

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg sotaglifloosiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalne sinine õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „2456“ (tableti pikkus: 14,2 mm, tableti läbimõõt: 8,7 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zynquista on näidustatud täiendava ravimina insuliinile glükeemilise kontrolli parandamiseks 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel kehamassi indeksiga $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, kes ei ole saavutanud vajalikku glükeemilist kontrolli vaatamata optimaalsele ravile insuliiniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Zynquista'ga peab alustama ja jälgima 1. tüüpi diabeedi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Sotaglifloosiini soovitatav annus on 200 mg üks kord ööpäevas, manustatuna enne esimest söögikorda. Kui vajalik on täiendav glükeemiline kontroll, siis võib pärast vähemalt kolme ravikuud annust suurendada kuni 400 mg üks kord ööpäevas patsientidel, kes taluvad sotaglifloosiini annuses 200 mg.

Enne ravi alustamist 200 mg sotaglifloosiiniga ja enne sotaglifloosiini annuse suurendamist kuni 400 mg on oluline järgnev.

- Tuleb hinnata diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) riskitegureid ja ketokehade sisaldus peab olema hinnatud normaalseks. Kui ketokehade sisaldus on tõusnud (beetahüdroksübutüraadi (BHB) sisaldus veres on suurem kui 0,6 mmol/l või uriinis ketokehad ühe plussiga (+) positiivsed), siis ei tohi ravi sotaglifloosiiniga alustada ega sotaglifloosiini annust suurendada kuni 400 mg enne ketokehade sisalduse normaliseerumist (vt lõik ja 4.4).
- Patsientidel on soovitatav määrata mitmeid vere või uriini ketokehade lähteväärtusi üks kuni kaks nädalat enne ravi alustamist sotaglifloosiiniga ning patsientidel peab tekkima vilumus äratundmisel, kuidas nende käitumine ja asjaolud mõjutavad nende ketokehade sisaldust.
- Patsiendid peavad olema võimelised oma haiguse igapäevaseid aspekte ise juhtima, k.a glükoosi ja ketokehade sisalduse iseseisev jälgimine.

- Patsiente tuleb spetsiaalsel õppesessioonil teavitada diabeetilise ketoatsidoosi riskist; kuidas ära tunda diabeetilise ketoatsidoosi riskitegureid, tunnuseid ja sümptomeid; kuidas ja millal jälgida ketokehade taset ja mida ette võtta, kui ketokehade sisaldus on suurenenud.
- Selles seisundis patsientidel on soovitatav korrigeerida vedelikumahu vaegus enne ravi alustamist sotaglifloosiniga (vt lõik 4.4).

Sotaglifloosiini tohib manustada ainult täiendava ravimina insuliinile. Hüpoglükeemia vältimiseks võib kaaluda esimese sotaglifloosiini annuse manustamisel esimese söögiaegse boolusinsuliini annuse vähendamist 20%. Järgnevad boolusannused tuleb kohandada individuaalselt vere glükoosisisalduse alusel. Basaalinsuliini annust ei ole ravi alustamisel sotaglifloosiniga soovitatav vähendada. Järgnevad basaalinsuliini annused tuleb kohandada vere glükoosisisalduse alusel. Insuliini annuse vähendamine vajadusel peab toimuma ettevaatlikult, et vältida ketoosi ja diabeetilist ketoatsidoosi.

Ketokehade sisalduse jälgimine ravi ajal

Esimese ühe kuni kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist sotaglifloosiniga tuleb regulaarselt mõõta ketokehade sisaldust. Ketokehade sisalduse mõõtmine (kas veres või uriinis) peab olema pärast ravi alustamist individualiseeritud, vastavalt patsiendi elustiilile ja/või riskiteguritele (vt lõik 4.4). Patsiente tuleb teavitada, mida teha, kui ketokehade sisaldus on suurenenud. Soovitatavad tegevused on loetletud tabelis 1. Ketokehade sisalduse mõõtmine verest on eelistatum, võrreldes mõõtmisega uriinist.

Tabel 1. Tegevused ketokehade sisalduse suurenemise korral.

Kliiniline staadium	Ketokehade sisaldus veres (beetaahüdrosübutüraat)	Ketokehade sisaldus uriinis	Tegevused
Ketoneemia või ketonuuria	0,6...1,5 mmol/l	Jäljed või väike +	<p>Patsient võib vajada kiiretoimelise insuliini lisaannust ja vee joomist. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või madal, tuleb süüa täiendavalt süsivesikuid.</p> <p>Ketokehade sisaldust tuleb uuesti mõõta kahe tunni pärast. Kontrollige sageli vere glükoosisisaldust, et vältida hüper- või hüpoglükeemiat.</p> <p>Patsient peab kohe pöörduma arstile ja lõpetama ravi sotaglifloosiniga, kui sisaldus püsib ja tekivad sümptomid.</p>

Kliiniline staadium	Ketokehade sisaldus veres (beetaahüdoksübutüraat)	Ketokehade sisaldus uriinis	Tegevused
Diabeetilise ketoatsidoosi oht	> 1,5...3,0 mmol/l	Mõõdukas ++	Patsient peab kohe pöörduma arstile ja lõpetama ravi sotaglifloosiniga. Patsient võib vajada kiiretoimelise insuliini lisaannust ja vee joomist. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või madal, tuleb süüa täiendavalt süsivesikuid. Ketokehade sisaldust tuleb uuesti mõõta kahe tunni pärast. Kontrollige sageli vere glükoosisisaldust, et vältida hüper- või hüpoglükeemiat.
Tõenäoline diabeetiline ketoatsidoos	> 3,0 mmol/l	Suur kuni väga suur +++ / ++++	Patsient peab viivitamatult pöörduma erakorralise meditsiini vastuvõttu ja lõpetama ravi sotaglifloosiniga. Patsient võib vajada kiiretoimelise insuliini lisaannust ja vee joomist. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või madal, tuleb süüa täiendavalt süsivesikuid.

Manustamata annus

Kui annus on jäänud manustamata, tuleb see manustada kohe, kui see patsiendile meenub. Samal päeval ei tohi manustada kahekordset annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamist vanuse alusel ei soovitata.

65-aastastel ja vanematel patsientidel peab arvestama neerutalitluse ja vedelikumahu vähenemise riski suurenemisega (vt lõigud 4.4 ja 4.8). 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei soovitata piiratud terapeutilise kogemuse tõttu alustada ravi sotaglifloosiniga.

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist sotaglifloosiniga ja edaspidi regulaarselt on soovitatav hinnata neerutalitlust (vt lõik 4.4).

Ravi alustamine sotaglifloosiniga ei ole soovitatav, kui hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) on väiksem kui 60 ml/min/1,73 m², ja ravi tuleb lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Sotaglifloosiini ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) või dialüüsi saavatel patsientidel, sest neil patsientidel ei ole seda uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav. Sotaglifloosiini ei soovitata mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Sotaglifloosiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Sotaglifloosiini manustatakse üks kord ööpäevas enne päeva esimest söögikorda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diabeetiline ketoatsidoos

Patsientidel, kellel on diabeetilise ketoatsidoosi risk suurenenud, tuleb naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoreid kasutada ettevaatusega. Kliinilistes uuringutes (kahe 52-nädalase platseebokontrolliga uuringu koondandmed) sotaglifloosiiniga oli sotaglifloosiini rühmas diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus suurem kui platseeborühmas (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist sotaglifloosiiniga

Enne ravi alustamist tuleb patsiente hinnata diabeetilise ketoatsidoosi riski suhtes.

