzročijo izgubljanje tekočine (npr. bolezni prebavil), je bolnikom, ki prejemajo sotagliflozin, priporočljivo skrbno kontrolirati intravaskularno volumsko stanje (npr. s kliničnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolite. Dokler izguba tekočine ni odpravljena, pride v poštev začasna prekinitev zdravljenja s sotagliflozinom.

Glivične okužbe spolovil

Skladno z mehanizmom zaviranja SGLT2 in povečanim izločanjem glukoze v urinu sotagliflozin poveča tveganje za glivične okužbe spolovil, kot je bilo ugotovljeno v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.8).

Verjetnost za nastanek glivičnih okužb spolovil je večja pri bolnikih, ki imajo v anamnezi kronične ali ponavljajoče se glivične okužbe spolovil. Bolnike je treba kontrolirati in zdraviti, kot je ustrezno.

Okužbe sečil

V primeru zdravljenja pielonefritisa ali urosepse je treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe sotagliflozina.

Starejši bolniki

Starejše osebe imajo lahko večje tveganje za hipovolemijo (glejte poglavje 4.2).

Amputacije spodnjih okončin

V potekajočih dolgotrajnih kliničnih preskušanjih z nekim drugim zaviralcem SGLT2 so opazili

številne primere amputacij spodnjih okončin (predvsem prstov nog). Ni znano, ali gre za učinek te skupine zdravil. Tako kot velja za vse osebe s sladkorno boleznijo, je pomembno, da bolnikom svetujete glede redne preventivne oskrbe stopal.

Nekrotizirajoči fascitis perineja (Fournierjeva gangrena)

Pri bolnicah in bolnikih, ki so jemali druge zaviralce SGLT2, so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o primerih nekrotizirajočega fascitisa perineja (imenovanega tudi Fournierjeva gangrena). To je redek, toda resen in potencialno smrtno nevaren pojav, ki zahteva nujno kirurško oskrbo in antibiotično zdravljenje.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, ob pojavu kombinacije simptomov bolečine, občutljivosti, pordelosti ali otekline v predelu spolovil ali perineja (presredka), ob enem z zvišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem. Vedeti morate, da se lahko pred nekrotizirajočim fascitisom pojavi urogenitalna okužba ali perinealni absces. V primeru suma na Fournierjevo gangreno je treba zdravljenje s sotagliflozinom ukiniti in nemudoma uvesti zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško oskrbo).

Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja zdravila imajo bolniki, ki jemljejo sotagliflozin, pozitiven izvid testa za glukozo v urinu.

Medsebojna delovanja z zdravili/laboratorijskimi preiskavami

Vpliv preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo določanja ravni 1,5-AG ni priporočljivo, ker so le te meritve nezanesljive za ocenjevanje urejenosti glikemije pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z zaviralci SGLT2. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti drugačne metode.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sotagliflozin

Sočasna uporaba več odmernih shem rifampicina, induktorja različnih presnovnih encimov UGT in CYP, z enim odmerkom 400 mg sotagliflozina je povzročila zmanjšanje AUC_{0-inf} (60 %) in C_{max} (40 %) sotagliflozina. Zmanjšanje izpostavljenosti sotagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost. Če je treba skupaj s sotagliflozinom uporabiti kakšen induktor encimov (npr. rifampicin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), razmislite o pogostih meritvah koncentracije glukoze.

Študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih kažejo, da metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin in peroralni kontraceptivi nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko sotagliflozina.

Učinki sotagliflozina na druga zdravila

Med sočasno uporabo digoksina s 400 mg sotagliflozina se zaradi zavrtja P-gp, ki ga povzroči sotagliflozin, povečata AUC_{0-inf} (27 %) in C_{max} (52 %) digoksina. Bolnike, ki jemljejo sotagliflozin sočasno z digoksinom, je treba ustrezno kontrolirati.

Med sočasno uporabo rosuvastatina s sotagliflozinom so ugotovili približno 1,2-kratno večjo izpostavljenost rosuvastatinu in približno 1,4-kratno povečanje njegove C_{max} , vendar klinično nepomembno. Mehanizem manj povečane izpostavljenosti ni povsem razjasnjen; sotagliflozin in M19 (sotagliflozin-3-O-glukuronid) *in vitro* zavirata BCRP, M19 pa zavira tudi OATP1B3 in OAT3. Rosuvastatin je znan substrat OATP, BCRP in OAT3. Medsebojnega delovanja sotagliflozina z drugimi občutljivimi substrati OAT3, OATP in/ali BCRP (npr. s feksofenadinom, paklitakselom, bosentanom, metotreksatom, furosemidom, benzilpenicilinom) ni mogoče izključiti. Posledica je lahko

močno povečana izpostavljenost kot je opaženo pri rosuvastatinu. Oceniti je treba, ali je med uporabo teh substratov potreben dodaten nadzor glede varnosti.

Na podlagi podatkov *in vitro* ni mogoče izključiti indukcije CYP2C9, CYP2B6 in CYP1A2. Substrate teh encimov je treba nadzirati glede zmanjšanja učinkovitosti.

Študije medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih kažejo, da sotagliflozin ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko metformina, metoprolola, midazolama in peroralnih kontraceptivov.

Insulin

Insulin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo. Ob sočasni uporabi sotagliflozina je potreben manjši odmerek insulina, da zmanjšamo tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi sotagliflozina pri nosečnicah ni podatkov.

Študije na živalih so pokazale, da sotagliflozin prehaja skozi placento.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost in nosečnost (glejte poglavje 5.3). Pri podganah so v postnatalni študiji opazili farmakološko pogojene, reverzibilne ledvične spremembe med obdobjem, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3), zato sotagliflozin v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ni priporočljiv. V primeru ugotovljene nosečnosti je treba kot previdnostni ukrep prenehati zdravljenje s sotagliflozinom.

Dojenje

Pri človeku ni podatkov o izločanju sotagliflozina v materino mleko.

Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje sotagliflozina v mleko.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Sotagliflozina se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Študij o vplivu sotagliflozina na plodnost pri človeku niso izvedli. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sotagliflozin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar pa je bolnike treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, ker se sotagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom.

4.8 Neželeni učinki

Povzerek varnostnih značilnosti

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bile glivične okužbe spolovil, diabetična ketoacidoza in driska.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Kumulativno so v dveh 52-tedenskih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki sta opisani v nadaljevanju, ugotovili naslednje neželene učinke. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu (SOC – system organ class). Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<$

1/100), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem po MeDRA	Pogostnost pojavljanja		
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	glivične okužbe ženskih spolovil ^{a, †}	glivične okužbe moških spolovil ^{a, b, †} okužbe sečil ^{a, †}	
Presnovne in prehranske motnje		diabetična ketoacidoza ^{a, †}	
Žilne bolezni		hipovolemija ^{a, c, †}	
Bolezni prebavil		driska, flatulenca	
Bolezni sečil		povečano odvajanje urina ^d , zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje glomerularne filtracije [†]	
Preiskave		zvišanje ketonskih teles, zvišanje lipidov v serumu ^e , zvišanje hematokrita ^f	

* Glejte poglavje 4.4.

† Za dodatne informacije glejte podpoglavja spodaj.

^a Skupina neželenih učinkov, ki med drugim obsega vulvovaginalno glivično okužbo, okužbo nožnice, vulvitis, vulvovaginalno kandidozo, okužbo spolovil, kandidozo spolovil, glivično okužbo spolovil, vulvovaginitis, glivno okužbo sečil.

^b Skupina neželenih učinkov, ki med drugim obsega balanopostitis, glivične okužbe spolovil, kandidozni balanitis, epididimitis.

^c Skupina neželenih učinkov vključno z dehidracijo, hipovolemijo, posturalno omotico, ortostatsko hipotenzijo, hipotenzijo, sinkopo in presinkopo v okviru hipovolemije.

^d Skupina neželenih učinkov vključno z večjim izločanjem urina, polidipsijo, nujno uriniranje, nikturijo, polakisurijo in poliurijo.

