

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg sotagliflozin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter (tabletter).

Oval, blå, filmovertrukket tablet præget med "2456" med sort blæk på den ene side (tabletlængde: 14,2 mm, tabletbredde: 8,7 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zynquista er indiceret som supplement til insulinbehandling for at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne med type 1-diabetes mellitus med et *Body Mass Index* (BMI) ≥ 27 kg/m², som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af optimal insulinbehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Zynquista bør initieres og superviseres af en læge med erfaring i behandling af type 1-diabetes mellitus.

Dosering

Den anbefalede dosis er 200 mg sotagliflozin en gang dagligt før dagens første måltid. Hvis der efter minimum tre måneder er behov for yderligere glykæmisk kontrol, kan dosis øges til 400 mg en gang dagligt hos patienter, der tolererer sotagliflozin 200 mg.

Før behandling med sotagliflozin 200 mg initieres, og før dosis øges til sotagliflozin 400 mg:

- Risikofaktorer for diabetisk ketoacidose (DKA) bør vurderes, og ketonniveauet bør være normalt. Hvis ketonniveauet er forhøjet (blod-beta-hydroxybutyrat (BHB)-måling er større end 0,6 mmol/l eller urinketon et plus (+)), bør behandling med sotagliflozin ikke initieres, og dosis bør ikke øges til 400 mg sotagliflozin, før ketonniveauet er normalt (se pkt. 4.4).
- Det anbefales, at patienten får målt *baseline*-ketonniveau (blod eller urin) flere gange i løbet af en periode på en til to uger før initiering af sotagliflozin-behandling, og at patienten bliver bekendt med, hvordan adfærd/situationer kan påvirke ketonniveauet.
- Patienten skal selv være i stand til at varetage de daglige aspekter ved sygdommen, herunder at foretage måling af glucose og ketoner.

- Patienten skal i en særskilt træningssession informeres om risikoen for DKA, hvordan man genkender DKA risikofaktorerne, tegn og symptomer, hvornår og hvordan ketonniveauet skal monitoreres og hvad man gør, hvis ketonniveauet er forhøjet (se pkt. 4.4).
- Korrektion af volumendepletering før initiering af sotagliflozin anbefales hos patienter med volumendepletering (se pkt. 4.4).

Sotagliflozin må udelukkende administreres som et supplement til insulin. For at undgå hypoglykæmi i forbindelse med den første dosis sotagliflozin, bør det overvejes at reducere den første bolus måltidsinsulin med 20 %.

Efterfølgende bolusdoser bør justeres individuelt baseret på blodglucose-resultater. Reduktion af basalinsulin anbefales ikke, når sotagliflozin påbegyndes. Efterfølgende bør basalinsulin justeres baseret på blodglucose-resultater. Reduktion i insulindosis skal, om nødvendigt, foretages med forsigtighed for at undgå ketose og DKA.

Monitorering af ketonniveau under behandling:

I de første 1-2 ugers behandling med sotagliflozin bør ketonniveauet monitoreres regelmæssigt. Efter behandlingsstart bør hyppigheden af måling af ketonniveau (enten blod eller urin) tilpasses individuelt afhængigt af patientens livsstil og/eller risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Patienten skal informeres om, hvad man gør, hvis ketonniveauet er forhøjet. De anbefalede foranstaltninger er vist i tabel 1. Det anbefales, at ketonniveauet måles i blod i stedet for urin.

Tabel 1: Foranstaltninger der skal tages ved forhøjet ketonniveau

Klinisk stadie	Blodketon (beta-hydroxybutyrat)	Urinketon	Foranstaltninger
Ketonæmi eller ketonuri	0,6-1,5 mmol/l	Spormængde eller lavt +	<p>Det kan være nødvendigt, at patienten tager supplerende hurtigtvirkende insulin og drikker vand. Ekstra kulhydrater indtages, hvis glucoseniveauet er normalt eller lavt.</p> <p>Ketonniveauet bør måles igen efter to timer. Glucoseniveauet skal måles hyppigt for at undgå hyperglykæmi eller hypoglykæmi.</p> <p>Patienten skal straks søge lægehjælp og stoppe med at tage sotagliflozin, hvis niveauet forbliver forhøjet, eller hvis der opstår symptomer.</p>
Imminent DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderat ++	<p>Patienten skal straks søge lægehjælp og stoppe med at tage sotagliflozin.</p> <p>Det kan være nødvendigt, at patienten tager supplerende hurtigtvirkende insulin og drikker vand. Ekstra kulhydrater indtages, hvis glucoseniveauet er normalt eller lavt.</p> <p>Ketonniveauet bør måles igen efter to timer. Glucoseniveauet skal måles</p>

			hyppigt for at undgå hyperglykæmi eller hypoglykæmi.
Sandsynlig DKA	> 3,0 mmol/l	Højt eller meget højt +++ / ++++	<p>Patienten skal omgående tage til nærmeste skadestue og stoppe med at tage sotagliflozin.</p> <p>Det kan være nødvendigt, at patienten tager supplerende hurtigtvirkende insulin og drikker vand. Ekstra kulhydrater indtages, hvis glucoseniveauet er normalt eller lavt.</p>

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så snart patienten opdager det. Der bør ikke tages en dobbeltdosis på samme dag.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering på grund af alder anbefales ikke.

Hos patienter, der er 65 år og derover, bør nyrefunktion og en øget risiko for volumendepletering tages i betragtning (se pkt. 4.4 og 4.8). På grund af den begrænsede terapeutiske erfaring hos patienter på 75 år og derover kan behandling med sotagliflozin ikke anbefales.

Nedsat nyrefunktion

Det anbefales, at nyrefunktionen vurderes, før behandling med sotagliflozin initieres og regelmæssigt derefter (se pkt. 4.4).

Sotagliflozin bør ikke anvendes, når eGFR er under 60 ml/min/1,73 m² og bør seponeres, hvis eGFR vedvarende ligger under 45 ml/min/1,73 m² (se pkt. 4.4 og 4.8).

Sotagliflozin bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, nyresygdom i slutstadiet (ESRD) eller til dialysepatienter, da det ikke er undersøgt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke til patienter med let nedsat leverfunktion. Sotagliflozin bør ikke anvendes til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Sotagliflozins sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Sotagliflozin bør tages en gang dagligt før dagens første måltid.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diabetisk ketoacidose

Natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere bør anvendes med forsigtighed hos patienter med en øget risiko for DKA. I de kliniske studier (to samlede placebokontrollerede studier af 52 ugers varighed) med sotagliflozin var forekomsten af diabetisk ketoacidose (DKA) højere i sotagliflozin-behandlingsgruppen end i placebogruppen (se pkt. 4.8).

Før behandling med sotagliflozin initieres

Før behandlingsstart skal patienter evalueres med henblik på risikoen for DKA.

Sotagliflozin må ikke initieres, hvis patienten har en forhøjet risiko for DKA såsom:

- Patienter med lavt insulinbehov.
- Patienter på en ikke optimal insulindosis, eller som for nylig har haft problemer med manglende *compliance* eller gentagne doseringsfejl med insulin og som ikke er i stand til at opretholde en tilstrækkelig insulindosering.
- Patienter med eksisterende eller tilbagevendende DKA i anamnesen (f.eks. 1 episode i de sidste 3 måneder eller flere end 1 episode i de sidste 6 måneder).
- Patienter med øget insulinbehov på grund af akut sygdom eller operation.
- Patienter med forhøjet ketonniveau (BHB-måling er større end 0,6 mmol/l eller urinketon et plus (+)). Hvis ketonniveauet er forhøjet (BHB-måling er større end 0,6 mmol/l), bør behandling med sotagliflozin ikke påbegyndes, før ketonniveauet er normalt (se pkt. 4.2).
- Patienter der ikke er i stand til eller vil monitorere ketonniveauet.
- Patienter der insisterer på at følge en diæt med begrænset kalorieindtag, begrænset kulhydratindtag eller en ketogen diæt, eller patienter der kronisk underdoserer insulin (f.eks. for at forblive i tilstand med lipolyse).
- Patienter med overdreven alkoholforbrug eller som anvender ulovlige stoffer.

Patienter, der anvender en insulininfusionspumpe har en forhøjet risiko for at udvikle DKA og bør have erfaring med at anvende pumpen, med fejlfinding ved afbrydelse af insulintilførslen via pumpen (problemer ved indføringsstedet, tilstoppede slanger, tom beholder etc.) og med anvendelse af supplerende insulininjektion med pen eller injektionssprøjte i tilfælde af fejl i insulinpumpen. Patienter bør måle ketonniveauet 3-4 timer efter udskiftning af pumpeudstyr. Patienter, der anvender insulinpumpe, bør ligeledes kontrollere deres ketonniveau ved enhver mistanke om afbrudt insulintilførsel, uanset blodglucoseniveau. Der skal gives insulininjektioner inden for 2 timer efter en uforklarlig forhøjet blodglucosemåling, og sotagliflozin-behandlingen bør afbrydes. Hvis ketonniveauet er højt, følges ovennævnte foranstaltninger i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Sotagliflozin bør kun ordineres til patienter:

- med adgang til keton-måleudstyr og direkte adgang til en læge, hvis blod- eller urinketonniveauet er forhøjet.
- som er i stand til at monitorere ketonniveauet og er blevet trænet i at vide, hvornår det skal gøres.

I forbindelse med den første ordination af sotagliflozin bør patienten under en særskilt rådgivningssamtale få udleveret Vejledning til patienten/omsorgspersonen og Patientkortet, som også er tilgængelige via QR-koden eller hjemmesiden. Patientkortet er også indeholdt i lægemiddelpakningen.