Ravi sotaglifloosiiniga ei tohi alustada, kui patsiendil on diabeetilise ketoatsidoosi risk suurem, nt:

- patsiendi insuliinivajadus on väike;
- patsiendi insuliini annus ei ole optimaalne või on olnud hiljuti probleeme ravikuulekusega või korduvaid vigu insuliini annustamisel ja kes tõenäoliselt ei suuda jätkata insuliini adekvaatset annustamist;
- patsiendid, kellel on hiljuti või korduvalt olnud diabeetiline ketoatsidoos (nt 1 episood viimase 3 kuu jooksul või üle 1 episoodi viimase 6 kuu jooksul);
- patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse või kirurgilise protseduuri tõttu;
- patsiendid, kellel ketokehade hulk on suurenenud (BHB sisaldus veres on suurem kui 0,6 mmol/l või uriinis ketokehade ühe plussiga (+)); kui ketokehade sisaldus veres on suurenenud (BHB sisaldus veres on suurem kui 0,6 mmol/l), ei tohi ravi sotaglifloosiiniga alustada enne ketokehade sisalduse normaliseerumist (vt lõik 4.2);
- patsiendid, kes ei suuda või ei soovi jälgida ketokehade hulka;
- patsiendid, kes nõuavad kaloripiirangu, süsivesikute piiramise või ketogeense dieedi säilitamist või kes krooniliselt alaannustavad insuliini (nt selleks, et jääda lipolüütilisse seisundisse);
- patsiendid, kes tarbivad ülemäära alkoholi või kasutavad ebaseaduslikke uimasteid.

Insuliinipumpa kasutavatel patsientidel on suurem diabeetilise ketoatsidoosi risk ja nad peavad olema kogenud pumba kasutamisel, pumba kaudu insuliini väljutamisel tekkivate tavapäraste tõrgete (probleemid sisestuskohaga, ummistunud voolikud, tühi reservuaar jne) lahendamisel ja pumba rikke korral täiendavalt insuliini süstimisel pen-süstlist või kolbampullist. Patsiendid peavad mõõtma ketokehade taset kolm kuni neli tundi pärast pumba tarvikute vahetamist. Pumba kasutavad patsiendid peavad samuti kontrollima ketokehade hulka, kui tekib insuliini manustamise katkestuse mis tahes kahtlus, sõltumata vere glükoosisisaldusest. Insuliini tuleb süstida 2 tunni jooksul pärast seletamatult kõrget vere glükoosisisaldust ja ravi sotaglifloosiiniga lõpetada. Kui ketokehade sisaldus on suur, tuleb järgida ülalolevas tabelis 1 toodud juhiseid (vt lõik 4.2).

Sotaglifloosiiniga tohib ravida ainult neid patsiente,

- kellel on vajalikud vahendid ketokehade määramiseks ja kohene juurdepääs arstile, kui veres või uriinis on ketokehade sisaldus suurenenud;

- kes suudavad jälgida ketokehade sisaldust ja on teadlikud, millal on kõige asjakohasem seda teha.

Sotaglifloosiini esmase väljakirjutamise ajal tuleb spetsiaalse nõustamissessiooni ajal anda patsiendile patsiendi või hooldaja juhend ja patsiendikaart, mis on samuti saadaval ka QR-koodi või veebisaidi kaudu. Patsiendi hoiatuskaart on ka toote pakendis.

Patsiente tuleb teavitada,

- kuidas ära tunda riskitegureid, mis võivad soodustada ketoosi ja diabeetilist ketoatsidoosi (sh, kuid mitte ainult, äsjane või korduv diabeetiline ketoatsidoos, insuliini annuse vahelejätmine või annuse vähendamine, kalorite tarbimise vähenemine või raske dehüdratsioon, suur füüsiline koormus, lisanduv haigus, kirurgiline protseduur, alkoholi kuritarvitamine ja insuliinipumpa kasutavatel patsientidel insuliini infusiooni katkestamine),
- kuidas ära tunda diabeetilise ketoatsidoosi tunnuseid ja sümptomeid, rõhutades, et diabeetiline ketoatsidoos võib tekkida isegi siis, kui vere glükoosisisaldus on väiksem kui 14 mmol/l (250 mg/dl);
- millal katkestada ravi sotaglifloosiiniga (vt lõik 4.2);
- mida ette võtta, kui on ketoosi/diabeetilise ketoatsidoosi kahtlus.

Patsientidel on soovitatav mõõta mitmeid vere või uriini ketokehade lähteväärtusi üks kuni kaks nädalat enne ravi alustamist sotaglifloosiiniga ning patsientidel peab tekkima vilumus äratundmisel, kuidas nende käitumine/asjaolud on seotud ketokehade sisalduse suurenemisega ja kuidas seda käsitleda.

Diabeetilise ketoatsidoosi riski juhtimine

Diabeetilise ketoatsidoosi riski tuleb kaaluda mittespetsiifiliste sümptomite korral, nagu iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhuvalu, liigne janu, hingamisraskused, segasusseisund, ebatavaline väsimus või unisus. Võimalik on, et sotaglifloosiini manustamise ajal tekkivad kõrvaltoimed sarnanevad eelneva diabeetilise ketoatsidoosi sümptomitega. Nende sümptomite ilmnemisel tuleb kohe hinnata patsiente ketoatsidoosi suhtes, mõõtes ketokehade sisaldust uriinis või veres, sõltumata vere glükoosisisaldusest. Diabeetilise ketoatsidoosi episoodid sotaglifloosiini manustamise ajal võivad olla ebatüüpilised, patsientide vere glükoosisisaldus ei pruugi olla nii kõrge, kui eeldati. Diabeetilise ketoatsidoosi ebatüüpilisus (st normaalne või veidi suurenenud vere glükoosisisaldus) võib põhjustada diagnoosimise ja ravi hilinemist.

Ravi ajal sotaglifloosiiniga

- Patsiendi insuliini annus peab jääma optimaalseks.
- Kui on vajalik ennetada hüpoglükeemiat, tuleb insuliini annust vähendada ettevaatlikult, et vältida ketoosi ja diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 4.2).
- Kaaluge ravi lõpetamist sotaglifloosiiniga, kui ravi ajal ei saavutata adekvaatset insuliinravi.

Patsientidel, kes on haiglaravil mahuka kirurgilise protseduuri või ägeda tõsise haigestumise tõttu, tuleb ravi sotaglifloosiiniga lõpetada.

Ketokehade sisalduse jälgimine ravi ajal

Esimese ühe kuni kahe nädala jooksul pärast ravi alustamist sotaglifloosiiniga tuleb regulaarselt mõõta ketokehade sisaldust, seejärel peab ketokehade määramise sagedus olema individualiseeritud vastavalt patsiendi elustiilile ja/või riskiteguritele. Kõigil patsientidel on siiski soovitatav mõõta ketokehade sisaldust, kui muutub tavapärane rutiin, k.a süsivesikute tarbimise vähenemine, lisanduv haigus, insuliini ööpäevase koguanuse vähenemine, kehaline aktiivsus ja stress. Ketokehade sisaldust tuleb mõõta korduvalt, kui tekib diabeetilise ketoatsidoosiga või euglükeemilise diabeetilise ketoatsidoosiga kokkusobiv mis tahes tunnus või sümptom. Ketokehade sisalduse mõõtmine verest on eelistatum võrreldes mõõtmisega uriinist.

Patsiente tuleb teavitada, mida teha, kui ketokehade sisaldus on suurenenud. Soovitatavad tegevused on loetletud tabelis 1 (vt lõik 4.2).

Diabeetilise ketoatsidoosi ohjamine

Diabeetilise ketoatsidoosi kahtlusel või diagnoosimisel tuleb kohe katkestada patsiendi ravi sotaglifloosiniga.

Sotaglifloosini manustamisel võib diabeetiline ketoatsidoos tekkida madala, normaalse või kõrge vere glükoosisisalduse korral. Diabeetilist ketoatsidoosi tuleb ravida tavapäraselt. Lisaks vedeliku ja täiendava kiiretoimelise insuliini manustamisele võivad olla vajalikud täiendavad süsivesikud (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Ravi taasalustamine sotaglifloosiniga ei ole soovitatav seni, kuni ketoatsidoosi põhjus ei ole selge ja lahendatud (nt pumba rike, lisandunud äge haigus, insuliini liigne vähendamine).

Neerukahjustus

Pärast ravi alustamist sotaglifloosiniga võivad tekkida neerutalitluse häired (seerumi suurenenud kreatiniinisaldus ja vähenenud eGFR; vt lõik 4.8). Nende muutuste suhtes võivad tundlikumad olla hüповoleemiaga patsiendid.

Ravi sotaglifloosiniga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min ja ravi tuleb lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Sotaglifloosini ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) või dialüüsi saavatel patsientidel, sest neil patsientidel ei ole seda uuritud (vt lõik 4.2).