^e Povprečne odstotne spremembe od izhodišča za 200 mg oz. 400 mg sotagliflozina v primerjavi s placebom so bile: holesterol HDL 3,3 % oz. 4,2 % v primerjavi z 0,5 %, holesterol LDL 5,0 % oz. 6,1 % v primerjavi z 3,3 %, trigliceridi 5,7 % oz. 5,4 % v primerjavi z 2,7 %.

^f Delež preiskovancev, ki so izpolnjevali merilo hematokrita > 50 %, je bil v skupinah z 200 mg in 400 mg sotagliflozina večji (6,7 % in 8,2 %) kot v skupini s placebom (2,7 %).

Opis izbranih neželenih učinkov

Diabetična ketoacidoza (DKA)

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih sotagliflozina so bolnikom naročili, naj v primeru simptomov, sumljivih za DKA, kontrolirajo ketone v urinu ali krvi ter naj poiščejo zdravniški nasvet/pomoč, če je samoizmerjena vrednost ketonov v krvi $> 0,6$ mmol/l. Pojavnost DKA se je v združenih 52-tedenskih podatkih s sotagliflozinom povečevala od odmerka odvisno (2,9 % z 200 mg in 3,8 % s 400 mg sotagliflozina) v primerjavi s placebom (0,2 %). Za izpostavljenost prilagojeni incidenčni deleži so bili 3,12, 4,19 in 0,21 preiskovanca na 100 bolnikov-let za 200 mg sotagliflozina, 400 mg sotagliflozina in placebo. V 15 od 35 primerov (43 %) se je DKA pojavila ob vrednostih glukoze v razponu od 8 do 14 mmol/l. V širših združenih podatkih, ki so zajeli vse bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 v študijah 2. in 3. faze, so bili za izpostavljenost prilagojeni incidenčni deleži 3,07,

5,29 in 0,76 preiskovanca na 100 bolnikov-let za 200 mg sotagliflozina, 400 mg sotagliflozina in placebo (glejte poglavje 4.4).

Hipovolemija

Sotagliflozin povzroči osmotsko diurezo; to lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna in neželene učinke, povezane s hipovolemijo. O neželenih učinkih, povezanih s hipovolemijo (npr. pomanjkanje volumna, znižanje krvnega tlaka, znižanje sistoličnega krvnega tlaka, dehidracija, hipotenzija, ortostatska hipotenzija in sinkopa), so poročali pri 2,7 %, 1,1 % in 1,0 % bolnikov, ki so prejeli 200 mg sotagliflozina, 400 mg sotagliflozina in placebo. Sotagliflozin lahko poveča tveganje za hipotenzijo pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna (glejte poglavje 4.4).

Glivične okužbe spolovil

Pojavnost okužb spolovil pri ženskah (npr. glivična vulvovaginalna okužba, vaginalna okužba, vulvovaginalna kandidoza in vulvitis) je bila v skupini z 200 mg oz. 400 mg sotagliflozina večja (15 % oz. 17 %) kot v skupini s placebom (4,7 %). Večina učinkov je bila blaga ali zmerna in o resnih primerih niso poročali. Delež prenehanj uporabe zdravila zaradi mikotičnih okužb spolovil je bil 1,2 %, 1,1 % in 0,8 % med prejemniki 200 mg sotagliflozina, 400 mg sotagliflozina in med prejemniki placeba.

Pojavnost okužb spolovil pri moških (npr. balanopostitis, glivične okužbe spolovil) je bila z 200 mg sotagliflozina (3,0 %) oz. 400 mg sotagliflozina (6,3 %) večja kot s placebom (1,1 %). Vsi učinki so bili blagi ali zmerni in resnih primerov ni bilo. Delež prenehanja uporabe zdravila zaradi mikotičnih okužb spolovil je bil 0 %, 0,4 % in 0,4 % med prejemniki 200 mg sotagliflozina, 400 mg sotagliflozina in med prejemniki placeba.

Okužbe sečil

Celokupna pogostnost poročenih okužb sečil je bila 7,1 % in 5,5 % z 200 mg sotagliflozina in 400 mg sotagliflozina, v primerjavi s 6,1 % s placebom. Pojavnost okužb sečil pri preiskovankah je bila 12 %, 7,0 % in 11 % pri preiskovancih pa 2,3 %, 4,0 % in 1,8 % z 200 mg sotagliflozina, s 400 mg sotagliflozina in s placebom. Vse okužbe sečil so bile blage ali zmerne, razen enega hudega primera (moški v skupini s 400 mg sotagliflozina). Dva primera (2 primera cistitisa) sta bila resna; oba sta se pojavila med moškimi in v skupini s 400 mg sotagliflozina.

Zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje glomerularne filtracije in z ledvicami povezani dogodki

Sotagliflozin je bil povezan z zmanjšanjem povprečne eGFR po 4 tednih (-4,0 % z 200 mg sotagliflozina in -4,3 % s 400 mg sotagliflozina) v primerjavi s placebom (-1,3 %); ta zmanjšanja so bila med neprekinjenim zdravljenjem na splošno reverzibilna. Povprečno zvišanje kreatinina v serumu od izhodišča do 4. tedna je bilo 4,0 % z 200 mg sotagliflozina, 4,3 % s 400 mg sotagliflozina in 1,4 % s placebom. Po 24 in 52 tednih je bila sprememba kreatinina od izhodišča 0,02 mg/dl ali manj tako z 200 mg kot s 400 mg sotagliflozina.

Pojavnost z ledvicami povezanih dogodkov je bila majhna in med skupinami podobna (1,5 % z 200 mg sotagliflozina, 1,5 % s 400 mg sotagliflozina in 1,3 % s placebom).

Preglednica 3: Spremembe kreatinina v serumu in eGFR od izhodišča; združeni podatki dveh 52-tedenskih, s placebom kontroliranih študij

		Placebo (N = 526)	sotagliflozin 200 mg (N = 524)	sotagliflozin 400 mg (N = 525)
Povprečne izhodiščne vrednosti	N	526	524	525
	Kreatinin (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Povprečna sprememba od izhodišča 4. teden	N	511	502	505
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR	-1,15	-3,57	-3,81

	(ml/min/1,73 m ²)			
Povprečna sprememba od izhodišča 24. teden	N	481	479	477
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Povprečna sprememba od izhodišča 52. teden	N	374	392	380
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih so uporabili večkratne odmerke 800 mg enkrat na dan in preiskovanci so te odmerke dobro prenašali.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje, kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje.

Odstranjevanje sotagliflozina s hemodializo ni raziskano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci od natrijevih ionov odvisnega glukoznega soprenašalca 2 (SGLT2). Oznaka ATC: A10BK06

Mehanizem delovanja

Sotagliflozin je dvojni zaviralec od natrijevih ionov odvisnega glukoznega soprenašalca tipa 1 (SGLT1) in SGLT2. Lokalni črevesni zaviralec SGLT1, glavni prenašalec pri absorpciji glukoze, upočasni in zmanjša absorpcijo glukoze v proksimalnem delu črevesja; posledica je zakasnjena in upočasnjena postprandialna hiperglikemija. SGLT2 je glavni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v krvni obtok. Z zavrtjem SGLT2 sotagliflozin zmanjša reabsorpcijo v ledvicah filtrirane glukoze, zniža ledvični prag za glukozo in s tem poveča izločanje glukoze v urin.

Farmakodinamični učinki

Izločanje glukoze v urin

V 12-tedenskem preskušanju odmerjanja, skladno z zaviranjem SGLT2, se je 24-urna s placebom popravljena sprememba, v primerjavi z izhodiščnim izločanjem glukoze v urin (UGE) povečala za 57,7 gramov (p <0,001) in 70,5 gramov (p <0,001) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so prejeli 200 mg in 400 mg sotagliflozina, kar je skladno z zaviranjem SGLT2.