Patienten bør oplyses om:

- hvordan patienten genkender risikofaktorer, der kan prædisponere for ketose og DKA (inklusive, men ikke begrænset til, eksisterende eller tilbagevendende DKA i anamnesen, glemte eller nedsatte insulindoser, nedsat kalorieindtag eller udtalt dehydrering, hård træning, interkurrent sygdom, operation, alkoholmisbrug og, hos patienter, der bruger insulininfusionspumpe, afbrydelse af insulintilførslen),

- hvordan patienten genkender tegn eller symptomer på DKA og samtidig understrege, at DKA kan opstå, selvom blodglucoseniveauet er under 14 mmol/l (250 mg/dl),
- hvornår behandlingen med sotagliflozin skal seponeres (se pkt. 4.2),
- hvad patienten skal gøre ved mistanke om ketose/DKA.

Det anbefales, at patienten får målt *baseline*-ketonniveau (blod eller urin) flere gange i løbet af en periode på en til to uger før initiering af sotagliflozin-behandling, og at patienten er bekendt med adfærd/forhold, der associeres med forhøjede ketonniveauer, samt hvordan de håndteres.

Håndtering af risikoen for DKA

Risikoen for diabetisk ketoacidose skal tages i betragtning i tilfælde af ikke-specifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning, anoreksi, abdominalsmerter, overdreven tørst, vejrtrækningsbesvær, konfusion, unormal træthed og søvnighed. Det er muligt, at bivirkninger ved sotagliflozin kan ligne symptomerne på DKA. Uanset blodglucoseniveauet bør patienten straks undersøges for ketoacidose ved at måle ketonindholdet i urin eller blod, hvis disse symptomer opstår. Tilfælde af DKA under behandling med sotagliflozin kan være atypiske i og med, at patientens blodsukkerniveau ikke er så højt som forventet. Når DKA fremstår atypisk (dvs. normal eller let forhøjet blodsukkerniveau), kan det forsinke diagnosen og behandlingen.

Under behandlingen med sotagliflozin

- Patienten skal forblive på en optimal insulindosis.
- Hvis reduktion af insulindosis er nødvendig for at undgå hypoglykæmi, bør det gøres med forsigtighed for at undgå ketose og DKA (se pkt. 4.2).
- Det bør overvejes at seponere sotagliflozin, hvis tilstrækkelig insulinbehandling ikke kan gennemføres i behandlingsforløbet.

Behandling med sotagliflozin bør seponeres hos patienter, som på grund af en større operation eller sygdom er indlagt på hospital.

Monitorering af ketonniveau under behandling

Efter initiering af sotagliflozin bør ketonniveauet monitoreres regelmæssigt i de første 1-2 uger, og herefter bør hyppigheden af ketonniveau-måling tilpasses individuelt afhængigt af patientens livsstil og/eller risikofaktorer. For alle patienter anbefales det at ketonniveauet måles i forbindelse med en ændring i den normale rutine, inklusive nedsat kulhydratindtag, anden samtidig sygdom, reduktion i total daglig insulindosis, fysisk aktivitet og stressniveau. Ketoner skal måles gentagne gange i tilfælde af tegn eller symptomer på DKA eller euglykæmisk DKA. Det anbefales, at ketonniveauet måles i blod i stedet for urin.

Patienten skal informeres om hvilke foranstaltninger, der skal tages ved forhøjet ketonniveau. De anbefalede foranstaltninger er vist i tabel 1 (se pkt. 4.2).

Behandling af DKA

Behandlingen med sotagliflozin skal straks seponeres hos patienter med mistænkt eller diagnosticeret DKA.

Under behandling med sotagliflozin kan DKA forekomme ved lav, normalt eller højt blodglucoseniveau. DKA bør behandles i overensstemmelse med standard praksis. Baseret på glucoseniveauet kan det være nødvendigt med kulhydrattilskud ud over hydrering og supplerende hurtigtvirkende insulin (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Genstart af behandling med sotagliflozin frarådes, medmindre en anden klar årsag til ketoacidose identificeres og afklares (f.eks. fejl ved pumpen, akut samtidig sygdom, kraftig reduktion i insulin).

Nedsat nyrefunktion

Der kan forekomme unormale værdier for nyrefunktion (forhøjet serumkreatinin og reduceret eGFR) efter påbegyndt behandling med sotagliflozin (se pkt. 4.8). Patienter med hypovolæmi kan være mere følsomme over for disse ændringer.

Behandling med sotagliflozin bør ikke initieres hos patienter med eGFR < 60 ml/min og skal seponeres, hvis eGFR vedvarende er under 45 ml/min (se pkt. 4.2 og 4.8).

Sotagliflozin bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, nyresygdom i slutstadiet (ESRD) eller til dialysepatienter, da det ikke er undersøgt hos disse patienter (se pkt. 4.2).

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen som følger:

- Før behandlingsstart med sotagliflozin og derefter regelmæssig monitorering, minimum en gang årligt (se pkt. 4.2).
- Før behandlingsstart med samtidige lægemidler, der kan nedsætte nyrefunktionen, og derefter regelmæssigt.
- Det anbefales, at nyrefunktionen monitoreres hyppigere, minimum 2-4 gange årligt, hos patienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m².

Nedsat leverfunktion

Der er begrænset erfaring i kliniske studier med patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion. Da eksponeringen for sotagliflozin er øget hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, anbefales sotagliflozin ikke til denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypotension/volumendepletering

På grund af natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmers virkningsmekanisme øges udskillelse af glucose i urinen (UGE), hvilket resulterer i at sotagliflozin inducerer osmotisk diurese der kan føre til reduceret intravaskulært volumen og blodtryksfald (se pkt. 4.8 og 5.1). Sotagliflozin kan medføre nedsat intravaskulært volumen (se pkt. 4.8). Der kan opstå symptomatisk hypotension efter behandlingsstart med sotagliflozin, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, hos ældre, hos patienter med lavt systolisk blodtryk og hos patienter, der behandles med diuretika. Før behandling med sotagliflozin initieres, skal volumenreduktion vurderes og volumenstatus afhjælpes hvis påkrævet. Patienten skal monitoreres for tegn og symptomer på hypotension efter initiering af behandling.

Ved tilstande med risiko for væsketab (f.eks. gastrointestinal sygdom), anbefales nøje monitorering af volumenstatus (f.eks. fysisk undersøgelse, blodtryksmålinger, laboratorieprøver, herunder hæmatokrit) og elektrolytter hos patienter, der får sotagliflozin. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med sotagliflozin skal overvejes, indtil væsketabet er afhjulpet.

Genitale svampeinfektioner

På grund af mekanismen ved SGLT2-hæmning med forhøjet UGE øger sotagliflozin risikoen for genitale svampeinfektioner, hvilket også er rapporteret i kliniske studier (se pkt. 4.8). Patienter med kroniske eller tilbagevendende genitale svampeinfektioner i anamnesen har en øget sandsynlighed for at udvikle genitale svampeinfektioner. Patienterne skal monitoreres og behandles efter behov.

Urinvejsinfektioner

En midlertidig afbrydelse af behandlingen med sotagliflozin bør overvejes ved behandling af pyelonefritis og urosepsis.

Ældre patienter

Ældre kan have forhøjet risiko for volumendepletering (se pkt. 4.2).

Amputation af underekstremitet

Der er blevet observeret en stigning i antallet af amputationer af en underekstremitet (primært af en tå) i igangværende kliniske langtidsstudier med en anden SGLT2-hæmmer. Det er ukendt, om dette udgør en klasseeffekt. Som det gælder for alle diabetespatienter, er det vigtigt at informere patienterne om rutinemæssig forebyggende fodpleje.

Nekrotiserende fasciitis i perineum (Fourniers gangræn)

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af nekrotiserende fasciitis i perineum (også kendt som Fourniers gangræn) hos kvindelige og mandlige patienter, der har taget andre SGLT2-hæmmere. Dette er en sjælden, men potentielt livstruende tilstand, som kræver akut kirurgisk intervention og antibiotikabehandling.

Patienten skal rådes til at søge lægehjælp, hvis han/hun oplever en kombination af symptomer som smerte, ømhed, erytem eller hævelse i det genitale eller perianale område ledsaget af feber og utilpashed. Man bør være opmærksom på at enten urogenital infektion eller perineal absces kan optræde forud for nekrotiserende fasciitis. Ved mistanke om Fourniers gangræn skal sotagliflozin seponeres, og øjeblikkelig behandling (herunder antibiotika og kirurgisk debridering) skal iværksættes.

Laboratorieanalyser af urinprøver

På grund af lægemidlets virkningsmekanisme vil patienter, der tager sotagliflozin, få et positivt analyseresultat for glucose i urinen.

Interferens mellem lægemiddel og laboratorietest

Interferens med 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-assay

Overvågning af glykæmisk kontrol med 1,5-AG-assay kan ikke anbefales, da måling af 1,5-AG er upålidelig til vurdering af den glykæmiske kontrol hos patienter, som tager SGLT2-hæmmere. Der bør anvendes alternative metoder til overvågning af den glykæmiske kontrol.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på sotagliflozin

Samtidig administration af flere dosisregimer med rifampicin (induktor af forskellige UGT- og CYP-metaboliserende enzymer) og en enkeltdosis på 400 mg sotagliflozin resulterede i et fald i AUC_{0-inf} (60 %) og C_{max} (40 %) for sotagliflozin. Denne reduktion i eksponering for sotagliflozin kan reducere virkningen. I tilfælde af at en enzyminducer (f.eks. rifampicin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir) skal administreres samtidigt med sotagliflozin, skal hyppigere monitorering af glucoseniveauet overvejes.

Interaktionsstudier med voksne forsøgspersoner viste, at metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin eller orale kontrceptiva ikke havde nogen klinisk relevant effekt på sotagliflozins farmakokinetik.

Sotagliflozins virkning på andre lægemidler

Samtidig administration af digoxin og sotagliflozin 400 mg medførte en stigning i AUC_{0-inf} og C_{max} (henholdsvis 27 % og 52 %) på grund af sotagliflozins hæmning af P-gp. Patienter, der tager sotagliflozin og digoxin samtidigt, bør monitoreres på passende vis.