Soovitatav on neerutalitlust jälgida järgnevalt:

- enne ravi alustamist sotaglifloosiniga ja seejärel regulaarselt, vähemalt üks kord aastas (vt lõik 4.2);
- enne teise, neerutalitlust potentsiaalselt halvendava, ravimi kaasvalt manustamise alustamist ja seejärel regulaarselt;
- sagedasem neerutalitluse jälgimine, vähemalt 2 korda aastas, on soovitatav patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m².

Maksakahjustus

Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientide osas on kliinilistes uuringutes kogemus piiratud. Sotaglifloosini ei soovitata kasutada mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel, sest neil patsientidel suureneb sotaglifloosini süsteemne saadavus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Hüpotensioon ja vedelikumahu vähenemine

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitorite toimemehhanismist tulenevalt kutsub sotaglifloosin esile osmootset diureesi, suurendades glükoosi eritumist uriiniga (*urinary glucose excretion*, UGE), mis võib vähendada intravaskulaarset mahtu ja langetada vererõhku (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Sotaglifloosin võib põhjustada intravaskulaarse mahu langust (vt lõik 4.8). Pärast ravi alustamist sotaglifloosiniga võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon, eriti neerukahjustusega patsientidel, eakatel, madala süstoolse vererõhuga patsientidel ja diureetikumidega ravitavatel patsientidel. Vedelikumahu vähenemist tuleb hinnata enne ravi alustamist sotaglifloosiniga ja vajadusel vedelikumahu korrigeerida. Patsiente tuleb jälgida hüpotensiooni tunnuste ja sümptomite osas pärast ravi alustamist.

Olukordades, mis võivad põhjustada vedelikukadu (nt gastrointestinaalsed haigused) on vajalik vedelikumahu hoolikas jälgimine (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed uuringud, k.a hematokrit) ja elektrolüütide määramine patsientidel, kes saavad ravi sotaglifloosiniga. Kaaluda tuleb sotaglifloosiniga ravi ajutist katkestamist, kuni vedelikukadu on korrigeeritud.

Suguelundite seeninfektsioonid

Kliinilistes uuringutes on teatatud, et kooskõlas SGLT2 inhibiitorite toimemehhanismist tingitud suurenenud glükoosi eritumisega uriinis, suurendab sotaglifloosin suguelundite seeninfektsioonide riski (vt lõik 4.8).

Suguelundite seeninfektsioonid tekivad suurema tõenäosusega patsientidel, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad suguelundite seeninfektsioonid. Patsiente tuleb jälgida ja vastavalt vajadusele ravida.

Kuseteede infektsioonid

Püelonefriidi ja urosepsise ravimisel tuleb kaaluda sotaglifloosiniga ravi ajutist katkestamist.

Eakad

Eakatel võib olla vedelikumahu vähenemise risk suurenenud (vt lõik 4.2).

Alajäseme amputatsioonid

Pikaajalistes käimasolevates kliinilistes uuringutes teiste SGLT2 inhibiitoritega on täheldatud alajäseme (peamiselt varba) amputatsioonijuhtude sagenemist. Ei ole teada, kas see on ravimiklassile omane toime. Sarnaselt kõigi diabeediga patsientidega on oluline nõustada patsiente rutiinse ennetava jalahoolduse osas.

Perineumi nekrotiseeriv fastsiit (Fournier' gangreen)

Turuletulekujärgselt on teatatud perineumi nekrotiseeriva fastsiidi (Fournier' gangreeni) juhtudest teiste SGLT2 inhibiitoritega ravitavatel nais- ja meespatsientidel. See on harv, kuid tõsine ja potentsiaalselt eluohtlik haigusjuht, mis vajab kiiret kirurgilist sekkumist ja ravi antibiootikumidega.

Patsiente tuleb nõustada, et nad pöörduksid arstile, kui neil tekib järgmiste sümptomite kombinatsioon: valu, hellus, erütem või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või halva enesetundega. Tuleb olla teadlik, et perineumi nekrotiseerivale fastsiidile võib eelneeda urogenitaalne infektsioon või perineumi abstsess. Kui kahtlustatakse perineumi nekrotiseerivat fastsiiti, tuleb lõpetada ravi sotaglifloosiniga ja alustada kiiresti ravi (k.a antibiootikumid ja kirurgiline sekkumine).

Uriini laboratoorsete uuringute hindamine

Toimemehhanismi tõttu on sotaglifloosini manustavate patsientide uriinianalüüs glükoosile positiivne.

Ravimi/laboriuuringu koosmõju

Mõju 1,5-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) mõõtmisele

Glükeemilise kontrolli jälgimine 1,5-AG meetodil ei ole soovitatav, sest SGLT2 inhibiitoritega ravitavate patsientide glükeemilise kontrolli hindamisel on 1,5-AG mõõtetulemused ebausaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada alternatiivseid meetodeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toimed sotaglifloosinile

Rifampitsiini, mis on UGT ja CYP metaboliseerivate ensüümide indutseerija, korduv samaaegne manustamine sotaglifloosini ühekordse annusega 400 mg põhjustas sotaglifloosini AUC_{0-inf} ja C_{max} vähenemise (vastavalt 60% ja 40%). See sotaglifloosini süsteemse saadavuse vähenemine võib vähendada efektiivsust. Kui samaaegselt sotaglifloosiniga on vaja manustada ensüümi indutseerijat (nt rifampitsiin, fenütoiin, fenobarbitaal, ritonaviir), peab kaaluma vere glükoosisisalduse sagedasemat jälgimist.

Koostoimeuuringud tervel vabatahtlikel näitasid, et metformiinil, metoproloolil, midasolaamil, rosuvastatiinil ja suukaudsetel kontratseptiividel ei ole kliiniliselt olulist toimet sotaglifloosiini farmakokineetikale.

Sotaglifloosiini toimed teistele ravimpreparaatidele

Digoksiini AUC_{0-inf} ja C_{max} suurenevad (vastavalt 27% ja 52%) samaaegsel manustamisel 400 mg sotaglifloosiiniga, tulenevalt P-gp inhibeerimisest sotaglifloosiini poolt. Patsiente, kes manustavad sotaglifloosiiniga samaaegselt digoksiini, tuleb asjakohaselt jälgida.

Sotaglifloosiini samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini üldine süsteemne saadavus ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas C_{max} vastavalt 1,2 ja 1,4 korda ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. Süsteemse saadavuse piiratud suurenemise mehhanism ei ole siiski täielikult välja selgitatud, sest sotaglifloosiini ja M19 (sotaglifloosiin-3-O-glükuroniid) on iseloomustatud kui BCRP inhibiitorit *in vitro* ja M19 samuti kui OATP1B3 ja OAT3 inhibiitorit. Rosuvastatiin on teadaolevalt OATP, BCRP ja OAT3 substraat. Välistada ei saa, et sotaglifloosiinil on koostoime teiste tundlike OAT3, OATP- ja/või BCRP-substraatidega (nt feksofenadiin, paklitaksel, bosentaan, metotreksaat, furosemiid, bensüülpenitsilliin), mis võib põhjustada süsteemse saadavuse suuremat tõusu kui rosuvastatiini korral. Tuleb hinnata, kas nende substraatide kasutamisel on vajalik täiendav ohutusjärelvalve.

In vitro andmete alusel ei saa välistada CYP2C9, CYP2B6 ja CYP1A2 induksiooni. Nende ensüümide substraate tuleb jälgida efektiivsuse vähenemise osas.

Koostoimeuuringud tervel vabatahtlikel näitavad, et sotaglifloosiinil ei ole kliiniliselt olulist toimet metformiini, metoprolooli, midasolaami ja suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

Insuliin

Insuliin võib suurendada hüpoglükeemia riski. Kasutamisel koos sotaglifloosiiniga võib olla vajalik insuliini madalam annus, et minimeerida hüpoglükeemia riski (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed sotaglifloosiini kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et sotaglifloosiin läbib platsenta. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele ja rasedusele (vt lõik 5.3). Postnataalses loomkatses rottidel, mis vastas inimese raseduse teisele ja kolmandale trimestrile, täheldati farmakoloogiliselt seotud pöörduvaid neerumuutusi (vt lõik 5.3). Seetõttu ei ole sotaglifloosiini manustamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril soovitatav. Ettevaatusabinõuna tuleb raseduse tuvastamisel ravi sotaglifloosiiniga lõpetada.