Znižanje postprandialne glukoze

V 12-tedenskem preskušanju odmerjanja se je (skladno z zavrtjem SGLT1) za placebom popravljena postprandialna glukoza (PPG) 2 uri po standardiziranem mešanem obroku v primerjavi z izhodiščem znižala za 1,52 mmol/l (p = 0,15) pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg sotagliflozina in za 2,73 mmol/l (p = 0,006) pri bolnikih, ki so prejeli 400 mg sotagliflozina; kar je skladno z zaviranjem SGLT1.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost sotagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, neustrezno urejenih s trenutnim insulinskim zdravljenjem, so ocenili v treh dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih. V InTandem1 (študija 1) in v InTandem2 (študija 2) preskušanju, so sotagliflozin uporabili kot dodatek k optimalnemu zdravljenju z insulinom. V InTandem3 preskušanju (študija 3) pa so sotagliflozin uporabili kot dodatek kakršni koli insulinski shemi zdravljenja pri bolnikih, ki niso dosegali ciljnega HbA1c.

Študija 1 in študija 2

V okoliščinah optimiziranega insulina so učinkovitost in varnost 200 mg in 400 mg sotagliflozina enkrat na dan v primerjavi s samim insulinom, ocenili v dveh dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih (študiji 1 in 2), izvedenih pri 1575 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, kjer so uporabljali insulinsko črpalko ali zdravljenje z injiciranjem večkrat na dan. Obe študiji sta trajali 52 tednov, primarne in sekundarne končne opazovane dogodke pa so ugotavljali po 24 tednih. 6 tednov pred randomizacijo so bolnikom odmerke insulina prilagodili (optimizirali), da so dosegli glikemični cilj samoizmerjene glukoze v krvi (SMBG – self monitored blood glucose) na tešče/pred obroki med 4,4 do 7,2 mmol/l in 2-urno/najvišjo postprandialno SMBG < 10 mmol/l. Bolnike so vzdrževali na optimalnih odmerkih insulina, nato so jih razdelili v skupine: sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg ter skupino samo z insulinom. Bolnikom so naročili, naj 1. dan, pri prvem obroku zmanjšajo svoj izračunani (ali običajni) bolus insulina ob obroku za 30 %. Optimizacijo insulina so nadaljevali med celotno študijo.

V študijo 1 je vstopilo skupno 793 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 46 let, 8,1 % je bilo starih 65 let ali več. Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 24,4 leta, 60 % bolnikov je uporabljalo insulinsko črpalko, 40 % pa injiciranje večkrat na dan. V študiji je bilo 48 % moških in 92 % belcev; študijo je dokončalo 84 % randomiziranih bolnikov. Povprečna eGFR je bila 87 ml/min/1,73 m² in 5,7 % bolnikov je imelo eGFR med 45 in 60 ml/min/1,73 m². Povprečni ITM je bil 30 kg/m² in 23 % bolnikov je imelo SKT ≥ 130 mmHg. Ob presejanju je bil HbA1c v skupini z insulinom 8,21%, v skupini z insulinom + 200 mg sotagliflozina 8,26% ter v skupini z insulinom + 400 mg sotagliflozina je bil HbA1c 8,20 %.

V klinično preskušanje 2 je vstopilo skupno 782 bolnikov. Povprečna starost bolnikov je bila 41 let, 4,2 % je bilo starih 65 let ali več. Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 18 let, 26 % bolnikov je uporabljalo insulinsko črpalko, 74 % pa injiciranje večkrat na dan. V kliničnem preskušanju je bilo 52 % moških in 96,2 % belcev; klinično preskušanje je dokončalo 87 % randomiziranih bolnikov. Povprečna eGFR je bila 92 ml/min/1,73 m² in 3,3 % je imelo eGFR med 45 in 60 ml/min/1,73 m². Povprečni ITM je bil 28 kg/m² in 32 % bolnikov je imelo SKT ≥ 130 mmHg. Ob presejanju je bil HbA1c v skupini z insulinom 8,42%, v skupini z insulinom + 200 mg sotagliflozina 8,35 % in v skupini z insulinom + 400 mg sotagliflozina je bil HbA1c 8,38 %.

Po 24 tednih je zdravljenje z 200 mg ali 400 mg sotagliflozina doseglo statistično značilno znižanje HbA1c (vrednost $p < 0,001$) v primerjavi s skupino s samim insulinom. Zdravljenje s sotagliflozinom je v primerjavi s skupino s samim insulinom privedlo do zmanjšanja telesne teže in glukoze v plazmi na tešče (glejte preglednico 4).

Glavni rezultati za odmerke insulina ter vprašalnikov DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) in DDSS (*Diabetes Distress Screening Scale*) so prikazani v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati 24-tedenskega preskušanja sotagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, neustrezno urejenih z insulinom (študija 1 – študija 2)

	Študija 1			Študija 2		
	Insulin	Insulin + 200 mg sotagliflozi na	Insulin + 400 mg sotagliflozin a	Insulin	Insulin + 200 mg sotagliflozin a	Insulin + 400 mg sotagliflozina
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Izhodiščne (po 6-tedenski optimizaciji insulina) povprečna vrednost	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Po 24 tednih, povprečna vrednost	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost po mNK [95 % IZ]	NP	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	NP	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0 % po 24 tednih, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Telesna masa (kg)						
Izhodišče, povprečna vrednost	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost po mNK,	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost po mNK, v kg [95 % IZ]	NP	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	NP	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Odmerek bolusnega insulina (enote/dan)						
Izhodiščno, povprečna vrednost,	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% spremembe od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
% razlike od insulina	NP	-5,70†	-12,67 *	NP	-12,95*	-16,37*

	Študija 1			Študija 2		
	Insulin	Insulin + 200 mg sotagliflozi na	Insulin + 400 mg sotagliflozin a	Insulin	Insulin + 200 mg sotagliflozin a	Insulin + 400 mg sotagliflozina
samega, prilagojena povprečna vrednost [95 % IZ]		[-12,82, 1,42]	[-19,79, -5,55]		[-20,50, -5,38]	[-23,90, -8,83]
Vprašalnik zadovoljstva z zdravljenjem sladkorne bolezni (DTSQ)						
Izhodiščno, povprečna vrednost	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Povprečna razlika od placeba po mNK [95 % IZ]	NP	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	NP	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
DDSS (Diabetes Distress Screening Scale)						
Povprečna izhodiščna ocena	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Povprečna razlika od placeba po mNK [95 % IZ]	NP	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	NP	-0,3* [-0,6, -0,0]	-0,4* [-0,7, -0,2]
Odmerek bazalnega insulina (enote/dan)						
Izhodiščno, povprečna vrednost	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% spremembe od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% razlike od insulina samega, povprečna vrednost po mNK [95 % IZ]	NP	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	NP	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: vsi randomizirani in zdravljeni bolniki Izhodiščna povprečna vrednost po mNK, povprečne razlike po mNK, 95 % IKr in vrednosti p za vsako posamezno študijo so dobjeni z upoštevanjem manjkajočih podatkov *p < 0,001 † p 0,12 ‡ p = 0,034						

Znižanje HbA1c se ni razlikovalo med podskupinami vključno s starostjo, spolom, raso, geografsko regijo, izhodiščnim ITM, starostjo ob diagnozi, izhodiščnim HbA1c, eGFR, trajanjem bolezni in načinom dajanja insulina.

V študiji 1 in 2 skupaj je bil delež bolnikov, ki so dokončali 24 tednov študije, 89,5 % med tistimi, ki so prejeli samo insulin ter 91,4 % oz. 90,7 % med tistimi, ki so prejeli 200 mg oz. 400 mg sotagliflozina. Ustrezni deleži dokončanja po 52 tednih so bili 84,2 %, 86,6 % in 85,3 %.

Učinkovitost v 52-tedenskem obdobju

Po 24 tednih se je HbA1c znižal za -0,36 % in za -0,38 % in po 52 tednih za -0,23 % in za -0,32 % s sotagliflozinom 200 mg in 400 mg; delež bolnikov z A1C < 7,0 % je bil po 24 tednih 19 % za placebo, 35,1 % za sotagliflozin 200 mg, 40,4 % za sotagliflozin 400 mg in po 52 tednih 18,3 % za placebo, 28,6 % z 200 mg in 31,6 % s 400 mg sotagliflozina.

Ob koncu 52 tednov so se zmanjšanje telesne mase, povprečni dnevni odmerek bolusnega insulina in glukoza v plazmi na tešče ohranili v primerjavi s samim insulinom.