Der er påvist en stigning i total eksponering og C_{max} for rosuvastatin på henholdsvis ca. 1,2- og 1,4 gang ved samtidig administration med sotagliflozin, men dette er ikke vurderet klinisk relevant. Mekanismen bag den let forøgede eksponering er ikke fuldstændigt belyst, da sotagliflozin og M19 (sotagliflozin 3-O-glucuronid) karakteriseres som BCRP-hæmmere *in vitro* og M19 derudover som OATP1B3- og OAT3-hæmmer. Rosuvastatin er et kendt OATP-, BCRP- og OAT3-substrat. Det kan ikke udelukkes, at sotagliflozin kan interagere med andre følsomme OAT3-, OATP- og/eller BCRP-substrater (f.eks.: fexofenadin, paclitaxel, bosentan, methotrexat, furosemid, benzylpenicillin), hvilket medfører en potentiel større stigning i eksponering end den, der er observeret med rosuvastatin. Der bør foretages en vurdering af om yderligere sikkerhedsmonitorering er nødvendig ved anvendelse af disse substrater.

Baseret på *in-vitro* data kan induktion af CYP2C9, CYP2B6 og CYP1A2 ikke udelukkes. Substrater for disse enzymer bør monitoreres for reduceret virkning.

Interaktionsstudier med voksne forsøgspersoner viste, at sotagliflozin ikke havde nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken for metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin eller orale kontraceptiva.

Insulin

Insulin kan øge risikoen for hypoglykæmi. Der kan derfor være behov for en lavere dosis insulin for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi ved anvendelse i kombination med sotagliflozin (se pkt. 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data fra anvendelse af sotagliflozin til gravide kvinder. Dyrestudier har vist, at sotagliflozin passerer placenta. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt på fertilitet og graviditet (se pkt. 5.3). Der blev observeret farmakologisk relaterede reversible nyreændringer hos rotter i et postnalt studie svarende til andet og tredje trimester af menneskets graviditet (se pkt. 5.3). Derfor anbefales det ikke at anvende sotagliflozin i det andet og tredje trimester af graviditeten. Som en sikkerhedsforanstaltning bør behandling med sotagliflozin seponeres, når der konstateres graviditet.

Amning

Der foreligger ingen data om, hvorvidt sotagliflozin udskilles i human mælk. Tilgængelige toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af sotagliflozin i mælk. En risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Sotagliflozin bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført studier om sotagliflozins indvirkning på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Sotagliflozin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, da sotagliflozin anvendes i kombination med insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger var genitale svampeinfektioner, diabetisk ketoacidose og diarré.

Tabel over bivirkninger

Følgende bivirkninger er observeret i ovennævnte to samlede placebokontrollerede kliniske studier af 52 ugers varighed. Bivirkningerne nedenfor er inddelt efter hyppighed og systemorganklasse (SOC). Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Tabel over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed		
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer ^{*,a, †}	Svampeinfektioner i de mandlige kønsorganer ^{*,b, †} Urinvejsinfektioner ^{*, †}	
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Diabetisk ketoacidose ^{*, †}	
<i>Vaskulære sygdomme</i>		Volumendepletering ^{*,c, †}	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		Diarre, flatulens	
<i>Nyrer og urinveje</i>		Øget vandladning ^d , forhøjet indhold af kreatinin i blodet/nedsat glomerulær filtrationsrate [†]	
<i>Undersøgelser</i>		Forhøjet indhold af ketonstoffer i blodet, forhøjede serumlipider ^e , forhøjet hæmatokrit ^f	

* Se pkt. 4.4

† Se nedenstående underafsnit for yderligere oplysninger.

^a Bivirkningsgruppe, inklusive men ikke begrænset til vulvovaginal svampeinfektion, vaginal infektion, vulvitis, vulvovaginal candidiasis, genital infektion, genital candidiasis, genital svampeinfektion, vulvovaginitis, urogenital svampeinfektion.

^b Bivirkningsgruppe, inklusive men ikke begrænset til balanopostitis, genital svampeinfektion, balanitis candida, epididymitis.

^c Bivirkningsgruppe inklusive dehydrering, hypovolæmi, postural svimmelhed, ortostatisk hypotension, hypotension, synkope og præsynkope, når rapporteret i forbindelse med volumendepletering.

^d Bivirkningsgruppe inklusive øget urinproduktion, polydipsi, imperiøs vandladningstrang, nykturi, pollakiuri og polyuri.

^e Gennemsnitlige procentvise ændringer fra *baseline* for sotagliflozin 200 mg og 400 mg *versus* placebo var henholdsvis HDL-C 3,3 % og 4,2 % *versus* 0,5 %; LDL-C 5,0 % og 6,1 % *versus* 3,3 %; triglycerider 5,7 % og 5,4 % *versus* 2,7 %.

^f Andelen af forsøgspersoner, som opfyldte kriteriet for hæmatokrit >50 %, var højere i grupperne, der fik sotagliflozin 200 mg og 400 mg (6,7 % og 8,2 %) end i placebogruppen (2,7 %)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Diabetisk ketoacidose

I placebokontrollerede kliniske studier med sotagliflozin blev patienterne opfordret til at monitorere urin- eller blodketoner, hvis de fik symptomer, der gav mistanke om DKA og søge lægehjælp, hvis deres selvvalgte blodketoner var > 0,6 mmol/l. I de samlede 52 ugers data sås en dosisafhængig stigning i incidensen af DKA for sotagliflozin (henholdsvis 2,9 % og 3,8 % for sotagliflozin 200 mg og 400 mg) sammenlignet med placebo (0,2 %). Den eksponeringsjusterede hyppighed var 3,12, 4,19 og 0,21 forsøgspersoner per 100 patientår for sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo. Femten af de 35 tilfælde (43 %) oplevede DKA med glucoseværdier inden for det glykæmiske område 8-14 mmol/l. I den bredere pulje, inklusive alle patienter med type 1-diabetes mellitus i fase 2-studier

og fase 3-studier, var den eksponeringsjusterede hyppighed 3,07, 5,29 og 0,76 forsøgspersoner per 100 patientår for sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo (se pkt. 4.4).

Volumendepletering

Sotagliflozin forårsager osmotisk diurese, der kan føre til intravaskulær volumenreduktion og bivirkninger forbundet med volumendepletering. Bivirkninger relateret til volumendepletering (f.eks. hypovolæmi, nedsat blodtryk, nedsat systolisk blodtryk, dehydrering, hypotension, ortostatisk hypotension og synkope) blev rapporteret af 2,7 %, 1,1 % og 1,0 % af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis 200 mg sotagliflozin, 400 mg sotagliflozin og placebo. Sotagliflozin kan øge risikoen for hypotension hos patienter med risiko for volumendepletering (se pkt. 4.4).

Genitale svampeinfektioner

Incidensen af svampeinfektioner i de kvindelige kønsorganer (f.eks. vulvovaginal svampeinfektion, vulvovaginal candidiasis og vulvitis) var forhøjet for gruppen, der fik 200 mg og 400 mg (henholdsvis 15 % og 17 %) sammenlignet med placebo (4,7 %). Størstedelen af hændelserne var milde til moderate, og ingen alvorlige tilfælde blev rapporteret. Seponering på grund af genitale svampeinfektioner forekom hos 1,2 %, 1,1 % og 0,8 % af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo.

Incidensen af svampeinfektioner i de mandlige kønsorganer (f.eks. balanopostitis, genital svampeinfektion) var forhøjet for sotagliflozin 200 mg (3,0 %), sotagliflozin 400 mg (6,3 %) sammenlignet med placebo (1,1 %). Alle hændelserne var milde til moderate, og ingen alvorlige tilfælde blev rapporteret. Seponering på grund af genitale svampeinfektioner forekom hos 0 %, 0,4 % og 0,4 % af de patienter, der blev behandlet med henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo.

Urinvejsinfektioner

Den overordnede hyppighed af rapporterede urinvejsinfektioner var 7,1 % og 5,5 % for sotagliflozin 200 mg og sotagliflozin 400 mg sammenlignet med 6,1 % for placebo. Incidensen af urinvejsinfektioner hos kvinder var 12 %, 7,0 % og 11 %, og incidensen af urinvejsinfektioner hos mænd var 2,3 %, 4,0 % og 1,8 % med henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo. Alle tilfælde af urinvejsinfektion var milde til moderate med undtagelse af et alvorligt tilfælde (mandlig forsøgsperson i gruppen med sotagliflozin 400 mg). To tilfælde (2 tilfælde af cystitis) var alvorlige og begge tilfælde forekom hos mandlige forsøgspersoner i gruppen med sotagliflozin 400 mg.

Forhøjet blodkreatinin/nedsat glomerulær filtration og nyrerelaterede bivirkninger

Sotagliflozin var associeret med nedsat gennemsnitlig eGFR ved uge 4 (-4,0 % og -4,3 % for sotagliflozin 200 mg og 400 mg) *versus* placebo (-1,3 %), som generelt var reversible under kontinuerlig behandling. Gennemsnitlige stigninger i blodkreatinin fra *baseline* til uge 4 var 4,0 %, 4,3 % og 1,4 % for henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo. Ved uge 24 og uge 52 var ændringen i kreatininniveau fra *baseline* lig med eller mindre end 0,02 mg/dl for både sotagliflozin 200 mg og sotagliflozin 400 mg.

Incidensen af nyrerelaterede bivirkninger var lav og sammenlignelig på tværs af grupperne (1,5 %, 1,5 % og 1,3 % for sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo).

Tabel 3: Ændringer fra *baseline* i serumkreatinin og eGFR i de to samlede placebokontrollerede kliniske studier af 52 ugers varighed

		Placebo (N=526)	Sotagliflozin 200 mg (N=524)	Sotagliflozin 400 mg (N=525)
Gennemsnitlige <i>baseline</i> -værdier	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
Gennemsnitlig ændring fra	N	511	502	505
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04

<i>baseline</i> ved uge 4	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> ved uge 24	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
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> ved uge 52	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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Flere doser på 800 mg en gang dagligt er blevet administreret til raske forsøgspersoner, og disse doser var veltolereret.