Imetamine

Puudub teave selle kohta, kas sotaglifloosiin eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad toksikoloogilised andmed loomade kohta on näidanud imendumist rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Sotaglifloosiini ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Sotaglifloosiini mõju inimese viljakusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset viljakuse kahjustumist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sotaglifloosin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb siiski hoiatada hüpoplükeemia ohu osas, sest sotaglifloosiini manustatakse kombinatsioonis insuliiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid seeninfektsioonid genitaalidel, diabeetiline ketoatsidoos ja diarröa.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Järgnevalt loetletud kõrvaltoimed on tuvastatud ülalkirjeldatud kahe 52-nädalase platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondandmete alusel. Allpool nimetatud kõrvaltoimed on klassifitseeritud sageduse ja organsüsteemi klasside kaupa. Kasutatud on järgmisi kokkuleppelisi sagedusmääratlusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	
	Väga sage	Sage
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Naissuguelundite seeninfektsioonid ^{a, †}	Meessuguelundite seeninfektsioonid ^{a, b, †} kusetee infektsioonid ^{a, †}
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Diabeetiline ketoatsidoos ^{a, †}
<i>Vaskulaarsed häired</i>		Vedelikumahu vähenemine ^{a, c, †}
<i>Seedetrakti häired</i>		Diarröa, kõhupuhitus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Urineerimise suurenemine ^d vere kreatiniinisalduse suurenemine/ glomerulaarfiltratsiooni vähenemine [†]
<i>Uuringud</i>		Vere ketokehade sisalduse suurenemine, seerumis lipiidide sisalduse suurenemine ^e , hematokriti suurenemine ^f

* vt lõik 4.4

† Lisateabe saamiseks vaadake allpool olevaid jaotisi.

^a Kõrvaltoime rühm sisaldab, kuid mitte ainult, vulvovaginaalset seeninfektsiooni, vaginaalset infektsiooni, vulviiti, vulvovaginaalset kandidaasi, genitaalinfektsiooni, genitaalkandidaasi, seeninfektsiooni genitaalidel, vulvovaginiiti, urogenitaalset seeninfektsiooni.

^b Kõrvaltoime rühm sisaldab, kuid mitte ainult, balanopostiiti, seeninfektsiooni genitaalidel, kandidabalaniiti, epididümiiti.

^c Kõrvaltoime rühm sisaldab dehüdratsiooni, hüpovoleemiat, posturaalset peapööritust, ortostaatilist hüpotensiooni, hüpotensiooni, sünkoopit ja presünkoopit, kui neist on teatatud vedelikumahu vähenemise kontekstis.

^d Kõrvaltoime rühm sisaldab uriinihulga suurenemist, polüdüpsiat, pakilist urineerimistungi, noktuuriat, pollakisuuriat ja polüuuriat.

^e Sotaglifloosiini 200 mg ja 400 mg manustamisel oli keskmised muutused lähteväärtusest võrreldes platseeboga vastavalt HDL-kolesterooli osas 3,3% ja 4,2% versus 0,5%; LDL-kolesterooli osas 5,0% ja 6,1% versus 3,3%; triglütseriidide osas 5,7% ja 5,4% versus 2,7%.

^f Uuritavate hulk, kes vastasid hematokriti kriteeriumile $>50\%$, oli suurem sotaglifloosiini 200 mg ja 400 mg rühmades (6,7% ja 8,2%), võrreldes platseeborühmaga (2,7%).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Diabeetiline ketoatsidoos

Sotaglifloosiini platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes soovitati patsientidel jälgida ketokehade hulka uriinis või veres, kui kahtlustati diabeetilise ketoatsidoosi sümptomeid ja pöörduda arstile, kui nende endi mõõdetud ketokehade hulk oli > 0,6 mmol/l. 52 nädala koondandmetes oli diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus sotaglifloosiini manustamisel annusest sõltuvalt suurenenud (200 mg sotaglifloosiini manustamisel 2,9% ja 400 mg sotaglifloosiini manustamisel 3,8%) võrreldes platseeboga (0,2%). Süsteemsele saadavusele kohandatud esinemissagedus oli 200 mg sotaglifloosiini, 400 mg sotaglifloosiini ja platseebo korral vastavalt 3,12; 4,19 ja 0,21 uuritavat 100 patsient-aasta kohta. 35 juhust viieteistkümnel (43%) tekkis diabeetiline ketoatsidoos, kui vere glükoosisisaldus oli vahemikus 8...14 mmol/l. Laiemas kogumis, kuhu oli kaasa arvatud kõik 1. tüüpi diabeediga patsiendid 2. ja 3. faasi uuringutest (43%), oli süsteemsele saadavusele kohandatud esinemissagedus 200 mg sotaglifloosiini, 400 mg sotaglifloosiini ja platseebo korral vastavalt 3,07; 5,29 ja 0,76 uuritavat 100 patsient-aasta kohta (vt lõik 4.4).

Vedelikumahu vähenemine

Sotaglifloosiin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse vedelikumahu vähenemiseni ja vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete tekkeni. Vedelikumahu vähenemisega seotud kõrvaltoimetest (nt hüповoleemia, vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratatsioon, hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkkoop) teatati patsientidel, kes manustasid 200 mg sotaglifloosiini, 400 mg sotaglifloosiini ja platseebot vastavalt 2,7%; 1,1% ja 1,0%. Sotaglifloosiin võib suurendada hüpotensiooni ohtu patsientidel, kellel on vedelikumahu vähenemise risk (vt lõik 4.4).

Suguelundite seeninfektsioonid

Naissuguelundite infektsioonide (nt vulvovaginaalne seeninfektsioon, vaginaalne infektsioon, vulvovaginaalne kandidiaas ja vulviit) esinemissagedus suurenes 200 mg sotaglifloosiini ja 400 mg sotaglifloosiini rühmades (vastavalt 15% ja 17, %) võrreldes platseeboga (4,7%). Enamik juhtudest olid kerged või mõõdukad ja tõsistest haigusjuhtudest ei teatatud. Suguelundite seeninfektsioonide tõttu katkestati ravi 1,2%; 1,1% ja 0,8% patsientidest, keda raviti vastavalt 200 mg sotaglifloosiiniga, 400 mg sotaglifloosiiniga ja platseeboga.

Meessuguelundite infektsioonide (nt balanopostiit, genitaalsed seeninfektsioonid) esinemissagedus suurenes 200 mg sotaglifloosiini rühmas (3,0%) ja 400 mg sotaglifloosiini rühmas (6,3%) võrreldes platseeboga (1,1%). Kõik juhud olid kerged või mõõdukad ja tõsiseid haigusjuhte ei olnud. Suguelundite seeninfektsioonide tõttu katkestati ravi 0%; 0,4% ja 0,4% patsientidest, keda raviti vastavalt 200 mg sotaglifloosiiniga, 400 mg sotaglifloosiiniga ja platseeboga.

Kuseteede infektsioonid

Kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus oli sotaglifloosiini annuse 200 mg korral 7,1%, sotaglifloosiini annuse 400 mg korral 5,5% ja platseebo korral 6,1%. Kuseteede infektsioonide esinemissagedus naistel oli sotaglifloosiini annuse 200 mg korral 12%, sotaglifloosiini annuse 400 mg korral 7,0% ja platseebo korral 10,6%; kuseteede infektsioonide esinemissagedus meestel oli vastavalt 2,3%; 4,0% ja 1,8%. Kõik kuseteede infektsioonide juhud olid kerged või mõõdukad, välja arvatud üks raske haigusjuht (meessoost uuritav 400 mg sotaglifloosiini rühmas). Kaks juhtu (2 tsüstiidi juhtu) olid tõsised, mõlemad tekkisid meessoost uuritavatel 400 mg sotaglifloosiini rühmas.