Podštudija stalnega spremljanja glukoze (CGM): 2-urna postprandialna glukoza in čas v območju 2.278 preiskovancev iz študije 1 in študije 2 je sodelovalo v podštudiji na slepo stalnega spremljanja glukoze (CGM – continuous glucose monitoring) (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Rezultati podštudije CGM po 24 tednih (združeni podatki študije 1 in študije 2)

Značilnost	Insulin	Insulin + 200 mg sotagliflozina	Insulin + 400 mg sotagliflozina
N	93	89	96
Odstotek časa v območju od 3,9 do 10,0 mmol/l			
Izhodiščne (po 6-tedenski optimizaciji insulina), povprečna vrednost po mNK	52,30	52,19	50,66
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	-1,26	4,09	10,45
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost po mNK % (vrednost p)	NP	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
Postprandialna glukoza 2 uri po standardiziranem mešanem obroku, mmol/l			
Izhodišče (po 6-tedenski optimizaciji insulina), povprečna vrednost	12,76	11,75	11,64
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	-0,44	-2,37	-2,71
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost po mNK (vrednost p)	NP	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35 % več časa v razponu; to ustreza 1,3 ure † 11,71 % več časa v razponu; to ustreza 2,8 ure			

Študija 3

Klinično preskušanje InTandem 3 (študija 3) je bila 24-tedenska študija, izvedena v okoliščinah obstoječe insulinske sheme pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so imeli ob presejanju HbA1c od $\geq 7,0$ % do $\leq 11,0$ %. Študija je želela oceniti učinkovitost in varnost 400 mg sotagliflozina enkrat na dan v primerjavi z zdravljenjem s samim insulinom.

Bolnikom so naročili, naj pri prvem obroku 1. dan zmanjšajo svoj izračunani (ali običajni) bolus insulina za ogljikove hidrate ob obroku za 30 %.

Povprečna starost bolnikov je bila 43 let, 7,2 % je bilo starih 65 let ali več. Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 20 let, 39 % bolnikov je uporabljalo insulinsko črpalko, 61 % pa jih je uporabljalo insulinsko zdravljenje brez črpalke.

V študiji je bilo 50 % moških in 88 % belcev; študijo je dokončalo 87 % randomiziranih bolnikov.

Povprečna eGFR je bila 92 ml/min/1,73 m² in 5 % bolnikov je imelo eGFR med 45 in 60 ml/min/1,73 m². Povprečni ITM je bil 28 kg/m² in 29 % bolnikov je imelo SKT ≥ 130 mmHg.

Po 24 tednih je zdravljenje s 400 mg sotagliflozina pred prvim obrokom dneva povzročilo, da je statistično značilno več bolnikov doseglo primarni opazovani dogodek neto koristi (delež bolnikov s HbA1c < 7,0 % 24. teden in brez pojava hude hipoglikemije ter brez pojava DKA od randomizacije do 24. tedna) kot s samim insulinom (28,6 % v primerjavi s 15,2 %) (vrednost p < 0,001); povzročilo je tudi statistično značilno povprečno zmanjšanje HbA1c (vrednost p < 0,001).

Zdravljenje s sotagliflozinom je v primerjavi s samim insulinom povzročilo tudi zmanjšanje telesne mase in odmerka bolusnega insulina (glejte preglednico 6). Zdravljenje s sotagliflozinom je v primerjavi s samim insulinom povzročilo tudi zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka (pri bolnikih z izhodišnim SKT ≥ 130 mmHg) (glejte preglednico 6). Glavni rezultati glede odmerka insulina so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti 24-tedenske s placebom kontrolirane študija sotagliflozina kot dodatka zdravljenju z insulinom pri bolnikih, ki niso dosegali ciljnega HbA1c (študija 3):

Značilnost	Insulin	Insulin + 400 mg sotagliflozina
N	703	699
HbA1c (%)		
Izhodiščno, povprečna vrednost po mNK	8,21	8,26
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost	-0,33	-0,79
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost po mNK [95 % IZ]	NP	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0 % po 24 tednih, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Telesna masa (kg)		
Izhodišče, povprečna vrednost	81,55	82,40
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	0,77	-2,21
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost po mNK [95 % IZ]	NP	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Bolusni insulin		
Izhodiščno, povprečje v enotah	28,72	27,34
% spremembe od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	6,62	-5,71
% razlike od insulina samega, povprečna vrednost po mNK	NP	-12,32†
Bazalni insulin		
Izhodiščno, povprečna vrednost v enotah/dan	29,63	29,54
% spremembe od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	6,76	-3,11
% razlike od insulina samega, povprečna vrednost po mNK	NP	-9,88†
Sistolični krvni tlak pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno SKT ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Izhodiščno, povprečna vrednost v mmHg	139,9	140,5
Sprememba od izhodišča, povprečna vrednost po mNK	-5,7	-9,2
Razlika od insulina samega, povprečna vrednost [95 % IZ]	NP	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Sistolični krvni tlak so ocenili po 16 tednih		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hipoglikemije

Pojavnost hudih hipoglikemij in deleži dokumentiranih hipoglikemij (vseh in nočnih) so bili v 52-tedenskih študijah manjši s sotagliflozinom kot s samim insulinom, kot prikazuje preglednica 7.

Preglednica 7: Pojavnost hudih hipoglikemij in deleži dokumentiranih (vseh in nočnih) hipoglikemij v združenih podatkih dveh 52-tedenskih, s placebom kontroliranih kliničnih študij

	Insulin (N = 526)	Insulin + 200 mg sotagliflozin (N = 524)	Insulin + 400 mg sotagliflozina (N = 525)
Pojavnost hudih hipoglikemij (%)*	7,4	5,7	4,4

Zmanjšanje tveganja za hude hipoglikemije v primerjavi s samim insulinom (%)	-	24 ^a	41 ^b
Delež dokumentiranih hipoglikemij† (dogodki na bolnika in leto) s pragom ≤ 3,1 ali ≤ 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
Zmanjšanje tveganja za dokumentirano hipoglikemijo, v primerjavi z insulinom samim ob pragu ≤ 3,1 mmol/l (%)		21 ^c	18 ^c
Delež nočnih‡ dokumentiranih hipoglikemij† (dogodki na bolnika in leto) s pragom ≤ 3,1 ali ≤ 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
* Opredeljeno kot dogodek, ki se sklada s hipoglikemijo, pri katerem je bolnik za razrešitev potreboval pomoč druge osebe, je izgubil zavest ali je imel konvulzije (ne glede na to, ali je bila nizka vrednost glukoze biokemično dokumentirana). Vsi primeri hude hipoglikemije so bili s presojo opredeljeni pozitivno. † Opredeljeno kot dokumentirana SIGK ali laboratorijsko izmerjena vrednost glukoze v krvi enaka ali nižja od praga 3,1 ali 3,9 mmol/l. ‡ Opredeljeno kot dogodek, ki se je pojavil od 00:00 do 05:59 ure. ^a p=0.28 ^b p=0.04 ^c p<0.01			

V študiji 3 je bila pojavnost hudih hipoglikemij s placebom 2,4 % in s 400 mg sotagliflozina 3,0 %, po 24 tednih pa so se hipoglikemični dogodki (glukoza v krvi ≤ 3,1 mmol/l) s 400 mg sotagliflozina zmanjšali za 22 % v primerjavi s samim insulinom (p < 0,001).

Bolniki z okvaro ledvic

Tri randomizirane klinične študije 3. faze pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 niso vključile bolnikov z eGFR < 45 ml/min/1,73 m²; 79 bolnikov, izpostavljenih sotagliflozinu, je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in 841 bolnikov je imelo eGFR od ≥ 60 do ≤ 90 ml/min/1,73 m². Zmanjšanje HbA1c pri bolnikih z eGFR od ≥ 60 do < 90 in ≥ 90 ml/min/1,73 m² je bilo primerljivo kot pri bolnikih z eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Pri bolnikih z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² so opazili številsko zmanjšanje HbA1c. Pri preiskovancih z eGFR med 45 in 60 ml/min/1,73 m² na splošno niso opazili razlik v varnosti med zdravljenjem s sotagliflozinom v primerjavi s samim insulinom.