Ved overdosering skal de sædvanlige understøttende foranstaltninger iværksættes afhængig af patientens kliniske status.

Fjernelse af sotagliflozin ved hæmodialyse er ikke blevet undersøgt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetica, natrium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-inhibitorer, ATC-kode: A10BK06

Virkningsmekanisme

Sotagliflozin er en hæmmer af både natrium-glucose-cotransporter type 1 (SGLT1) og SGLT2. Lokal intestinal hæmning af SGLT1, der er det dominerende transportprotein for glucoseabsorption, forsinket og reducerer glucoseabsorption i den proksimale del af tarmen, hvilket medfører nedsat og forsinket postprandial hyperglykæmi. SGLT2 er det dominerende transportprotein, der er ansvarlig for reabsorption af glucose fra det glomerulære filtrat tilbage i kredsløbet. Gennem hæmning af SGLT2 nedsætter sotagliflozin reabsorption af filtreret glucose i nyrene og sænker nyrenes grænse for glucose, så udskillelsen af glucose i urinen øges.

Farmakodynamisk virkning

Udskillelse af glucose i urinen

I et doseringsstudie af 12 ugers varighed (i overensstemmelse med SGLT2-hæmning) sås en stigning i 24 timers placebokorrigeret ændring fra *baseline* for glucose udskilt i urinen (UGE) på 57,7 gram ($p < 0,001$) og 70,5 gram ($p < 0,001$) hos patienter med type 1-diabetes, der tog henholdsvis 200 mg og 400 mg sotagliflozin, hvilket er i overensstemmelse med SGLT2-hæmning.

Postprandial glucosereduktion

I et doseringsstudie af 12 ugers varighed (i overensstemmelse med SGLT1-hæmning) sås en reduktion i den placebokorrigerede ændring fra *baseline* 2 timer efter postprandial glucose (PPG) (målt efter et blandet standardmåltid) på 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) og 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) hos patienter, der tog henholdsvis 200 mg og 400 mg sotagliflozin, hvilket er i overensstemmelse med SGLT1-hæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sotagliflozins virkning og sikkerhed hos patienter med type 1-diabetes, som ikke havde opnået tilstrækkelig kontrol med deres insulinbehandling, blev undersøgt i tre dobbeltblindede, placebokontrollerede studier. I InTandem1 (studie 1) og i InTandem2 (studie 2) blev sotagliflozin anvendt som supplement til en optimeret insulinbehandling, og i InTandem3 (studie 3) blev sotagliflozin anvendt som supplement til eksisterende insulinbehandling hos patienter, som ikke havde opnået deres HbA1c-mål.

Studie 1 og studie 2

Med en optimeret insulinbehandling som baggrund blev virkning og sikkerhed for sotagliflozin 200 mg eller 400 mg en gang dagligt *versus* insulin alene undersøgt i to dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (studie 1 og 2) med 1.575 patienter med type 1-diabetes, som anvendte enten insulinpumpe eller blev behandlet med flere daglige injektioner. Begge studier var af 52 ugers varighed med de primære og vigtigste sekundære endepunkter ved uge 24.

Med start 6 uger før randomisering blev insulinindosis justeret (optimeret) for at opnå følgende glykæmiske målsætninger: fastende/præprandielt selvmonitoreret blodglucose (SMBG) 4,4-7,2 mmol/l og 2-timers/maksimal postprandielt SMBG-glucose <10 mmol/l.

Patienterne blev derefter fastholdt i optimeret insulinbehandling og randomiseret til sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg eller insulin alene. Til det første måltid på dag 1 blev patienterne instrueret i at reducere deres beregnede (eller sædvanlige) måltidskulhydrat-bolusinsulin med 30 %. Insulinoptimering blev opretholdt i hele studiets varighed.

I alt 793 patienter indgik i studie 1. Patienternes gennemsnitsalder var 46 år, 8,1 % var 65 år eller derover. Gennemsnitlig varighed med diabetes var 24,4 år, 60 % af patienterne anvendte insulinpumpe og 40 % fik flere daglige injektioner. I studiet var 48 % mænd og 92 % var hvide, og 84 % af de randomiserede patienter gennemførte studiet. Gennemsnitligt eGFR var 87 ml/min/1,73 m², og 5,7 % af patienterne havde eGFR mellem 45 og 60 ml/min/1,73 m². Gennemsnitligt BMI var 30 kg/m², og 23 % af patienterne havde SBP ≥ 130 mmHg. Ved screening var HbA1c 8,21 %, 8,26 % og 8,20 % for insulin, insulin+sotagliflozin 200 mg og insulin+sotagliflozin 400 mg.

I alt 782 patienter indgik i studie 2. Patienternes gennemsnitsalder var 41 år, 4,2 % var 65 år eller derover. Gennemsnitlig varighed med diabetes var 18 år, 26 % af patienterne anvendte insulinpumpe og 74 % fik flere daglige injektioner. I studiet var 52 % mænd og 96,2 % var hvide, og 87 % af de randomiserede patienter gennemførte studiet. Gennemsnitligt eGFR var 92 ml/min/1,73 m², og 3,3 % af patienterne havde eGFR mellem 45 og 60 ml/min/1,73 m². Gennemsnitligt BMI var 28 kg/m² og 32 % af patienterne havde SBP ≥ 130 mmHg. Ved screening var HbA1c 8,42 %, 8,35 % og 8,38 % for insulin, insulin+sotagliflozin 200 mg og insulin+sotagliflozin 400 mg.

Ved uge 24 gav behandling med 200 mg eller 400 mg sotagliflozin en statistisk signifikant reduktion i HbA1c (p-værdi <0,001) sammenlignet med insulin alene. Behandling med sotagliflozin resulterede ligeledes i vægttab og reduktion i FPG sammenlignet med insulin alene (se tabel 4).

De vigtigste resultater for insulinindosering og Tilfredshedsspørgeskema for diabetesbehandling (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) og Skala til bedømmelse af gener ved diabetes (*Diabetes Distress Screening Scale*) er vist i tabel 4.

Tabel 4: Resultater fra 24 ugers studie med sotagliflozin hos patienter med type 1-diabetes mellitus der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med insulin (studie 1 - studie 2)

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
<i>Baseline</i> (efter 6 ugers insulinoptimering), gennemsnit	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Ved uge 24, gennemsnit	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Ændring fra <i>baseline</i> , MK*-middel-ændring *MK = beregnet ved mindste kvadraters metode	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Forskel fra insulin alene, MK-middel-ændring [95 % KI]	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 % ved uge 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Legemsvægt (kg)						
<i>Baseline</i> , gennemsnit	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Ændring fra <i>baseline</i> , MK-middel-ændring	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Forskel fra insulin alene, MK-middel-ændring [95 % KI]	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]
Bolusinsulindosis (enheder/dag)						
<i>Baseline</i> , gennemsnit	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% Ændring fra <i>baseline</i> , MK-middel-ændring	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
% Forskel fra insulin alene, justeret gennemsnit [95 % KI]	N/A	-5,70† [-12,82; 1,42]	-12,67 * [-19,79; -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50; -5,38]	-16,37* [-23,90; -8,83]
Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire						
<i>Baseline</i> , gennemsnit	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Forskel i forhold til placebo, MK-middel-ændring [95 % KI]	N/A	2,5 [1,7; 3,3]	2,5 [1,8; 3,3]	N/A	2,0 [1,3; 2,7]	1,7 [1,0; 2,4]
Diabetes Distress Screening Scale						
<i>Baseline</i> -score, gennemsnit	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Forskel i forhold til placebo, MK-middel-ændring [95 % KI]	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]
Basalinsulindosis (enheder/dag)						

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
<i>Baseline, gennemsnit</i>	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% MK-middel-ændring fra <i>baseline</i>	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% Forskel i forhold til insulin alene, MK-middel-ændring [95 % KI]	N/A	-5,51* [-8,71; -2,30]	-9,12* [-12,32; -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04; -1,59]	-4,67 [-8,88; -0,47]
N: alle randomiserede og behandlede patienter Post- <i>baseline</i> MK-middelændring, forskelle i MK-middelændring, 95 % KI og p-værdier for hver enkelt studie er inkluderet for at tage højde for manglende data * p < 0,001 † p 0,12 ‡ p= 0,034						

Der kunne ikke påvises forskel i HbA1c-reduktion på tværs af undergrupper, herunder alder, køn, race, geografisk område, *baseline*-BMI, alder ved diagnose, *baseline*-HbA1c, eGFR, sygdomsvarighed og insulin-indgivelsesmetode.

I de samlede studie 1 og studie 2 var andelen af patienter, der fuldførte studierne af 24 ugers varighed 89,5 % hos de patienter, der udelukkende fik insulin, og 91,4 % og 90,7 % hos de patienter, der fik henholdsvis 200 mg og 400 mg sotagliflozin. Andelen af patienter, der fuldførte studiet af 52 ugers varighed var henholdsvis 84,2 %, 86,6 % og 85,3 %.

Virkning over en periode på 52 uger

I slutningen af uge 24 var reduktion i HbA1c -0,36 % og -0,38 %, og i slutningen af uge 52 var reduktion i HbA1c -0,23 % og -0,32 % med henholdsvis sotagliflozin 200 mg og 400 mg. Andelen af patienter med A1C <7,0 % ved uge 24 var 19,0 % for placebo, 35,1 % for sotagliflozin 200 mg, 40,4 % for sotagliflozin 400 mg, og ved uge 52 var den 18,3 %, 28,6 % og 31,6 % for henholdsvis placebo, 200 mg og 400 mg sotagliflozin.

I slutningen af uge 52 blev reduktion i legemsvægt, gennemsnitlig daglig bolusinsulindosis og FPG stadig opretholdt sammenlignet med insulin alene.

CGM-delstudie: 2-timers PPG og tid i interval

2.278 forsøgspersoner fra studie 1 og studie 2 deltog i en blindet, kontinuerligt glucosemonitorerings(CGM)-delstudie (se tabel 5).