Vere kreatiniinisalduse suurenemine/glomerulaarfiltratsiooni vähenemine ja neerudega seotud haigusjuhud

Sotaglifloosiini seostati keskmise eGFR vähenemisega 4. nädalal (200 mg sotaglifloosiini ja 400 mg sotaglifloosiini manustamisel vastavalt -4,0% ja -4,3%) võrreldes platseeboga (-1,3%), mis üldiselt mõõduisid ravi jätkudes. Seerumi kreatiniinisalduse keskmine tõus 4. nädalaks võrreldes lähteväärtusega oli 200 mg sotaglifloosiini, 400 mg sotaglifloosiini ja platseebo manustamisel vastavalt

4,0%, 4,3% ja 1,4%. 24. ja 52. nädalal oli kreatiniini muutus võrreldes lähteväärtusega 200 mg sotaglifloosiini ja 400 mg sotaglifloosiini rühmas võrdne või väiksem kui 0,02 mg/dl.

Neerudega seotud juhtude esinemissagedus oli madal ja kõigis rühmades sarnane (sotaglifloosiin 200 mg, sotaglifloosiin 400 mg ja platseebo vastavalt 1,5%, 1,5% ja 1,3%).

Tabel 3. Seerumi kreatiniinisalduse ja eGFR lähteväärtuse muutused kahe 52-nädalase uuringu koondandmete alusel.

		Platseebo (N=526)	Sotaglifloosiin 200mg (N=524)	Sotaglifloosiin 400 mg (N=525)
Lähteväärtuse keskmine	N	526	524	525
	Kreatiniin (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Lähteväärtuse muutus 4. nädalal	N	511	502	505
	Kreatiniin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Lähteväärtuse muutus 24. nädalal	N	481	479	477
	Kreatiniin (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Lähteväärtuse muutus 52. nädalal	N	374	392	380
	Kreatiniin (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele vabatahtlikele manustati korduvaid annuseid 800 mg üks kord ööpäevas ja neid annuseid taluti hästi.

Üleannustamise korral tuleb alustada asjakohase toetava raviga vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Sotaglifloosiini eemaldamist hemodialüüsi abil ei ole uuritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitorid, ATC-kood: A10BK06.

Toimemehhanism

Sotaglifloosiin on naatriumi-glükoosi kotransporter 1 (SGLT1) ja SGLT2 kahekordne inhibiitor. Glükoosi imendumise peamise transporteri SGLT1 inhibeerimine lokaalselt soolestikus aeglustab ja vähendab glükoosi imendumist soolestiku proksimaalsest osast, muutes postprandiaalse hüperglükeemia vähem järsuks ja hilisemaks. SGLT2 on peamine transporter, mis vastutab glomerulaarfiltraadist glükoosi vereringesse tagasiimendumise eest. Inhibeerides SGLT2'e vähendab sotaglifloosiin filtreeritud glükoosi renaalset reabsorptsiooni ja langetab neerude glükoosilävendit, suurendades seega glükoosi eritumist uriiniga.

Farmakodünaamilised toimed

Glükoosi eritumine uriiniga

12-nädalases annusevahemiku uuringus 1. tüüpi diabeediga patsientidel, kes manustasid 200 mg ja 400 mg sotaglifloosiini, suurenes glükoosi eritumine uriiniga 24 tunni vältel korrigeeritult platseebo suhtes lähteväärtusega võrreldes vastavalt 57,7 grammi ($p < 0,001$) ja 70,5 grammi ($p < 0,001$), mis on kooskõlas SGLT2 inhibeerimisega.

Postprandiaalse glükoosi vähenemine

12-nädalases annusevahemiku uuringus 1. tüüpi diabeediga patsientidel, kes manustasid 200 mg ja 400 mg sotaglifloosiini, vähenes 2 tunni postprandiaalne glükoosisisaldus pärast standardiseeritud segatoitu platseebo suhtes korrigeeritult lähteväärtusega võrreldes vastavalt 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) ja 2,73 mmol/l ($p = 0,006$), mis on kooskõlas SGLT1 inhibeerimisega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kolmes topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus hinnati sotaglifloosiini efektiivsust ja ohutust patsientidel, kelle 1. tüüpi diabeet ei olnud senise insuliinraviga adekvaatselt ohjutud. Uuringutes InTandem1 (1. uuring) ja InTandem2 (2. uuring) manustati sotaglifloosiini lisaks optimaalsele insuliini annusele ja uuringus InTandem3 (3. uuring) manustati sotaglifloosiini lisaks mis tahes kasutatavale insuliini annusele patsientidele, kes ei olnud saavutanud glükohemoglobiini (HbA1c) sihtväärtust.

1. uuring ja 2. uuring

Kahes topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus (1. uuring ja 2. uuring) hinnati üks kord ööpäevas manustatud 200 mg või 400 mg sotaglifloosiini efektiivsust ja ohutust optimeeritud insuliinravi taustal, võrreldes insuliini monoterapiaga 1. tüüpi diabeediga 1575 patsiendil, kes manustasid insuliini pumbaga või süstisid mitu korda ööpäevas. Kumbki uuring kestis 52 nädalat koos esmaste ja teiseste tulemusnäitajate hindamisega 24. nädalal. 6 nädalat enne juhuslikustamist kohandati (optimeeriti) insuliini annust järgmiste glükeemiliste eesmärkide saavutamiseks: tühja kõhu/preprandiaalne vere glükoosisisaldus iseseisval jälgimisel (*self-monitored blood glucose*) 4,4...7,2 mmol/l ja 2 tunni/maksimaalne postprandiaalne vere glükoosisisaldus iseseisval jälgimisel < 10 mmol/l.

Patsientidel jätkati optimeeritud ravi insuliiniga ja nad juhuslikustati manustama 200 mg sotaglifloosiini, 400 mg sotaglifloosiini või ainult insuliini. Patsiente juhendati esimese ravipäeva esimese söögikorra jaoks arvestatud (või tavalist) söögikorra süsivesikute boolusinsuliini annust vähendama 30% võrra. Insuliini annuse optimeerimine jätkus kogu uuringu jooksul.

1. uuringus osales kokku 793 patsienti. Patsientide keskmine vanus oli 46 aastat, 8,1% olid 65-aastased või vanemad. Diabeedi keskmine kestus oli 24,4 aastat, 60% patsientidest kasutas insuliinipumpa ja 40% süstis insuliini mitu korda ööpäevas. 48% uuritavatest olid naised ja 92% valgest rassist ning 84% juhuslikustatud patsientidest olid uuringus lõpuni. Keskmine hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) oli 87 ml/min/1,73m² ja 5,7% uuritavatest oli eGFR vahemikus 45...60 ml/min/1,73m². Keskmine kehamassi indeks oli 30 kg/m² ja 23% patsientidest oli süstoolne vererõhk ≥ 130 mmHg. HbA1c oli uuringu alguse sõelkontrollis ainult insuliini rühmas 8,21%; insuliini ja 200 mg sotaglifloosiini rühmas 8,26% ning insuliini ja 400 mg sotaglifloosiini rühmas 8,20%.

2. uuringus osales kokku 782 patsienti. Patsientide keskmine vanus oli 41 aastat, 4,2% oli vanuses 65 aastat või eakamad. Diabeedi keskmine kestus oli 18 aastat, 26% patsientidest kasutas insuliinipumpa ja 74% korduvaid igapäevaseid süste. 52% uuritavatest olid naised ja 96,2% valgest rassist ning 87% juhuslikustatud patsientidest olid uuringus lõpuni. Keskmine eGFR oli 92 ml/min/1,73m² ja 3,3% uuritavatest oli eGFR vahemikus 45...60 ml/min/1,73m². Keskmine kehamassi indeks oli 28 kg/m² ja 32% patsientidest oli süstoolne vererõhk ≥ 130 mmHg. HbA1c oli uuringu alguse sõelkontrollis ainult insuliini rühmas 8,42%; insuliini ja 200 mg sotaglifloosiini rühmas 8,35% ning insuliini ja 400 mg sotaglifloosiini rühmas 8,38%.