Glukoza v plazmi na tešče

V vnaprej določeni združeni analizi podatkov študije 1 in študije 2 je zdravljenje s sotagliflozinom kot dodatkom insulinu po 24 tednih doseglo povprečno spremembo glukoze v plazmi na tešče po mNK v primerjavi z izhodiščem za -0,56 mmol/l z 200 mg sotagliflozina in za -0,87 mmol/l s 400 mg sotagliflozina v primerjavi s samim insulinom (0,32 mmol/l).

V študiji 3 se je glukoza v plazmi na tešče po 24 tednih s 400 mg sotagliflozina statistično značilno znižala za 0,79 mmol/l (p < 0,001) v primerjavi s samim insulinom.

Krvni tlak

V vnaprej določeni združeni analizi podatkov študije 1 in študije 2 je zdravljenje s sotagliflozinom kot dodatkom insulinu po 12 tednih doseglo znižanje SKT (-0,6 mmHg s placebom, -2,6 mmHg z 200 mg sotagliflozina in -4,1 mmHg s 400 mg sotagliflozina). Združena analiza spremembe SKT pri bolnikih z izhodiščnim SKT ≥ 130 mmHg je pokazala večje znižanje SKT po 12 tednih (-5,4 mmHg s placebom, -9,0 mmHg z 200 mg sotagliflozina in -10,7 mmHg s 400 mg sotagliflozina).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom

Zynquista za eno ali več skupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko (FK) sotagliflozina so proučili pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo. Klinično pomembnih razlik med tema populacijama niso opazili.

Absorpcija

Mediani $t_{\max}$ je v razponu enkratnih odmerkov od 400 do 2000 mg segal od 1,25 do 3 ure. Po uporabi večkratnih odmerkov (odmerek 400 mg in 800 mg) je mediani $t_{\max}$ segal od 2,5 do 4 ure.

Ocenjeni delež zdravila, absorbiranega po uporabi enega odmerka [^{14}C]-sotagliflozina, je vsaj 718 %; ocena temelji na izmerjenem odstotku odmerka radioaktivnosti v urinu in presnovkov sotagliflozina v blatu.

Če so tablete sotagliflozina uporabili z visokokaloričnim zajtrkom, je bila $C_{\max}$ 2,5-krat in $\text{AUC}_{0-\infty}$ 1,5-krat višja v primerjavi z uporabo na tešče.

Porazdelitev

Sotagliflozin in 3-O-glukuronid (M19), njegov glavni presnovek pri človeku, sta *in vitro* pokazala v veliki meri vezavo na človeške plazemske beljakovine (nevezani delež približno 2 %); ta vezava ni bila odvisna od koncentracije sotagliflozina in M19. V kliničnih študijah so veliko vezavo na beljakovine potrdili in nanjo nista vplivala niti zmanjšano delovanje ledvic niti jeter.

Navidezni volumen porazdelitve sotagliflozina po uporabi enega peroralnega 400-mg odmerka [^{14}C]-sotagliflozina je bil izredno velik; njegova povprečna vrednost je bila 9392 l.

Biotransformacija

Pri zdravih preiskovancih se je po uporabi enkratnega 400-mg odmerka [^{14}C]-sotagliflozina izkazalo, da se sotagliflozin v veliki meri presnovi, predvsem v M19, ki je predstavljal 94 % radioaktivnosti v plazmi.

Primarna pot presnove sotagliflozina pri človeku je glukuronidacija z uridin-5'-difosfo-glukuronoziltransferazami primarno z UGT1A9 in, v manjši meri, z UGT1A1 in UGT2B7 kot tudi z oksidacijo s CYP3A4.

V primeru inkubacije sotagliflozina z UGT1A9, je bil glavni opaženi konjugat M19. Acilnih glukuronidov sotagliflozina niso ugotovili.

V študijah *in vitro* sotagliflozin ni zavrl CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4, niti ni induciral CYP 1A2, 2B6 ali 3A4.

Sotagliflozin in M19 nimata pomembnega potenciala za zaviranje OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 in OATP1B3.

M19 inducira in zavira CYP3A4 ter zavira CYP2D6.

Ugotovljeno je, da sotagliflozin *in vitro* zavira P-gp in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistance protein). M19 je *in vitro* inhibiral OATP1B1/B3 in MRP2.

Odstranjevanje/izločanje

Po uporabi enkratnega odmerka 400 mg [^{14}C]-sotagliflozina se je 57 % radioaktivnosti izločilo v urinu in 37 % v blatu. Ti rezultati kažejo, da je glavna pot izločanja z zdravilom povezanih snovi preko ledvic.

Prevladujoči presnovek v urinu je bil M19, ki predstavlja povprečno 33 % uporabljenega radioaktivnega odmerka. Nespremenjeni [^{14}C]-sotagliflozin je bil pretežni radioaktivni vrh, ugotovljen v fekalnih ekstraktih, in je predstavljal povprečno 23 % celotnega uporabljenega radioaktivnega odmerka. Pri zdravih prostovoljcih je bil navidezni celotni telesni očistek (CL/F) sotagliflozina od 261 do 374 l/uro. CL/F ocenjen s populacijsko farmakokinetiko, pri čemer so bili večinoma ocenjeni

bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, je bil 239 l/uro. Povprečni končni $t_{1/2}$ sotagliflozina je bil od 21 do 35 ur in M19 od 19 do 26 ur.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sotagliflozina je bila v razponu terapevtskih odmerkov od 200 do 400 mg na dan sorazmerna odmerku.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Izpostavljenost sotagliflozinu so ocenili v namenskih preskušanjih pri preiskovancih z blago (kreatininski očistek [CL_{cr}]: od 60 do manj kot 90 ml/min) in zmerno (CL_{cr} : od 30 do manj kot 60 ml/min) okvaro ledvic in z normalnim delovanjem ledvic. Izpostavljenost sotagliflozinu je bila po enkratnem 400-mg odmerku pri preiskovancih z blago okvaro ledvic približno 1,7-krat večja in pri preiskovancih z zmerno okvaro ledvic približno 2,7-krat večja kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic.

Navidezni očistek sotagliflozina se z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšuje. Populacijski farmakokinetični model, ki je združil podatke bolnikov z okvaro ledvic in zdravih preiskovancev, je za osebe s kronično ledvično boleznijo v stadiju II ($eGFR \geq 60$ in < 90 ml/min/1,73 m²) in IIIa ($eGFR \geq 45$ in < 60 ml/min/1,73 m²) pokazal izpostavljenost sotagliflozinu, ki je bila za ene in druge 1,5-krat večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. Pri preiskovancih s kronično ledvično boleznijo v stadiju IIIb ($eGFR \geq 30$ in < 45 ml/min/1,73 m²) je bila izpostavljenost sotagliflozinu 1,95-krat večja in pri tistih v stadiju IV ($eGFR \geq 15$ in < 30 ml/min/1,73 m²) 2,25-krat večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

V študiji preiskovancev z zmanjšanim delovanjem jeter AUC sotagliflozina ni bila večja v primeru blage okvare jeter (Child Pugh A), v primeru zmerno okvare (Child Pugh B) je bila ~3-krat večja in v primeru hude okvare (Child Pugh C) ~6-krat večja. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Starejše osebe

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko sotagliflozina.

Telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je ugotovljeno, da se izpostavljenost sotagliflozinu s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne, zato prilagoditev odmerka glede na telesno maso ni potrebna.

Spol in rasa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize spol in rasa ne vplivata klinično pomembno na farmakokinetiko sotagliflozina.

Pediatrični bolniki

Podatkov ni na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji karcinogenosti pri podganah so opazili statistično značilno povečanje karcinoma ščitničnih folikularnih celic pri samcih z odmerkom 75 mg/kg/dan, kar je približno 14-krat toliko kot največji priporočeni odmerek za človeka (MRHD – maximum recommended human dose), ki je bil največji ocenjevani odmerek. V študiji ponavljajočih se odmerkov, ki je proučevala možne mehanizme, odgovorne za večjo pojavnost ščitničnega karcinoma, opaženega v študiji karcinogenosti pri

podganah, so ugotovili, da je bilo povečanje pojavnosti povezano z zvišanjem tiroid-stimulirajočega hormona (TSH) zaradi sotagliflozina. Ocenili so, da je pri podganah TSH primarni karcinogen, sotagliflozin pa deluje kot sekundarni karcinogen. Te spremembe ne veljajo za pomembne za človeka, ker TSH pri človeku ni karcinogen.