Tabel 5: Resultater fra CGM-delstudie ved uge 24 (samlede data, studie 1 og studie 2)

Karakteristika	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Procentvis tid i interval 3,9-10,0 mmol/l			
<i>Baseline</i> (efter 6 ugers insulinoptimering), MK-middelændring	52,30	52,19	50,66
Ændring fra <i>baseline</i> , MK-middelændring	-1,26	4,09	10,45
Forskel i forhold til insulin alene, MK-middelændring i % (p-værdi)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
2-timers postprandial glucose efter et blandet standardmåltid, mmol/l			
<i>Baseline</i> (efter 6 ugers insulinoptimering), MK-middelændring	12,76	11,75	11,64
Ændring fra <i>baseline</i> , MK-middelændring	-0,44	-2,37	-2,71
Forskel i forhold til insulin alene, MK-middelændring (p-værdi)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35 % mere tid i interval, svarende til 1,3 timer			
† 11,71 % mere tid i interval, svarende til 2,8 timer			

Studie 3

InTandem 3 (studie 3) var et studie af 24 ugers varighed med en baggrund bestående af eksisterende insulinbehandling hos patienter med type 1-diabetes med HbA1c ved screening på $\geq 7,0$ % til $\leq 11,0$ %. Studiet undersøgte sikkerhed og virkning for sotagliflozin 400 mg en gang dagligt *versus* insulin alene.

Til det første måltid på dag 1 blev patienterne instrueret i at sænke deres beregnede (eller sædvanlige) måltidskulhydrat-bolusinsulin med 30 %.

Patienternes gennemsnitsalder var 43 år, 7,2 % var 65 år eller derover. Gennemsnitlig varighed med diabetes var 20 år, 39 % af patienterne anvendte insulinpumpe og 61 % anvendte en anden form for insulinbehandling.

I studiet var 50 % mænd og 88 % var hvide, og 87 % af de randomiserede patienter gennemførte studiet. Gennemsnitligt eGFR var 92 ml/min/1,73 m², og 5 % af patienterne havde eGFR mellem 45 og 60 ml/min/1,73 m². Gennemsnitligt BMI var 28 kg/m² og 29 % havde SBP ≥ 130 mmHg.

Ved uge 24 resulterede behandling med sotagliflozin 400 mg inden dagens første måltid i, at statistisk signifikant flere patienter nåede det primære endepunkt for nettofordel (andel af patienter med HbA1c <7,0 % ved uge 24 og ingen episoder med svær hypoglykæmi og ingen episoder med DKA fra randomisering til uge 24) sammenlignet med insulin alene (28,6 % *versus* 15,2 %) (p-værdi <0,001) og medførte statistisk signifikante middelreduktioner i HbA1c (p-værdi <0,001).

Behandling med sotagliflozin medførte ligeledes reduktion i legemsvægt og bolusinsulindosis sammenlignet med insulin alene (se tabel 6). Behandling med sotagliflozin medførte ligeledes reduktion i legemsvægt og systolisk blodtryk (hos patienter med *baseline* SBP ≥ 130 mmHg) sammenlignet med insulin alene (se tabel 6). De vigtigste resultater vedrørende insulindoser er vist i tabel 6.

Tabel 6: Effekteresultater for et 24 ugers placebokontrolleret studie med sotagliflozin som supplement til insulinbehandling hos patienter, der ikke har nået deres HbA1c-målsætning (studie 3):

Karakteristika	Insulin	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
<i>Baseline</i> , MK-middelændring	8,21	8,26
Ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit	-0,33	-0,79
Forskel i forhold til insulin alene, MK-middelændring [95 % KI]	N/A	- 0,46† [-0,54; -0,38]
HbA1c < 7,0 % ved uge 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i> , gennemsnit	81,55	82,40
Ændring fra <i>baseline</i> , MK-middelændring	0,77	-2,21
Forskel i forhold til insulin alene, MK-middelændring [95 % KI]	N/A	-2,98† [-3,31; -2,66]
Bolusinsulin		
<i>Baseline</i> , gennemsnit i enheder	28,72	27,34
% ændring fra <i>baseline</i> , MK-middelændring	6,62	-5,71
% forskel i forhold til insulin alene, MK-middelændring	N/A	-12,32†
Basalinsulin		
<i>Baseline</i> , gennemsnit i enheder/dage	29,63	29,54
% ændring fra <i>baseline</i> , MK-middelændring	6,76	-3,11
% forskel i forhold til insulin alene, MK-middelændring	N/A	-9,88†
Systolisk blodtryk hos patienter med <i>baseline</i> SBP ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
<i>Baseline</i> , gennemsnit i mmHg	139,9	140,5
Ændring fra <i>baseline</i> , MK-middelændring	-5,7	-9,2
Forskel i forhold til insulin alene, justeret gennemsnit [95 % KI]	N/A	-3,5‡ [-5,7; -1,3]
*Systolisk blodtryk blev målt ved uge 16		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hypoglykæmi

Som vist i tabel 7 var incidensen af svær hypoglykæmi og hyppighed af dokumenteret hypoglykæmi (overordnet og natlig) lavere for sotagliflozin sammenlignet med insulin i studierne af 52 ugers varighed.

Tabel 7 Incidens af svær hypoglykæmi og hyppighed af dokumenterede (overordnet og natlig) hypoglykæmiske hændelser i de to samlede placebokontrollerede kliniske studier af 52 ugers varighed

	Insulin (N=526)	Insulin + sotagliflozin 200 mg (N=524)	Insulin + sotagliflozin 400 mg (N=525)
Incidens af svær hypoglykæmi	7,4	5,7	4,4

(%)*			
Reduktion i risiko for svær hypoglykæmi (%) sammenlignet med insulin alene (%)	-	24 ^a	41 ^b
Hypoglykæmi† (hændelser pr. patientår) ved grænseværdier på ≤3,1 eller ≤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
Reduktion i risiko for dokumenteret hypoglykæmi sammenlignet med insulin alene ved tærskel på ≤3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Hypoglykæmi‡ (hændelser pr. patientår) ved grænseværdier på ≤3,1 eller ≤3,9 mmol/l	≤3,1 mmol/l: 2,7 ≤3,9 mmol/l: 12,2	≤3,1 mmol/l: 2,3 ≤3,9 mmol/l: 11,0	≤3,1 mmol/l: 2,3 ≤3,9 mmol/l: 11,1
<p>* Defineret som en hændelse, der er konsistent med hypoglykæmi, hvor patienten krævede hjælp fra en anden person for at komme sig, mistede bevidstheden eller oplevede et krampeanfald (uanset om der fandtes biokemisk dokumentation for en lav glucoseværdi). Alle tilfælde af svær hypoglykæmi blev dømt positive.</p> <p>† Defineret som dokumenteret SMBG eller laboratorie-blodglucoseværdier under eller lig med grænseværdier på 3,1 eller 3,9 mmol/l.</p> <p>‡ Defineret som hændelse, der forekom i tidsrummet mellem 00:00 og 05:59.</p> <p>^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01</p>			

I studie 3 var incidensen af svær hypoglykæmi 2,4 % og 3,0 % ved uge 24 for henholdsvis placebo og sotagliflozin 400 mg og reduktion i forekomsten af hypoglykæmiske hændelser ved uge 24 for sotagliflozin 400 mg (blodglucose ≤3,1 mmol/l) var 22 % (p<0,001) sammenlignet med insulin alene.

Patienter med nedsat nyrefunktion

I de 3 randomiserede kliniske fase 3-studier med patienter med type 1-diabetes blev patienter med eGFR < 45 ml/min/1,73 m² udelukket fra studierne. 79 patienter, der fik sotagliflozin havde eGFR < 60 ml/min/1,73 m² og 841 patienter havde eGFR ≥ 60 til ≤ 90 ml/min/1,73 m². Den reduktion i HbA1c, der blev observeret hos patienter med eGFR ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m² var sammenlignelig med den reduktion i HbA1c, der blev observeret hos patienter med eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Hos patienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² blev der observeret en numerisk reduktion i HbA1c. Hos forsøgspersoner med eGFR mellem 45 og 60 ml/min/1,73 m² blev der ikke observeret nogen overordnet forskel i sikkerhed mellem sotagliflozin-behandling og insulin alene.

Fastende plasmagluose

I en præspecificeret samlet analyse af studie 1 og studie 2 medførte behandling med sotagliflozin som supplement til insulin en MK-middelændring fra *baseline* for FPG på -0,56 mmol/l for sotagliflozin 200 mg og -0,87 mmol/l for sotagliflozin 400 mg sammenlignet med insulin alene (0,32 mmol/l) ved uge 24.

I studie 3 sås en signifikant reduktion i FPG på 0,79 mmol/l (p<0,001) med sotagliflozin 400 mg ved uge 24 sammenlignet med insulin alene.

Blodtryk

I en præspecificeret samlet analyse af studie 1 og studie 2 resulterede behandling med sotagliflozin som supplement til insulin i en reduktion af SBP (-0,6 mmHg for placebo, -2,6 mmHg for sotagliflozin 200 mg og -4,1 mmHg for sotagliflozin 400 mg) ved uge 12. Samlede analyser af SBP-ændringer hos patienter med SBP ≥130 mmHg ved *baseline* viste en større reduktion af SBP ved uge 12 (-5,4 mmHg for placebo, -9,0 mmHg for sotagliflozin 200 mg og -10,7 mmHg for sotagliflozin 400 mg).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zynquista i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med type 1-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Sotagliflozins farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgspersoner og hos diabetespatienter. Der blev ikke konstateret nogen klinisk relevante forskelle mellem de to populationer.

Absorption

Median T_{max} var fra 1,25-3 timer over et enkeltdosisområde på 400 mg til 2.000 mg. Efter administration af flere doser (dosis på 400 mg og 800 mg) var median T_{max} -værdier 2,5-4 timer. Den andel lægemiddel, der absorberedes efter administration af en enkeltdosis [^{14}C]-sotagliflozin, blev estimeret til minimum 71 %, baseret på den påviste procentdel af radioaktiv dosis i urinen samt sotagliflozins metabolitter i fæces.