Ravi sotaglifloosiiniga annuses 200 mg või 400 mg langetas 24. nädalaks HbA1c statistiliselt olulisel määral (p -väärtus $< 0,001$) ainult insuliiniga võrreldes. Ravi tulemusel sotaglifloosiiniga vähenes ka kehakaal ja vereplasma glükoosisisaldus tühja kõhuga (*fasting plasma glucose*; FPG), võrreldes insuliini monoraviga (vt tabel 4).

Insuliini annuse ja diabeedi ravi rahulolu küsimustiku (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) ning diabeedi düstressi skriiningu skaala (*Diabetes Distress Screening Scale*) peamised tulemused on tabelis 4.

Tabel 4. Sotaglifloosiiniga uuringu 24. nädala tulemused 1. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle haigus ei olnud insuliiniga adekvaatselt ohjatud (1. uuring ja 2. uuring).

	1. uuring			2. uuring		
	Insuliin	Insuliin + sotaglifloosiin 200 mg	Insuliin + sotaglifloosiin 400 mg	Insuliin	Insuliin + sotaglifloosiin 200 mg	Insuliin + sotaglifloosiin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Lähteväärtus (pärast insuliini 6. nädalast optimeerimist), keskmine	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
24. nädalal, keskmine	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga, LS keskmine [95% CI]	N/A	-0,36 † [-0,45; -0,27]	-0,41 † [-0,50; -0,32]	N/A	-0,37† [-0,48; -0,25]	-0,35† [-0,47; -0,24]
HbA1c < 7,0% 24. nädalal, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123(46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Kehakaal (kg)						
Lähteväärtus, keskmine	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga, LS keskmine [95% CI]	N/A	-2,35 * [-2,85; -1,85]	-3,45 * [-3,95; -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53; -1,44]	-2,58 * [-3,12; -2,04]
Boolusinsuliini annus (ühikud/ööpäev)						
Lähteväärtus, keskmine	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine (%)	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga, kohandatud keskmine (%) [95%CI]	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]
Diabeedi ravi rahulolu küsimustik						
Lähteväärtus, keskmine	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Erinevus võrreldes platseeboga, LS keskmine [95% CI]	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]

	1. uuring			2. uuring		
	Insuliin	Insuliin + sotaglifloosiin 200 mg	Insuliin + sotaglifloosiin 400 mg	Insuliin	Insuliin + sotaglifloosiin 200 mg	Insuliin + sotaglifloosiin 400 mg
Diabeedi düstressi skriiningu skaala						
Lähtepunktid, keskmine	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Erinevus võrreldes platseeboga, LS keskmine [95% CI]	N/A	-0,7* [-0,9; -0,4]	-0,8* [-1,0; -0,5]	N/A	-0,3* [-0,6; -0,0]	-0,4* [-0,7; -0,2]
Basaalinsuliini annus (ühikud/ööpäev)						
Lähteväärtus, keskmine	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine (%)	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga, LS keskmine (%) [95% CI]	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 = kõik juhuslikustatud ja ravitud patsiendid LS = vähimruutude meetod (<i>least squares</i>) N/A = ei ole kohaldatav (<i>not applicable</i>) 95% CI = 95% usaldusvahemik Lähteväärtuse järgne LS keskmine, LS keskmise erinevused, 95% CI ja p-väärtused iga uuringu kohta saadi puuduolevate andmete arvestamisel. *p < 0,001 † p 0,12 ‡ p = 0,034						

HbA1c vähenemine ei erinenud alagrupiti, k.a vanus, sugu, rass, geograafiline piirkond, kehamassi indeksi lähteväärtus, vanus diagnoosimisel, HbA1c lähteväärtus, eGFR, haiguse kestus ja insuliini manustamise meetod.

1. ja 2. uuringu koondandme põhjal oli 24 nädalat uuringus osalenud patsientide määr ainult insuliini rühmas 89,5%, 200 mg sotaglifloosiini rühmas 91,4% ja 400 mg sotaglifloosiini rühmas 90,7%. 52 nädalat osalemise määr oli vastavalt 84,2%, 86,6% ja 85,3%.

Efektiivsus 52 nädala jooksul

Sotaglifloosiini 200 mg ja 400 mg rühmades vähenes HbA1c 24. nädala lõpuks -0,36% ja -0,38% ning 52. nädalaks vastavalt -0,23% ja -0,32%. Patsientide osakaal, kelle A1C oli 24. nädalaks < 7,0%, oli platseeborühmas 19,0%, 200 mg sotaglifloosiini rühmas 35,1% ja 400 mg sotaglifloosiini rühmas 40,4% ning 52. nädalal platseebo, sotaglifloosiini 200 mg ja 400 mg rühmades vastavalt 18,3%; 28,6% ja 31,6%.

52. nädalal püsisid kehakaalu vähenemine, keskmine boolusinsuliini annus ööpäevas ja FPG võrreldes insuliini monoraviga.

CGM (Continuous glucose monitoring) alamuuring: 2-tunni postprandiaalne glükoosisaldus (PPG) ja aeg vahemikus

1. ja 2. uuringust osales pimemeetodil jätkuvas vere glükoosisalduse jälgimise alamuuringus 2278 uuritavat (vt tabel 5).

Tabel 5. CGM alamuuringu tulemused 24. nädalal (koondandmed, 1. uuring ja 2. uuring)

Tunnus	Insuliin	Insuliin + sotaglifloosiin 200 mg	Insuliin + sotaglifloosiin 400 mg
N	93	89	96

Protsent ajast vahemikus 3,9...10,0 mmol/l			
Lähteväärtus (pärast insuliini 6. nädalast optimeerimist), LS keskmine	52,30	52,19	50,66
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine	-1,26	4,09	10,45
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga, LS keskmine % (p-väärtus)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
2-tunni postprandiaalne glükoosisaldus pärast standardiseeritud segasööki, mmol/l			
Lähteväärtus (pärast insuliini 6. nädalast optimeerimist), keskmine	12,76	11,75	11,64
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine	-0,44	-2,37	-2,71
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga, LS keskmine (p-väärtus)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
LS = vähimruutude meetod (<i>least squares</i>)			
N/A = ei ole kohaldatav (<i>not applicable</i>)			
* 5,35% enam aega vahemikus, vastab 1,3 tunnile			
† 11,71% enam aega vahemikus, vastab 2,8 tunnile			

Uuring 3

InTandem3 (3. uuring) oli 24-nädalane uuring, mis viidi läbi insuliini senise raviskeemi taustal 1. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel skriiniti HbA1c $\geq 7,0\%$ kuni $\leq 11,0\%$, et hinnata sotaglifloosiini annuse 400 mg üks kord ööpäevas efektiivust ja ohutust, võrreldes ainult insuliini manustamisega. Patsiente juhendati esimese ravipäeva esimese söögikorra jaoks arvestatud (või tavalist) söögikorra süsivesikute boolusinsuliini annust vähendama 30% võrra.

Patsientide keskmine vanus oli 43 aastat, 7,2% olid 65-aastased või vanemad. Diabeedi keskmine kestus oli 20 aastat, 39% patsientidest kasutasid insuliinipumpa ja 61% manustasid insuliini ilma pumbata. Uuritavatest 50% olid naised, 88% valgest rassist ja 87% juhuslikustatud patsientidest olid uuringus lõpuni. Keskmine eGFR oli 92 ml/min/1,73m² ja 5% uuritavatest oli eGFR vahemikus 45...60 ml/min/1,73m². Keskmine kehamassi indeks oli 28 kg/m² ja 29% patsientidest oli süstoolne vererõhk ≥ 130 mmHg.

24. nädalaks saavutas statistiliselt oluliselt rohkem patsiente, keda raviti 400 mg sotaglifloosiiniga enne päeva esimest söögikorda, esmase tulemusnäitaja (patsientide osakaal 24. nädalal, kelle HbA1c oli $< 7,0\%$, ning raske hüpoglükeemia episoodide ja diabeetilise ketoatsidoosi episoodide puudumine ajavahemikus juhuslikustamisest kuni 24. nädalani), võrreldes ainult insuliini manustamisega (28,6% versus 15,2%; p-väärtus $< 0,001$), ning HbA1c keskmise väärtuse oluliselt suurema languse (p-väärtus $< 0,001$).