Sotagliflozin ni bil mutagen ali klastogen.

V študiji plodnosti pri podganah sotagliflozin ni vplival na sposobnost razmnoževanja, plodnost ali embrio-fetalno sposobnost preživetja.

V toksikološki študiji pri mladih podganah so opazili ledvične spremembe, če je bil sotagliflozin uporabljen med obdobjem razvoja ledvic, kar ustreza poznemu drugemu trimesečju in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku. Izpostavljenosti je bila približno 5-krat (samci) in 11-krat (samice) tolikšna kot je klinična izpostavljenost med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD) in je povzročila reverzibilno razširitev ledvičnih tubulov.

V študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so živali dobivale sotagliflozin peroralno, in sicer podgane odmerke do 350 mg/kg in kunci odmerke do 200 mg/kg. V študiji na podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila 158-kratnik izpostavljenosti človeka med uporabo odmerka 400 mg/dan, opazili embriofetálnost, učinke na rast plodov in srčno-žilne in skeletne nepravilnosti. Neželeni učinki na embrio-fetalni razvoj ob odmerku 350 mg/kg/dan so bili povezani z maternano toksičnostjo (zmanjšanje telesne mase/zmanjšano pridobivanje telesne mase ter zmanjšano uživanje hrane od 6. do 8. dneva gestacije). Izpostavljenost ob ravni brez opaženih učinkov (NOEL- no-observed effect level) je bila pri podganah 40-kratnik izpostavljenosti med uporabo MRHD. Pri kuncih niso opazili toksičnih učinkov na razvoj v odmerkih do 200 mg/kg/dan, kar je do 9-kratnik izpostavljenosti med uporabo MRHD pri človeku.

V študiji pre-/postnatalnega razvoja niso opazili s sotagliflozinom povezanih neželenih učinkov ne pri brejih in doječih podganah ne na razvoj mladičev.

V študiji možnih učinkov sotagliflozina na razvoj mladih podgan niso opazili s sotagliflozinom povezanih toksičnih učinkov po uporabi peroralnih odmerkov, ki so bili pri samcih približno 18-krat in pri samicah približno 31-krat tolikšni kot MRHD (400 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E460i)
Premreženi natrijev karmelozat
Brezvodni koloidni silicijev dioksid
Magnezijev stearat
Smukec

Filmska obloga

Poli(vinil alkohol)
Makrogol
Titanov dioksid (E171)
Smukec
Indigotin E132

Črnilo

Šelak
Črni železov oksid (E172)

Propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Motni pretisni omoti iz PVC/PCTFE/aluminija.

Velikosti pakiranj 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmsko obloženih tablet in pakiranje po več enot z 200 filmsko obloženimi tabletami (2 pakiranj po 100 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Zynquista 200 mg filmsko obložene tablete:

EU/1/19/1363/001 10 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/002 20 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/003 30 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/004 60 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/005 90 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/006 100 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/007 180 filmsko obloženih tablet

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmsko obloženih tablet (skupno pakiranje)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26 April 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Zynquista (sotagliflozin) na trg kot dodatek zdravljenju z insulinom za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1 z indeksom telesne mase (ITM) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, ki kljub optimalnemu zdravljenju z insulinom niso dosegli urejenosti glikemije, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva za sotagliflozin, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Izobraževalna gradiva so namenjena zagotavljanju smernic za obvladovanje tveganja diabetične

ketoacidoze (DKA) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se sotagliflozin trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo, imeli dostop do:

- Vodnika za zdravstvene delavce, vključno s kontrolnim seznamom za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo
- Vodnika za bolnike/skrbnike
- Opozorilne kartice za bolnika

Vodnik za zdravstvene delavce, vključno s kontrolnim seznamom za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Sotagliflozin ni nadomestilo za insulin (in ne spremeni občutljivosti na insulin).
- Tveganje za diabetično ketoacidozo se med zdravljenjem s sotagliflozinom poveča.
- Med zdravljenjem s sotagliflozinom koncentracija glukoze ne bo ustrezno odražala potrebe po insulinu, DKA pa se lahko pojavi pri bolnikih, ki se zdravijo s sotagliflozinom, tudi če je koncentracija glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Zato je treba spremljanje glukoze dopolniti s spremljanjem ketonov.
- Bolniki z evglikemično DKA lahko poleg standardnega zdravljenja DKA potrebujejo tudi glukozo, zdravljenje s sotagliflozinom pa je treba prekiniti, če se pojavi DKA.
- Navodila zdravniku za oceno, ali je bolnik primeren za predpisovanje sotagliflozina, npr. merila za izbiro bolnikov, vključno z adherenco insulinskega zdravljenja in pragovi insulina, bolnikovo koncentracijo beta-hidroksibutirata (BHB) < 0,6 mmol/l ali ketoni v urinu < 1+, ITM ≥ 27 kg/m², odsotnostjo dejavnikov tveganja za DKA.
- Navodila zdravniku za oceno, ali je bolnik pripravljen in zavzet za izvajanje samotestiranja ketonov pred in med zdravljenjem.
- Povzetek priporočil za bolnike, zlasti v zvezi z merjenjem ketonov v krvi in vodenjem bolniških odsotnosti.
- Za uporabnike črpalke: predpisovanje sotagliflozina omejite na bolnike, ki imajo izkušnje z uporabo črpalke, običajnimi načini odpravljanja težav, če se v primeru okvare črpalke prekine dovajanje insulina iz nje.
- Svetujte bolnikom in ocenite njihovo adherenco spremljanja ketonov, pri tem pa 1 do 2 tedna pred začetkom zdravljenja določite osnovno raven ketonov in zagotovite, da je bolnik
 - prejel izobraževanje/usposabljanje glede testiranja ketonov in interpretacijo/ukrepanje v povezavi z rezultati teh testov.
 - pripravljen/sposoben izvajati testiranje ketonov, kot je predpisano.
 - ustrezno obveščen z vodenjem bolniških odsotnosti.
- Zagotovite, da je bolnik pred začetkom zdravljenja s sotagliflozinom na optimalnem zdravljenju z insulinom.
- Zdravljenje s sotagliflozinom je treba začasno prekiniti pred kirurškimi posegi ali v primeru hospitalizacije zaradi akutne resne bolezni.
- Če dodatek sotagliflozina povzroči izrazito zmanjšanje potrebe po insulinu, je treba razmisliti o ukinitvi sotagliflozina, da bi se izognili visokemu tveganju za DKA.

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Sotagliflozin ni nadomestilo za insulin.
- DKA se lahko pojavi pri bolnikih, ki se zdravijo s sotagliflozinom, tudi če je koncentracija glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl), tj. razlaga koncepta evglikemične DKA.
- Znaki/simptomi DKA – če DKA ni ustrezno obravnavana, je lahko huda in smrtna.
- Kako meriti ketone, kako razložiti rezultate in kako ravnati v primeru hiperketonemije/DKA (tako j se posvetujte z zdravstvenim delavcem, če je BHB > 0,6 mmol/l in so prisotni simptomi ali če je BHB > 1,5 mmol/l z ali brez simptomov).
- Med zdravljenjem je treba odmerek insulina zmanjšati le, kadar je to potrebno, da se prepreči hipoglikemija; zmanjšanje je treba opraviti previdno, da se prepreči ketoza in DKA.