Når sotagliflozin tabletter blev administreret med et morgenmåltid med højt kalorieindhold var plasma-eksponering for sotagliflozin målt ved C_{max} og AUC_{0-inf} ca. henholdsvis 2,5 og 1,5 gange højere sammenlignet med fastende tilstand.

Fordeling

Både sotagliflozin og dets vigtigste metabolit (3-O-glucuronid (M19)) udviste høj binding til humane plasmaproteiner *in vitro* (ubunden fraktion ca. 2 %), som ikke var afhængig af koncentrationen af sotagliflozin og M19. Den høje proteinbinding blev bekræftet i kliniske studier og var uafhængig af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Sotagliflozins tilsyneladende fordelingsvolumen efter administration af en enkelt oral dosis på 400 mg [^{14}C]-sotagliflozin blev fundet at være meget høj med en middelværdi på 9.392 l.

Biotransformation

Administration af en enkelt dosis på 400 mg [^{14}C]-sotagliflozin til raske forsøgspersoner indikerede, at sotagliflozin i udstrakt grad blev metaboliseret til M19, som udgjorde 94 % af radioaktiviteten i plasma.

Den primære metaboliseringsvej for sotagliflozin hos mennesker sker via glukuronidering medieret af uridin 5'-diphospho-glucuronosyltransferaser primært via UGT1A9 og, i væsentligt mindre grad, via UGT1A1 og UGT2B7 samt oxidation via CYP3A4.

Når sotagliflozin inkuberes med UGT1A9, var M19 det primære observerede konjugat. Der blev ikke fundet acylglucuronider af sotagliflozin.

Sotagliflozin hverken hæmmede CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 eller inducerede CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 i *in-vitro* studier.

Sotagliflozin og M19 har ikke noget signifikant potentiale til at hæmme OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 eller OATP1B3.

M19 virker både som inducer og hæmmer af CYP3A4 og som CYP2D6-hæmmer.

In vitro-sotagliflozin er vist at have en hæmmende effekt på P-gp og brystcancer-resistent protein (BCRP). M19 udviste hæmmende virkning på OATP1B1/B3 og MRP2 *in-vitro*.

Elimination/udskillelse

Administration af en enkelt dosis på 400 mg [^{14}C]-sotagliflozin viste, at 57 % og 37 % af radioaktiviteten blev udskilt i henholdsvis urin og fæces. Disse resultater tyder på, at elimination af lægemiddelrelaterede stoffer hovedsageligt sker gennem nyrerne.

Den primære metabolit fundet i urin var M19, som udgør i gennemsnit 33 % af den administrerede radioaktive dosis. Uændret [¹⁴C]-sotagliflozin var det primære radioaktive indhold detekteret i fæcesprøver og udgjorde i gennemsnit 23 % af den totale administrerede radioaktive dosis. Hos raske forsøgspersoner var gennemsnitlig, tilsyneladende, total *clearance* for kroppen (CL/F) af sotagliflozin 261-374 l/t. CL/F estimeret ved en farmakokinetisk populationsanalyse, som hovedsageligt evaluerede T1DM-patienter, var 239 l/t. Den gennemsnitlige terminale halveringstid ($T_{1/2}$) spændte fra 21 til 35 timer for sotagliflozin og fra 19 til 26 timer for M19.

Linearitet/non-linearitet

Sotagliflozins farmakokinetik var tilsyneladende proportionel med dosis inden for det terapeutiske dosisområde på 200 mg til 400 mg en gang dagligt.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Eksposering for sotagliflozin blev undersøgt i et specifikt studie med forsøgspersoner med let (kreatinin-*clearance* [CL_{cr}]: 60 til mindre end 90 ml/min) og moderat (CL_{cr} : 30 til mindre end 60 ml/min) nedsat nyrefunktion og med normal nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion var sotagliflozin-eksposering efter en enkeltdosis på 400 mg ca. 1,7 gange højere end hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion og op til 2,7 gange højere end hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Tilsyneladende *clearance* af sotagliflozin mindskes med aftagende nyrefunktion. En farmakokinetisk populationsmodel, der integrerede data fra patienter med nedsat nyrefunktion og raske forsøgspersoner, estimeret for forsøgspersoner med CKD-stadie II (eGFR ≥ 60 og < 90 ml/min/1,73 m²) og CKD-stadie IIIa (eGFR ≥ 45 og < 60 ml/min/1,73 m²), viste, at sotagliflozin-eksposering var 1,5 gange højere end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med CKD-stadie IIIb (eGFR ≥ 30 og < 45 ml/min/1,73 m²) og CKD-stadie IV (eGFR ≥ 15 og < 30 ml/min/1,73 m²) var sotagliflozin-eksposering 1,95 og 2,25 gange højere end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

I et studie med forsøgspersoner med nedsat leverfunktion sås ingen stigning i AUC for sotagliflozin ved let (Child Pugh A) nedsat leverfunktion, men hos forsøgspersoner med moderat (Child Pugh B) nedsat leverfunktion øgedes AUC med ~3 gange og med ~6 gange hos forsøgspersoner med svært (Child Pugh C) nedsat leverfunktion.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Ældre

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde alder ingen klinisk signifikant effekt på sotagliflozins farmakokinetik.

Legemsvægt

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse viste eksponeringen for sotagliflozin sig at falde med øget legemsvægt. Som følge heraf kan patienter med lav vægt have en noget højere eksponering og patienter med høj vægt en noget lavere eksponering. Forskellene i eksponering blev dog ikke betragtet som klinisk relevante, og dosisjustering baseret på vægt er derfor ikke nødvendig.

Køn og race

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde køn og race ingen klinisk signifikant effekt på sotagliflozins farmakokinetik.

Pædiatriske patienter

Der foreligger ingen data.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I et karcinogenicitetsstudie med rotter blev der observeret en statistisk signifikant stigning i follikelcellekarcinom i skjoldbruskkirtlen hos hanrotter ved en dosis på 75 mg/kg/dag, som er ca. 14 gange højere end MRHD (*Maximum Recommended Human Dose*), den højeste evaluerede dosis. I et studie med gentagne doser, der undersøgte potentielle mekanismer bag den øgede forekomst af follikelcellekarcinom i skjoldbruskkirtlen i karcinogenicitetsstudiet med rotter, blev det konkluderet, at den øgede forekomst var associeret med en sotagliflozin-relateret stigning i thyreoideastimulerende hormon (TSH). Hos rotter blev TSH anset som det primære carcinogen og sotagliflozin som det sekundære carcinogen. Disse forandringer blev ikke anset som relevante for mennesker, da TSH ikke er carcinogent hos mennesker.

Sotagliflozin var ikke mutagent eller clastogent.

I et fertilitetsstudie med rotter havde sotagliflozin ingen indvirkning på reproduktionsevne, fertilitet eller embryoets/fosterets levedygtighed.

I et toksicitetsstudie med unge rotter blev der observeret nyreforandringer, når sotagliflozin blev administreret i perioden, hvor nyrerne udvikles svarende til slutningen af anden trimester og tredje trimester hos mennesker. Eksponering var ca. 5 gange (hanner) og 11 gange (hunner) større end den kliniske eksponering ved *Maximum Recommended Human Dose* (MRHD) og forårsagede reversibel tubulær dilatation af nyrerne.

I embryoføtale udviklingsstudier med rotter og kaniner blev sotagliflozin administreret oralt ved doser på op til 350 mg/kg hos rotter og 200 mg/kg hos kaniner. I studiet med rotter blev der observeret embryoletalitet, effekt på føtal vækst og kardiovaskulære anomalier og skeletabnormiteter ved en eksponering 158 gange større end human eksponering ved 400 mg/dag. De skadelige virkninger på embryoføtal udvikling ved 350 mg/kg/dag var associeret med maternel toksicitet (tab af legemsvægt/nedsat vægtstigning og nedsat fødeindtagelse fra gestationsdag (GD) 6-8). Eksponering ved niveauet for ingen observerede bivirkninger hos rotter var 40 gange større end eksponering ved MRHD. Der blev ikke observeret udviklingstoksicitet ved doser på op til 200 mg/kg/dag hos kaniner, hvilket var op til 9 gange større end human eksponering ved MRHD.

I et præ- og postnatal udviklingsstudie blev der ikke observeret sotagliflozin-relaterede bivirkninger hos drægtige og diegivende hunner eller på afkommets udvikling hos rotter.

I et studie, der evaluerede sotagliflozins potentielle effekt på udviklingen hos unge rotter, blev der ikke observeret sotagliflozin-relateret toksicitet efter administration af orale doser, der var op til ca. 18 og 31 gange større end dosis ved MRHD (400 mg/kg/dag) for henholdsvis hanner og hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Croscarmellosenatrium
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat
Talcum

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Macrogol
Titandioxid (E171)
Talcum
Indigo carmine aluminium lake (E132).