Sotaglifloosiiniga ravi tulemusel vähenesid ka kehakaal ja boolusinsuliini annus, võrreldes insuliini monoraviga (vt tabel 6). Sotaglifloosiiniga ravi tulemusel vähenes lisaks kehakaalule ka süstoolne vererõhk (patsientidel, kelle süstoolse vererõhu lähteväärtus oli ≥ 130 mmHg), võrreldes insuliini monoraviga (vt tabel 6). Peamised insuliini annust puudutavad tulemused on toodud tabelis 6.

Tabel 6. 24. nädala efektiivsuse tulemused platseeboga kontrollitud uuringus, milles sotaglifloosin lisati insuliinravile patsientidel, kes ei olnud saavutanud HbA1c eesmärki.

Tunnus	Insuliin	Insuliin + sotaglifloosin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Lähteväärtus, LS keskmine	8,21	8,26
Muutus lähteväärtusest, keskmine	-0,33	-0,79
Erinevus võrreldes insuliini monoraviga, LS keskmine [95% CI]	N/A	- 0,46† [-0,54; -0,38]
HbA1c < 7,0% 24. nädalal, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Kehakaal (kg)		
Lähteväärtus, keskmine	81,55	82,40
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine	0,77	-2,21
Erinevus võrreldes insuliini monoraviga, LS keskmine [95% CI]	N/A	- 2,98† [-3,31; -2,66]
Boolusinsuliin		
Lähteväärtus, keskmine ühikutes	28,72	27,34
Muutus lähteväärtusest (%), LS keskmine	6,62	-5,71
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga (%), LS keskmine	N/A	-12,32†
Basaalinsuliin		
Lähteväärtus, keskmine ühikutes/ööpäev	29,63	29,54
Muutus lähteväärtusest (%), LS keskmine	6,76	-3,11
Erinevus võrreldes ainult insuliiniga (%), LS keskmine	N/A	-9,88†
Süstoolne vererõhk nendel, kelle lähteväärtuse süstoolne vererõhk oli ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Lähteväärtus, keskmine mmHg	139,9	140,5
Muutus lähteväärtusest, LS keskmine	-5,7	-9,2
Erinevus võrreldes insuliini monoraviga, kohandatud keskmine [95% CI]	N/A	-3,5‡ [-5,7; -1,3]
LS = vähimruutude meetod (<i>least squares</i>) N/A = ei ole kohaldatav (<i>not applicable</i>) 95%CI = 95% usaldusvahemik *süstoolset vererõhku hinnati 16. nädalal † p < 0,001 ‡ p = 0,002		

Hüpopglükeemia

Raske hüpopglükeemia esinemissagedus ja dokumenteeritud (üldise ja öise) hüpopglükeemia määr oli 52-nädalastes uuringutes sotaglifloosiniga madalam kui ainult insuliiniga, nagu on näidatud tabelis 7.

Tabel 7. Raske hüpopglükeemia esinemissagedus ja dokumenteeritud hüpopglükeemiliste juhtude (üldised ja öised) määr 52-nädalaste platseebokontrolliga kliiniliste uuringute koondandmetel

	Insuliin (N=526)	Insuliin + sotaglifloosin 200 mg (N = 524)	Insuliin + sotaglifloosin 400 mg (N = 525)
Raske hüpopglükeemia esinemissagedus (%)*	7,4	5,7	4,4

Raske hüpodükeemia riski vähenemine, võrreldes insuliini monoraviga (%)	-	24 ^a	41 ^b
Dokumenteeritud hüpodükeemia † määrad (juhud patsient-aasta kohta) lävendiga ≤ 3,1 mmol/l või ≤ 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
Dokumenteeritud hüpodükeemia riski vähenemine, võrreldes insuliini monoraviga lävendiga ≤ 3,1 mmol/l (%)		21 ^c	18 ^c
Õise ‡ dokumenteeritud hüpodükeemia † määrad (juhud patsient-aasta kohta) lävendiga ≤ 3,1 mmol/l või ≤ 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>* Määratletud juhuna, mis vastab hüpodükeemia, kus patsient vajab taastumiseks teise isiku abi, tekkis teadvuse kadu või krampihoo (sõltumata sellest, kas dokumenteeriti biokeemiliselt madal vere glükoosisisaldus). Kõik tekkinud tõsised hüpodükeemia juhud loeti seotuks.</p> <p>† Määratletud kui dokumenteeritud vere glükoosisisalduse iseseisev jälgimine (<i>self-monitored blood glucose</i>) või laboris määratud vere glükoosisisaldus väiksem või võrdne lävendiga 3,1 mmol/l või 3,9 mmol/l.</p> <p>‡ Määratletud juhuna, mis ilmnes ajavahemikus kell 00:00 kuni 05:59.</p> <p>^a p = 0,28 ^b p = 0,04 ^c p < 0,01</p>			

3. uuringus oli raske hüpodükeemia esinemissagedus 24. nädalal 400 mg sotaglifloosiini rühmas 3,0% ja platseeborühmas 2,4% ning hüpodükeemiajuhtude (vere glükoosisisaldus ≤ 3,1 mmol/l) määrad vähenes 400 mg sotaglifloosiiniga 22% (p < 0,001), võrreldes ainult insuliiniga.

Neerukahjustusega patsiendid

1. tüüpi diabeediga patsientide 3. faasi juhuslikustatud kliinilisse uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle eGFR oli < 45 ml/min/1,73m²; 79 patsiendil, kellel oli kokkupuude sotaglifloosiiniga, oli eGFR < 60 ml/min/1,73m² ja 841 patsiendil oli eGFR vahemikus ≥ 60 kuni ≤ 90 ml/min/1,73 m². Tähelestatud HbA1c vähenemine patsientidel, kellel eGFR oli vahemikus ≥ 60 kuni ≤ 90 ml/min/1,73 m² oli võrreldav patsientidega, kellel oli eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Patsientidel, kelle eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², täheldati HbA1c numbrilist vähenemist. Sotaglifloosiiniga ravi ja insuliini monoterapia võrdluses ei täheldatud ohutuses üldist erinevust uuritavatel, kelle eGFR oli vahemikus 45...60 ml/min/1,73 m².

Vereplasma glükoosisisaldus tühja kõhuga (FPG)

1. ja 2. uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis vähendas sotaglifloosiini lisamine insuliinile vähimruutude meetodil arvatud keskmist vereplasma glükoosisisaldust tühja kõhuga (FPG) lähteväärtusega võrreldes 24. nädalaks 200 mg sotaglifloosiini korral -0,56 mmol/l ja 400 mg sotaglifloosiini korral -0,87 mmol/l, võrreldes insuliini monoraviga (0,32 mmol/l).

3. uuringus vähenes FPG 24. nädalaks 400 mg sotaglifloosiiniga oluliselt rohkem kui ainult insuliiniga: 0,79 mmol/l (p < 0,001).

Vererõhk

1. ja 2. uuringu eelnevalt määratletud koondanalüüsis langetas sotaglifloosiini lisamine insuliinile 12. nädalaks süstoolset vererõhku (platseebo -0,6 mmHg, 200 mg sotaglifloosiin -2,6 mmHg ja 400 mg sotaglifloosiin -4,1 mmHg). Süstoolse vererõhu muutuse koondanalüüsis langes vererõhk 12. nädalaks rohkem patsientidel, kelle süstoolse vererõhu lähteväärtus oli ≥ 130 mmHg (platseebo -5,4 mmHg, 200 mg sotaglifloosiin -9,0 mmHg ja 400 mg sotaglifloosiin -10,7 mmHg).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on edasi lükanud kohustuse esitada Zynquista'ga läbi viidud uuringute tulemused 1. tüüpi diabeediga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Sotaglifloosiini farmakokineetikat on kirjeldatud tervetel uuritavatel ja diabeediga patsientidel. Kahe populatsiooni vahel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Imendumine

Pärast 400...2000 mg annuse ühekordset manustamist oli mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsioonini seerumis (T_{max}) 1,25...3 tundi. Pärast annuste (400 mg ja 800 mg) mitmekordset manustamist oli T_{max} vahemikus 2,5...4 tundi.