- Med zdravljenjem s sotagliflozinom ne začnite z omejevanjem kalorij ali z omejevanjem ogljikovih hidratov.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Opozorilno kartico za bolnika je treba pokazati vsakemu zdravstvenemu delavcu, s katerim se bolnik posvetuje.
- DKA se lahko pojavi pri bolnikih, ki se zdravijo s sotagliflozinom, čeprav je koncentracija glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Znaki/simptomi DKA.
- Bolniki z evglíkemično DKA morajo prejemati glukozo, insulin in tekočine za DKA, zdravljenje s sotagliflozinom pa je treba prekiniti.
- Zdravljenje s sotagliflozinom je treba začasno prekiniti pred kirurškimi posegi ali v primeru hospitalizacije zaradi akutne resne bolezni.
- Kontaktni podatki „zdravnika, ki je predpisal“ sotagliflozin in „ime bolnika“.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska postavtorizacijska študija o varnosti: Da bi ocenil pojavljanje DKA pri bolnikih, zdravljenih s sotagliflozinom T1DM z namenom ocene učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki se izvajajo v Evropi, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate opazovalne kohortne študije z uporabo obstoječih podatkovnih virov v evropskih državah, kjer se bo sotagliflozin začel uporabljati za T1DM.	31/12/2024

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA s podatki za modro okence****1. IME ZDRAVILA**

Zynquista 200 mg filmsko obložene tablete
sotagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg sotagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Filmsko obložena tableta
10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/0/00/000/001 (200 mg – 10 filmsko obloženih tablet)
EU/0/00/000/002 (200 mg – 20 filmsko obloženih tablet)
EU/0/00/000/003 (200 mg – 30 filmsko obloženih tablet)
EU/0/00/000/004 (200 mg – 60 filmsko obloženih tablet)
EU/0/00/000/005 (200 mg – 90 filmsko obloženih tablet)
EU/0/00/000/006 (200 mg – 100 filmsko obloženih tablet)
EU/0/00/000/007 (200 mg – 180 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zynquista

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA skupnega pakiranja (s podatki za modro okence)

1. IME ZDRAVILA

Zynquista 200 mg filmsko obložene tablete
sotagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg sotagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Filmsko obložena tableta

Pakiranje po več enot: 200 (2 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/0/00/000/008 200 filmsko obloženih tablet (2 pakiranji po 100)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Zynquista

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA brez podatkov za modro okence****1. IME ZDRAVILA**

Zynquista 200 mg filmsko obložene tablete
sotagliflozin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg sotagliflozina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet
Del pakiranja po več enot, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/0/00/000/008 (200 mg – 2 pakiranj po 100 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zynquista

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Zynquista 200 mg tablete
sotagliflozin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Guidehouse Germany GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Opozorilna kartica za bolnika

Opozorilna kartica za bolnika

Kartica vsebuje pomembne varnostne informacije o diabetični ketoacidozi (DKA)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate tako s poročanjem o katerem koli neželenem učinku zdravila.

Informacije za bolnika:

To kartico imejte vedno pri sebi in jo pokažite vsakemu zdravstvenemu delavcu, s katerim se posvetujete, da bo seznanjen z vašim trenutnim zdravljenjem z zdravilom Zynquista.

Za več informacij o jemanju zdravila Zynquista in tveganju za DKA, o čemer ste se pogovarjali z zdravnikom, glejte Vodnik za bolnike/skrbnike. Za celotne informacije in napotke za uporabo zdravila Zynquista preberite Navodilo za uporabo.

Informacije za zdravstvene delavce:

Bolnik za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1 uporablja zdravilo Zynquista. To zdravilo je indicirano kot dodatek zdravljenju z insulinom za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1 in $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$, ki kljub optimalnemu zdravljenju z insulinom niso dosegli ustrezne urejenosti glikemije.

- Zdravilo Zynquista poveča tveganje za DKA. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Zynquista, se DKA lahko pojavi, tudi če imajo koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ta neznačilna klinična slika DKA lahko povzroči zamudo pri diagnozi in zdravljenju.
- Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Zynquista, glukoza ni zanesljiv označevalec DKA in jo je treba dopolniti s spremljanjem ketonov
- Znaki in simptomi DKA vključujejo:
 - navzeo, bruhanje ali bolečine v trebuhu
 - neješčnost
 - prekomerno žejo
 - nenavadno utrujenost ali zaspanost
 - težko dihanje
 - zmedenost
- Nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo Zynquista, če ima bolnik koncentracijo BHB $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (ketoni v urinu 1+) in prisotne simptome, ali če ima BHB $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (ketoni v urinu 2+), ne glede na to, ali ima simptome ali ne.
- Bolniki z evglikemično DKA morajo za obvladovanje DKA prejemati glukozo, insulin in tekočine; z uporabo sotagliflozina je treba prenehati.
- Uporabo zdravila Zynquista je treba začasno prekiniti pred operacijami ali ob sprejemu v bolnišnico zaradi akutne resne bolezni.

Bolnikovo ime: -----

Datum, ko je bilo zdravilo Zynquista prvič predpisano: -----

Ime ustanove: -----

Ime lečečega zdravnika: -----

Kontaktna številka lečečega zdravnika: -----

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Zynquista 200 mg filmsko obložene tablete sotagliflozin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zynquista in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zynquista
3. Kako jemati zdravilo Zynquista
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zynquista
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zynquista in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zynquista vsebuje učinkovino sotagliflozin, ki znižuje koncentracijo glukoze v krvi (koncentracijo krvnega sladkorja). Sotagliflozin deluje tako, da upočasni in zmanjša absorpcijo glukoze iz hrane ter poveča količino glukoze, ki se izloči v urin. Skupaj ti mehanizmi delovanja pripomorejo k znižanju zvišane koncentracije glukoze v krvi, ki je prisotna pri osebah s sladkorno boleznijo.

Zdravilo Zynquista se uporablja kot dodatek zdravljenju z insulinom pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 1 z indeksom telesne mase (ITM) 27 ali več. ITM je mera telesne teže glede na telesno višino. Sladkorna bolezen tipa 1 je bolezen, pri kateri lastni imunski sistem telesa uniči celice, v katerih v trebušni slinavki nastaja insulin. Zaradi tega v telesu ne nastaja nič ali le zelo malo insulina – hormona, ki normalno uravnava koncentracijo krvnega sladkorja.

Pomembno je, da še naprej upoštevate dieto, vzdržujete telesno dejavnost in nadaljujete zdravljenje z insulinom, kot ste se dogovorili z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zynquista

Ne jemljite zdravila Zynquista:

- če ste alergični na sotagliflozin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Diabetična ketoacidoza (DKA) je potencialno smrtno nevarna težava, ki se pri sladkorni bolezni lahko pojavi zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi; pokaže se na laboratorijskih preiskavah. Če se vam pojavijo simptomi, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Tveganje za diabetično ketoacidozo je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, zlorabe zdravil, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali večje potrebe po insulinu zaradi večje operacije, resne bolezni ali okužbe. Glejte tudi poglavje 4.

Poleg tega navodila je pakiranju zdravila priložena opozorilna kartica. Kartica obsega pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni pred zdravljenjem z zdravilom Zynquista in med takšnim zdravljenjem. Zdravnik vas bo povabil na namensko izobraževalno srečanje, kjer se boste pogovorili o tveganju za DKA, prepoznavanju dejavnikov tveganja za DKA ter njenih znakov in simptomov, kako in kdaj kontrolirati koncentracijo ketonov in kako ukrepati, če je koncentracija ketonov zvišana.

Pred začetkom jemanja zdravila Zynquista in med zdravljenjem z njim se posvetujte zdravniku, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če se vam pojavijo naslednji simptomi, ki so lahko znaki redke, toda resne motnje, imenovane diabetična ketoacidoza (**glejte tudi poglavje 4**):
 - navzea, bruhanje ali bolečine v trebuhu,
 - prekomerna žeja,
 - nenehen občutek utrujenosti,
 - visoka koncentracija ketonov v testih urina ali betahidroksibutirata (BHB) v krvi,
 - težko dihanje/hitro, globoko dihanje,
 - saden vonj izdihanega zraka,
 - težave z zbranostjo ali zmedenost,
 - hitro hujšanje.
- če imate kakšno akutno internistično bolezen ali operacijo,
- če nimate dostopa do materialov za testiranje ketonov in nimate takojšnjega dostopa do zdravnika v primeru, da imate koncentracijo ketonov v krvi ali urinu zvišano,
- če uporabljate majhen odmerek insulina
- če v prehrani omejujete kalorije ali ogljikove hidrate, ali če uživate ketogeno dieto
- če ste diabetično ketoacidozo imeli nedavno ali se vam ponavlja (npr. 1 pojav v preteklih 3 mesecih ali več kot 1 pojav v preteklih 6 mesecih),
- če imate težave z ledvicami,
- če imate težave z jetri,
- če imate okužbo ledvic ali sečil. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Zynquista, dokler ne okrevate.
- če ste kdaj imeli kronično ali ponavljajočo se glivično okužbo ("gobice") spolovil,
- če imate tveganje za dehidracijo (na primer če jemljete tablete za odvajanje vode [diuretike] ali tablete za znižanje krvnega tlaka ali če ste stari več kot 65 let). Povprašajte, kako lahko preprečite dehidracijo.
- če se vam pojavi kombinacija simptomov bolečin, občutljivosti, pordelosti ali oteklosti spolovil ali predela med splovili in zadnjikom (presredka) skupaj z zvišano telesno temperaturo ali splošnim slabim počutjem. Ti simptomi so lahko znak redke, toda resne in celo smrtno nevarne okužbe, ki jo imenujemo nekrotizirajoči fasciitis presredka ali Fournierjeva gangrena in uniči podkožno tkivo. Fournierjeva gangrena nemudoma zahteva zdravljenje.