Prægeblæk

Shellac
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/aluminium uigennemsigtige blisterpakninger.
Pakningsstørrelser med 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmovertrukne tabletter og multipakning med 200 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med hver 100 filmovertrukne tabletter).
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter:
EU/1/19/1363/001 10 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/002 20 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/003 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/004 60 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/005 90 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/006 100 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/007 180 filmovertrukne tabletter
EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmovertrukne tabletter (multipakke)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 April 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lancering i enhver medlemsland af Zynquista (sotagliflozin), som supplement til insulinbehandling for at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne med type 1-diabetes mellitus med et *Body Mass Index* (BMI) ≥ 27 kg/m², som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af optimal insulinbehandling, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) og de enkelte nationale myndigheder træffe aftale om indholdet og udformningen af undervisningsmaterialet for sotagliflozin, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Undervisningsmaterialet har til formål at give retningslinjer for, hvordan risikoen for diabetisk ketoacidose (DKA) håndteres hos patienter med type 1-diabetes.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hvert medlemsland, hvor sotagliflozin markedsføres, sikre, at alle læger og sundhedspersonale og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, udlevere eller anvende produktet, har adgang til:

- Vejledning til læger og sundhedspersonale inklusive tjekliste til den ordinerede læge
- Vejledning til patienten/omsorgspersonen
- Patientkort

Vejledning til læger og sundhedspersonale inklusive tjekliste til den ordinerede læge skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Sotagliflozin kan ikke erstatte insulin (og ændrer ikke insulinfølsomheden).
- Risikoen for DKA er øget ved behandling med sotagliflozin.
- Under behandling med sotagliflozin kan glucoseniveauet ikke i tilstrækkelig grad afspejle insulinbehovet, og der kan opstå DKA hos patienter, der behandles med sotagliflozin, selvom deres blodglucoseniveau er under 14 mmol/l (250 mg/dl). Derfor skal glucosemonitorering suppleres af ketonmonitorering.
- Patienter med euglykæmisk DKA kan ud over standardbehandling af DKA have behov for glucose, og sotagliflozin bør seponeres, hvis der opstår DKA.
- Vejledning til lægen om, hvordan det vurderes om patienten er egnet til at få ordineret sotagliflozin, f.eks. kriterier til udvælgelse af patienter, herunder overholdelse af insulinbehandling og insulinværdier, hvis patienten har beta-hydroxybutyrat (BHB) < 0,6 mmol/ eller urinketon < 1+, BMI \geq 27 kg/m² eller ikke har risikofaktorer for DKA.
- Vejledning til lægen om hvordan det vurderes, om patienten er tilstrækkeligt rustet og engageret til at udføre egenmåling af ketonniveau før og under behandling.
- Oversigt over anbefalinger til patienten, især vedrørende måling af ketonniveau i blodet og håndtering af sygedage.
- Til patienter, der anvender insulinpumpe: sotagliflozin bør kun ordineres til patienter, der har grundig erfaring med anvendelse af enpumpe, almindelig taktik til fejlfinding, når insulintilførslen afbrydes på grund af fejl i insulinpumpen.
- Patienten skal vejledes, overholdelse af ketonmonitorering skal vurderes, og patientens *baseline*-niveau af ketoner skal fastsættes 1-2 uger før behandlingen påbegyndes. Det skal sikres, at patienten
 - Har modtaget undervisning/træning i måling af ketonniveau og tolkning/håndtering af testresultater.
 - Er villig/i stand til at udføre måling af ketonniveau som foreskrevet.
 - Er velinformeret om håndtering af sygedage.
- Det skal sikres, at patienten er i optimal insulinbehandling, før behandling med sotagliflozin påbegyndes.
- Behandling med sotagliflozin skal afbrydes midlertidig før en operation eller ved hospitalsindlæggelse på grund af alvorlig akut sygdom.
- Hvis supplerende behandling med sotagliflozin medfører markant nedsat insulinbehov, bør det overvejes at seponere sotagliflozin for at undgå den høje risiko for DKA.

Vejledning til patienten/omsorgspersonen skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Sotagliflozin kan ikke erstatte insulin.
- Der kan opstå DKA hos patienter, der behandles med sotagliflozin, selvom deres glucoseniveau i blodet er under 14 mmol/l (250 mg/dl); dette er også forklaringen på, at der kan opstå euglykæmisk DKA.
- Tegn/symptomer på DKA – hvis DKA ikke behandles i tilstrækkelig grad, kan det være alvorligt og livsfarligt.

- Hvordan man måler ketonniveauet, hvordan man tolker resultaterne, og hvad man skal gøre i tilfælde af hyperketonæmi/DKA (kontakt straks lægen, hvis BHB > 0,6 mmol/l ledsaget af symptomer eller hvis BHB > 1,5 mmol/l uanset om det er med eller uden symptomer).
- Nedsættelse af insulinosis under behandlingen bør kun ske, hvis det er nødvendigt for at undgå hypoglykæmi og bør udføres med forsigtighed for at undgå ketose og DKA.
- Patienten må ikke påbegynde en kalorie- eller kulhydratfattig diæt, mens patienten behandles med sotagliflozin.

Patientkortet skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Patientkortet skal vises til alle læger og sundhedspersoner.
 - Der kan opstå DKA hos patienter, der behandles med sotagliflozin, selvom deres glucoseniveau i blodet er under 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Tegn/symptomer på DKA.
 - Patienter med euglykæmisk DKA skal have tilført glucose, insulin og væske til behandling af DKA. Behandling med sotagliflozin skal stoppes.
 - Behandling med sotagliflozin skal afbrydes midlertidig før en operation eller ved hospitalsindlæggelse på grund af alvorlig akut sygdom.
 - Kontaktoplysninger på den læge, der har ordineret sotagliflozin og patientens navn.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at estimere forekomsten af DKA hos patienter, der behandles med sotagliflozin mod type 1-diabetes mellitus og for at vurdere effekten af risikominimeringsforanstaltninger, der implementeres i Europa, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et observationskohortestudie, hvor der gøres brug af eksisterende datakilder i de europæiske lande, hvor sotagliflozin lanceres til behandling af type 1-diabetes mellitus.	31/12/2024

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON med Blå Boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter
sotagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg sotagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter
10 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zynquista

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON multipakning (med Blå Boks)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter
sotagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg sotagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

Multipakning: 200 (2 pakninger á 100) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1363/008 200 filmovertrukne tabletter (2 pakninger á 100)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zynquista

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INDRE KARTON uden Blå Boks

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter
sotagliflozin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 200 mg sotagliflozin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukne tabletter

100 filmovertrukne tabletter
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 pakninger á 100 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zynquista

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg tabletter
sotagliflozin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guidehouse Germany GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANDET

Patientkort

Patientkort

Dette kort indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger om diabetisk ketoacidose (DKA)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får: [To be adjusted per Country (include phone number...)]

Information til patienten:

Du skal altid have dette kort på dig og vise det til enhver læge eller sundhedsperson, så de kender til din behandling med ZYNQUISTA.

Se Vejledning til patienten/omsorgspersonen for at læse mere om de oplysninger, du har fået fortalt af lægen om at tage Zynquista og risikoen for DKA. Læs indlægssedlen for Zynquista for at få alle de oplysninger du skal bruge samt en brugsvejledning.

Information til læger og sundhedspersonale:

Denne patient tager ZYNQUISTA til behandling af type 1-Diabetes Mellitus (T1DM). Behandlingen er indiceret som supplement til insulinbehandling for at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne med type 1-diabetes mellitus med et *Body Mass Index* (BMI) ≥ 27 kg/m², som ikke har opnået tilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af optimal insulinbehandling.

- ZYNQUISTA øger risikoen for DKA. DKA kan forekomme hos patienter, der behandles med Zynquista, selv når deres blodglucoseniveau er under 14 mmol/l (250 mg/dl). Denne atypiske præsentation af DKA kan forsinke diagnosen og behandlingen.
- Hos patienter, der tager ZYNQUISTA, er glucose ikke en pålidelig markør for DKA og skal derfor suppleres med monitorering af ketonniveauet.
- Tegn og symptomer på DKA kan være:
 - kvalme, opkastning eller abdominalsmerter
 - manglende appetit
 - overdreven tørst
 - usædvanlig træthed eller søvnighed
 - vejrtrækningsbesvær
 - konfusion
- Zynquista seponeres øjeblikkeligt, hvis patientens BHB-niveau er $> 0,6$ mmol/l (1+ urinketon) med symptomer eller, hvis BHB er $> 1,5$ mmol/l (2+ urinketon) med eller uden symptomer.
- Patienter med euglykæmisk DKA skal have tilført glucose, insulin og væske til behandling af DKA. Sotagliflozin seponeres.
- ZYNQUISTA skal afbrydes midlertidig før en operation eller ved hospitalsindlæggelse på grund af alvorlig akut sygdom.

Patientens navn:-----

Dato for første ordination af ZYNQUISTA:-----

Navn på lægepraksis/afdeling:-----

Navn på ordinerende læge:-----

Tlf.nr. til ordinerende læge:-----

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter sotagliflozin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se afsnit 4, hvordan bivirkninger indberettes.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zynquista
3. Sådan skal du tage Zynquista
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zynquista indeholder det aktive stof sotagliflozin, som er et lægemiddel, der sænker blodsukkerniveauet (glucoseniveauet) i blodet. Sotagliflozin virker ved både at bremse og nedsætte optagelsen af glucose i maden og ved at øge den mængde glucose, der udskilles med urinen. Tilsammen kan disse to virkningsmekanismer hjælpe med at sænke det forhøjede indhold af glucose i blodet hos personer med diabetes.

Zynquista anvendes i tillæg til insulinbehandling hos voksne med type 1-diabetes med et BMI (*Body Mass Index*) på 27 eller derover. BMI beskriver forholdet mellem din vægt og højde. Type 1-diabetes er en sygdom, hvor kroppens immunforsvar ødelægger de insulindannende celler i bugspytkirtlen. Det betyder, at kroppen danner for lidt eller slet intet insulin. Insulin er det hormon, der kontrollerer blodsukkerniveauet.

Det er vigtigt, at du også fortsætter med den diæt eller motionsplan og insulinbehandling, som du har aftalt med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zynquista

Tag ikke Zynquista:

- hvis du er allergisk over for sotagliflozin eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en tilstand, der kan opstå, hvis man har diabetes og den kan i nogle tilfælde være livstruende, fordi såkaldte ketonstoffer ophobes i urinen og blodet, hvilket kan ses i urin- og blodprøver. Søg straks lægehjælp eller tag til nærmeste hospital, hvis du får symptomer.

Risikoen for at udvikle diabetisk ketoacidose kan være forhøjet ved længerevarende faste, overdreven alkoholindtagelse, stofmisbrug, væskemangel, pludselig nedsættelse af insulindosis eller et større behov for insulin på grund af større operation, alvorlig sygdom eller en infektion. Se også afsnit 4.