Skrb za stopala

Za vse osebe s sladkorno boleznijo je pomembno redno pregledovanje stopal in upoštevanje vseh drugih nasvetov za oskrbo stopal, ki jih da zdravnik ali medicinska sestra.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja zdravila Zynquista bo med zdravljenjem s tem zdravilom vaš urin pozitiven v preiskavah za prisotnost sladkorja.

Otroci in mladostniki

Zdravila Zynquista ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker pri teh bolnikih zdravilo ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Zynquista

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- digoksin ali digitoksin (zdravili, ki se uporabljata za težave s srcem). Če digoksin ali digitoksin jemljete skupaj z zdravilom Zynquista, bo morda treba kontrolirati njuno koncentracijo v krvi.
- fenitoin ali fenobarbital (zdravili za epilepsijo, ki se uporabljata za obvladovanje napadov).
- ritonavir (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužbe s HIV).
- rifampicin (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih okužb).

Ker se sotagliflozin uporablja skupaj z insulinom, se lahko med zdravljenjem pojavi hipoglikemija. Zdravnik vam lahko zniža odmere insulina.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Z zdravnikom se posvetujte, kako najbolje obvladati krvni sladkor med nosečnostjo. Zdravila Zynquista se ne sme uporabljati v zadnjih šestih mesecih nosečnosti.

Če želite dojit, ali če dojite, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Če dojite, tega zdravila ne smete jemati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Zynquista vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Vendar pa se zdravilo Zynquista uporablja skupaj z insulinom. To lahko povzroči, da se vam koncentracija krvnega sladkorja preveč zniža (hipoglikemija). Posledično se lahko pojavijo simptomi, npr. tresenje, znojenje in sprememba vida, in to lahko poslabša vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev. Ne upravljajte vozil in strojev, če med zdravljenjem sladkorne bolezni občutite omotico.

3. Kako jemati zdravilo Zynquista

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek zdravila Zynquista je ena 200-mg tableta enkrat na dan pred prvim obrokom tisti dan. Zdravnik bo presodil, ali vam je treba odmerek povečati na 400 mg enkrat na dan. Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je pravi za vas. Ne spreminjajte odmerka, če vam tega ne naroči zdravnik.

Jemanje tega zdravila

- Zdravilo Zynquista je treba zaužiti (peroralno jemanje) enkrat na dan.
- Tableto morate vzeti pred prvim obrokom tisti dan.
- Med jemanjem zdravila Zynquista upoštevajte zdravnikova navodila o odmerku insulina.

Zdravnik vam bo zdravilo Zynquista predpisal skupaj z insulinom za znižanje sladkorja v krvi. Upoštevajte zdravnikova navodila za jemanje tega zdravila/teh zdravil, da boste dosegli najboljše izide za svoje zdravje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zynquista, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet zdravila Zynquista, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zynquista

Če ste izpustili odmerek, ga vzemite, čim se spomnite.

Ne vzemite dvojnega odmerka zdravila Zynquista, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zynquista

Ne prenehajte jemati zdravila Zynquista, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate jemati zdravilo Zynquista, se vam koncentracija krvnega sladkorja lahko zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Diabetično ketoacidozo (DKA), ki je pogosta (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)
To so lahko znaki in simptomi diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi"):

- o navzea, bruhanje ali bolečine v trebuhu,
- o prekomerna žeja,
- o nenehen občutek utrujenosti,
- o visoka koncentracija ketonov v testih urina ali betahidroksibutirata (BHB) v krvi
- o težko dihanje/hitro, globoko dihanje,
- o sadni vonj izdihanega zraka
- o težave z zbranostjo ali zmedenost,
- o hitro hujšanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Zynquista je tveganje za DKA večje; DKA se lahko pojavi ne glede na to, ali imate koncentracijo glukoze v krvi nizko, normalno ali visoko. Prva dva tedna po začetku jemanja zdravila Zynquista redno kontrolirajte ketone. Če imate katerega od teh simptomov, ali ste v okoliščinah, ki bi lahko povečale tveganje za DKA, morate kontrolirati ketone v krvi ali urinu. Če uporabljate insulinsko črpalko, si koncentracijo ketonov kontrolirajte tri do štiri ure po menjavi materialov črpalke.

V primeru možne DKA ali zvišanih nivojev ketonov se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Zdravnik se lahko odloči za začasno prenehanje zdravljenja z zdravilom Zynquista.

Na namenskem izobraževalnem srečanju vam lahko zdravnikom oblikuje in se z vami pogovori glede načrta za obvladovanje zvišane koncentracije ketonov, da boste preprečili DKA (glejte poglavje 2).

Poskrbite, da boste vedno imeli pri sebi opozorilno kartico za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik in ki je priložena tudi v pakiranju zdravila. Pokažite jo zdravnikom, medicinski sestri ali farmacevtu, kadar koli potrebujete kakšno zdravljenje. Opozorilno kartico za bolnika lahko dobite tudi, če poskenirate QR-kodo, ali če obiščete to spletno mesto:

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- glivična okužba ("gobice") nožnice (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali vonj)

Pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 100 oseb)

- driska
- zvišana koncentracija ketonov v krvi

- glivična okužba ("gobice") spolnega uda (med znaki so lahko draženje, srbenje, nenavaden izcedek ali vonj)
- odvajanje več urina kot po navadi, ali potreba po pogostejšem odvajanju urina.
- okužbe sečil; med znaki so pekoč občutek pri uriniranju, moten urin, bolečine v medenici ali bolečine v ledvenem predelu (če so okužene ledvice).
- dehidracija (prekomerna izguba vode iz telesa; med simptomi so suhost ust, omotica, vrtoglavica ali šibkost, zlasti ko vstanete, omedlevica)
- napenjanje (vetrovi)
- preiskave krvi lahko pokažejo zvišanje slabega holesterola (t.i. holesterola LDL – to je vrsta maščobe v krvi)
- preiskave krvi lahko pokažejo povečanje števila rdečih krvnih celic v krvi (imenovanih hematokrit)
- preiskave krvi lahko pokažejo zvišano vrednost snovi (kot je "kreatinin"), ki je povezana z delovanjem ledvic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zynquista

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP".

Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabite tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano, ali kaže znake, da ga je že kdo odpiral.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zynquista

- Učinkovina je sotagliflozin.
Ena tableta vsebuje 200 mg sotagliflozina.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, smukec.
 - Filmska obloga: polivinilalkohol, makrogol, titanov dioksid (E 171), smukec, indigotin (E132).
 - Barva za napis: šelak, črni železov oksid E172, propilenglikol.

Izgled zdravila Zynquista in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete (tablete) zdravila Zynquista 200 mg so ovalne oblike in modre barve ter imajo na eni strani s črnim črnilom natisnjeno oznako "2456" (dolžina tablete: 14,2 mm, širina tablete: 8,7 mm).

Zdravilo Zynquista je na voljo v motnih pretisnih omotih iz PVC/PCTFE/aluminija.

Velikosti pakiranj 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmsko obloženih tablet in pakiranje po več enot z 200 filmsko obloženimi tabletami (2 pakiranj po 100 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Nemčija

Izdelovalec:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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