Denne æske indeholder, udover indlægssedlen, også et patientkort med vigtige sikkerhedsoplysninger, som du har brug for før og under behandlingen med Zynquista. Din læge vil aftale et tidspunkt for en separat træningssession, hvor I taler om risikoen for DKA, hvordan man genkender risikofaktorer for DKA, tegn og symptomer, hvordan og hvornår man skal overvåge ketonniveauet, og hvad man skal gøre, hvis ketonniveauet er forhøjet.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Zynquista og i løbet af behandlingen:

- hvis du får følgende symptomer, som kan være tegn på diabetisk ketoacidose, en sjælden men alvorlig tilstand (**se også afsnit 4**):
 - kvalme, opkastning eller mavesmerter
 - voldsom tørst
 - konstant træthed
 - forhøjet indhold af ketoner i urinprøver eller forhøjet indhold af beta-hydroxybutyrat (BHB) i blodprøver
 - vejrtrækningsbesvær/hurtig, dyb vejrtrækning
 - ånde med frugtartig lugt
 - koncentrationsbesvær eller forvirring
 - hurtigt vægttab
- hvis du får en pludselig sygdom eller skal opereres
- hvis du ikke har adgang til måleudstyr til måling af ketonniveauet eller ikke har mulighed for at tage til lægen, hvis ketonniveauet i blodet eller urinen er forhøjet
- hvis du bruger en lav dosis insulin
- hvis du er på en kaloriefattig diæt, kulhydratfattig diæt eller ketogen diæt
- hvis du for nyligt har haft eller har tilbagevendende diabetisk ketoacidose (1 episode i de sidste 3 måneder eller mere end 1 episode i de sidste 6 måneder).
- hvis du har problemer med dine nyrer
- hvis du har problemer med din lever
- hvis du har en infektion i nyrerne eller urinrøret. Lægen vil muligvis bede dig afbryde behandlingen med Zynquista, indtil du er blevet rask
- hvis du tidligere har haft kroniske eller tilbagevendende svampeinfektioner i kønsdelene (trøske)
- hvis du har risiko for at få væskemangel (f.eks. hvis du tager medicin, der øger urinproduktionen [vanddrivende medicin] eller sænker blodtrykket, eller hvis du er over 65 år. Spørg lægen, hvordan du undgår væskemangel.
- hvis du får en kombination af symptomer som smerte, ømhed, rødme eller hævelse på kønsdelene eller området mellem kønsdele og endetarmen ledsaget af feber og generel utilpashed. Disse symptomer kan være tegn på en sjælden, men alvorlig og i nogle tilfælde livstruende infektion, der hedder nekrotiserende fasciitis i mellemkødet eller Fourniers gangræn og som nedbryder vævet under huden. Fourniers gangræn kræver øjeblikkelig behandling.

Fodpleje

Som det gælder for alle diabetespatienter, er det vigtigt, at du får kontrolleret dine fødder regelmæssigt og overholder lægens eller sundhedspersonalets anbefalinger vedr. fodpleje.

Glucose i urinen

På grund af Zynquistas virkemåde vil en urinprøve vise, at du har sukker (glucose) i urinen, mens du tager dette lægemiddel.

Børn og unge

Zynquista bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da det ikke er blevet undersøgt hos disse patienter.

Brug af anden medicin sammen med Zynquista

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager en eller flere slags anden medicin:

- digoxin eller digitoxin (medicin mod hjerteproblemer). Det kan være nødvendigt at kontrollere indholdet af digoxin eller digitoxin i blodet, hvis du tager disse lægemidler sammen med Zynquista
- fenytoin eller fenobarbital (epilepsimedicin til forebyggelse af anfald)
- ritonavir (medicin til behandling af hiv-infektion)
- rifampicin (antibiotikum til behandling af tuberkulose og bestemte infektioner).

Da sotagliflozin anvendes sammen med insulin, kan der opstå hypoglykæmi under behandlingen. Lægen vil muligvis nedsætte din insulindosis.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Tal med lægen om, hvordan du bedst kontrollerer dit blodsukker, mens du er gravid. Du bør ikke tage Zynquista de sidste 6 måneder af din graviditet.

Tal med din læge, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller ønsker at amme. Man ved ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælken. Du bør ikke tage dette lægemiddel, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zynquista påvirker ikke eller kun i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Zynquista anvendes sammen med insulin, hvilket dog kan medføre, at dit blodsukkerniveau falder for meget (hypoglykæmi) med symptomer som f.eks. rysten, svedudbrud og synsforstyrrelser. Disse symptomer kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever svimmelhed under din diabetesbehandling.

3. Sådan skal du tage Zynquista

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis Zynquista er en 200 mg tablet en gang dagligt før dagens første måltid. Lægen vil afgøre, om din dosis skal øges til 400 mg en gang dagligt.

Lægen vil ordinere den dosis, der passer bedst til dig. Du må ikke ændre dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Sådan skal du tage medicinen

- Zynquista indtages gennem munden en gang dagligt.
- Tag tabletten før dagens første måltid.
- Følg lægens anvisninger om insulindosis, mens du tager Zynquista.

Din læge har ordineret Zynquista sammen med insulinbehandling for at sænke sukkerindholdet i dit blod. Du skal tage disse andre lægemidler, som din læge har fortalt dig. Det vil hjælpe med at opnå de bedste resultater for dit helbred.

Hvis du har taget for meget Zynquista

Kontakt straks lægen eller skadestuen, hvis du har taget mere Zynquista, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet. Tag lægemiddelpakningen med dig.

Hvis du har glemt at tage Zynquista

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage en dobbeltdosis Zynquista som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zynquista

Du må ikke stoppe med at tage Zynquista uden at have talt med lægen. Dit blodsukkerniveau kan stige, hvis du holder op med at tage Zynquista.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks en læge eller tag til nærmeste hospital, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Diabetisk ketoacidose (DKA), almindeligt forekommende (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Følgende er tegn og symptomer på diabetisk ketoacidose (se også afsnit 2 “**Advarsler og forsigtighedsregler**”):

- kvalme, opkastning eller mavesmerter
- voldsom tørst
- konstant træthed
- forhøjet indhold af ketoner i urinprøver eller forhøjet indhold af beta-hydroxybutyrat (BHB) i blodprøver
- vejrtrækningsbesvær/hurtig, dyb vejrtrækning
- ånde med frugtartig lugt
- koncentrationsbesvær eller forvirring
- hurtigt vægttab.

Risikoen for DKA er forhøjet under behandling med Zynquista og kan opstå uanset, om dit blodsukkerniveau er lavt, normalt eller forhøjet. Du skal måle dit ketonniveau regelmæssigt i de første 2 uger efter du er begyndt at tage Zynquista. Hvis du får en eller flere af disse symptomer, eller hvis du befinder dig i en situation, som øger din risiko for at få DKA, skal du kontrollere indholdet af ketonstoffer i enten din urin eller dit blod. Hvis du bruger insulinpumpe, skal du måle dit ketonniveau 3-4 timer efter du har udskiftet pumpeudstyr.

Hvis du tror, du muligvis har DKA, eller hvis ketonniveauet er forhøjet, skal du straks søge lægehjælp eller tage til nærmeste skadestue. Lægen kan beslutte at stoppe din behandling med Zynquista midlertidigt eller permanent.

Ved en særskilt træningssession vil din læge tale med dig om, hvordan man håndterer et forhøjet ketonniveau, så det ikke udvikler sig til DKA (se afsnit 2).

Du skal sørge for altid at have patientkortet på dig. Du har fået patientkortet af lægen, og det findes også i pakningen. Fortæl det til enhver læge, sundhedsperson eller apotekspersonalet, hvis du skal i gang med en behandling, uanset hvilken type behandling det er. Du kan også hente patientkortet ved at scanne QR-koden eller besøge følgende hjemmeside:

Andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- svampeinfektion (trøske) i skeden (symptomerne kan være irritation, kløe, usædvanligt udflåd eller lugt)

Almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 personer)

- diarré
- forhøjet indhold af ketonstoffer i blodet
- svampeinfektion (trøske) på penis (symptomerne kan være irritation, kløe, usædvanligt udflåd eller lugt)
- vandladning af større mængder urin end sædvanligt eller hyppigere vandladningstrang
- urinvejsinfektion med symptomer som f.eks. svie ved vandladning, grumset urin, smerter i bækkenet eller midterst bag på ryggen (ved nyrebetændelse)
- væskemangel (mister for meget vand fra kroppen med symptomer som f.eks. tør mund, svimmelhed, følelse af være ør eller svag, især når du rejser dig op, besvimelse)
- luft i tarmene
- blodprøver kan vise forhøjet indhold af ”dårligt” kolesterol (kaldet LDL – en type fedtstof i blodet)
- blodprøver kan vise forhøjet indhold af røde blodlegemer i blodet (kaldet hæmatokrit)
- blodprøver kan vise forhøjet indhold af stoffer, der har betydning for nyrefunktionen (f.eks. ‘kreatinin’).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonæsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på, at den har været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zynquista indeholder:

- Aktivt stof: Sotagliflozin.
Hver tablet indeholder 200 mg sotagliflozin
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), croscarmellosenatrium, silica, kolloid vandfri; magnesiumstearat; talcum.
 - Filmovertræk: polyvinylalkohol; macrogol; titandioxid (E 171); talcum; indigo carmine aluminium lake (E132).
 - Prægeblæk: shellac; sort jernoxid (E172); propylenglycol.

Udseende og pakningstørrelser

Zynquista 200 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er ovale, blå, præget med "2456" med sort blæk på den ene side (tabletlængde: 14,2 mm, tabletbredde: 8,7 mm).

Zynquista fås i uigennemsigtige blisterpakninger af PVC/PCTFE/Aluminium.

Pakningsstørrelser med 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmovertrukne tabletter og en multipakning med 200 filmovertrukne tabletter (2 pakninger med hver 100 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Tyskland

Fremstiller:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>