Pärast [^{14}C]-sotaglifloosiini ühekordset manustamist oli imendunud ravimi osa vähemalt 71%, tuginedes kindlakstehtud radioaktiivsuse annuse protsendile uriinis ja sotaglifloosiini metaboliitidele roojas.

Sotaglifloosiini kontsentratsioon vereplasmas, mõõdetuna kui C_{max} ja AUC_{0-inf} , suurenes vastavalt 2,5 korda ja 1,5 korda, kui sotaglifloosiini tablette manustati koos kõrge kalorsusega hommikusöögiga võrreldes tühja kõhuga.

Jaotumine

Nii sotaglifloosiin kui tema peamine metaboliit inimesel 3-O-glükuroniid (M19) seonduvad *in vitro* tugevalt inimese vereplasma valkudega (seondumata fraktsioon ligikaudu 2%), mis ei sõltunud sotaglifloosiini ja M19 kontsentratsioonist. Kliinilistes uuringutes sai tugev valkudega seondumine kinnitust ja seda ei mõjutanud kahjustunud neeru- või maksatalitlus.

Pärast [^{14}C]-sotaglifloosiini ühekordse annuse 400 mg suukaudset manustamist oli sotaglifloosiini näiv jaotusruumala väga kõrge, keskmiselt 9392 l.

Biotransformatsioon

Pärast [^{14}C]-sotaglifloosiini ühekordse annuse 400 mg manustamist tervetele uuritavatele metaboliseerus sotaglifloosiin ulatuslikult valdavalt M19'ks, mis moodustas 94% radioaktiivsusest vereplasmas.

Sotaglifloosiini metabolismi peamine rada inimestel on glükuronidatsioon uridiin 5'-difosfoglükuronotransferaaside UGT1A9 poolt ja palju vähemal määral UGT1A1 ning UGT2B7 poolt, nagu ka oksüdatsioon CYP3A4 poolt.

Sotaglifloosiini inkubeerimisel UGT1A9'ga oli peamiseks konjugaadiks M19. Sotaglifloosiini atsüülglükuroniide ei tuvastatud.

Sotaglifloosiin ei inhibeerinud *in vitro* uuringutes CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4 ega indutseerinud CYP1A2, 2B6 või 3A4.

Sotaglifloosiinil ja M19'l ei ole märkimisväärset potentsiaali OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3 inhibeerimiseks.

M19 on CYP3A4 indutseerija ja inhibiitor ning CYP2D6 inhibiitor.

Sotaglifloosiin näitas *in vitro* P-gp'le ja rinnavähi resistentsuse valgule (BCRP) inhibeerivat toimet.

M19 näitas *in vitro* inhibeerivat toimet OATP1B1/B3 ja MRP2 vastu.

Eritumine

Pärast [^{14}C]-sotaglifloosiini 400 mg ühekordse annuse manustamist eritus uriini ja roojaga vastavalt 57% ja 37% radioaktiivsusest. Need tulemused näitasid, et ravimiga seotud ainete peamine eritumistee oli renaalne.

Peamine uriinis kindlakstehtud metaboliit oli M19, mis moodustas 33% manustatud radioaktiivsest annusest. Väljaheitest eritunud kõrgeima radioaktiivsuse põhjustas muutumatu [¹⁴C]-sotaglifloosiin, moodustades keskmiselt 23% kogu manustatud radioaktiivsest annusest. Tervetel vabatahtlikel oli sotaglifloosiini keskmine näiv üldkliirens (CL/F) vahemikus 261...374 l/tunnis. Arvestuslik CL/F oli 239 l/tunnis populatsiooni farmakokineetikat kasutades, hinnatuna peamiselt 1. tüüpi diabeediga patsientidel. Keskmine terminaalne poolväärtusaeg (T_{1/2}) oli sotaglifloosiinil vahemikus 21...35 tundi ja M19 19...26 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Terapeutilise annuse vahemikus 200 mg kuni 400 mg üks kord ööpäevas oli sotaglifloosiini farmakokineetika annusega proportsionaalne.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Sotaglifloosiini süsteemset saadavust hinnati spetsiaalses uuringus kerge (kreatiniini kliirens vahemikus 60<90 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens vahemikus 30<60 ml/min) neerukahjustusega ja normaalse neerutalitlusega uuritavatel. Kerge neerukahjustusega uuritavatel oli sotaglifloosiini süsteemne saadavus pärast 400 mg ühekordset annust ligikaudu 1,7 korda suurem ja mõõduka neerukahjustusega isikutel kuni 2,7 korda suurem, võrreldes normaalse neerutalitlusega uuritavatega. Sotaglifloosiini näiv kliirens väheneb neerutalitluse vähenedes. Populatsiooni farmakokineetika mudel, mis integreeris kroonilise neerupuudulikkusega ja tervete uuritavate andmed, näitas, et kroonilise neerupuudulikkuse staadiumis II (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ja < 90 ml/min/1,73 m²) ja staadiumis IIIa (eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² ja < 60 ml/min/1,73 m²) on sotaglifloosiini süsteemne saadavus vastavalt 1,5 korda kõrgem võrreldes normaalse neerutalitlusega uuritavatega. Uuritavatel kroonilise neerupuudulikkuse staadiumis IIIb (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ja < 45 ml/min/1,73 m²) ja staadiumis IV (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² ja < 30 ml/min/1,73 m²) oli sotaglifloosiini süsteemne saadavus vastavalt 1,95 ja 2,25 korda kõrgem võrreldes normaalse neerutalitlusega uuritavatega.

Maksakahjustus

Uuringus kahjustunud maksatalitlusega patsientidega ei suurenenud sotaglifloosiini AUC kerge (Child Pugh klass A) maksakahjustusega patsientidel, kuid see suurenes ~ 3 korda mõõduka (Child Pugh klass B) ja ~ 6 korda raske (Child Pugh klass C) maksakahjustusega patsientidel. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei leitud, et vanusel oleks mis tahes kliiniliselt olulist mõju sotaglifloosiini süsteemsele saadavusele.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal leiti, et sotaglifloosiini süsteemne saadavus väheneb kehakaalu suurenemisel. Järelikult võib väikese kehakaaluga patsientidel süsteemne saadavus mõnevõrra suureneja ja suure kehakaaluga patsientidel süsteemne saadavus mõnevõrra väheneda. Süsteemse saadavuse erinevusi ei peetud siiski kliiniliselt oluliseks ja seetõttu ei ole vaja kehakaalu alusel annust kohandada.

Sugu ja etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei mõjuta sugu ja etniline kuuluvus kliiniliselt olulisel määral sotaglifloosiini farmakokineetikat.

Lapsed

Andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensuse uuringus rottidega täheldati isastel kilpnäärme follikulaarse kartsinoomi statistiliselt olulist sagenemist suurima hinnatud annusega 75 mg/kg/ööpäevas, mis on 14 korda suurem maksimaalsest soovitatud annusest inimesel. Kartsinogeensuse uuringus rottidel täheldatud kilpnäärme kartsinoomi esinemissageduse suurenemise võimalikke mehhanisme hindavas korduvannuse uuringus jõuti järeldusele, et sageduse suurenemine oli seoses sotaglifloosiiniga seotud kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse suurenemisega. Rottidel peeti TSH'd esmaseks kartsinogeeniks koos sekundaarse kartsinogeenina toimiva sotaglifloosiiniga. Neid muutusi ei peetud inimestele oluliseks, sest TSH ei ole inimestel kartsinogeenne.

Sotaglifloosiin ei olnud mutageenne ega klastrogeenne.

Fertiilsusuuringus rottidega ei mõjutanud sotaglifloosiin reproduktiivsust, viljakust ja embrüofetaalset eluvõimelisust.

Noortetoksilisuse uuringus rottidega täheldati neerude muutusi, kui sotaglifloosiini manustati neerude arengu perioodil, mis vastab inimese raseduse teise trimestri lõpuosale ja kolmandale trimestrile. Süsteemne saadavus oli ligikaudu 5 korda (isastel) ja 11 korda (emastel) suurem kliinilisest süsteemsest saadavusest maksimaalse inimestel soovitatud annuse manustamisel ja põhjustas pöörduva tuubulite laienemise neerudes.

Embrüofetaalse arengu uuringus rottide ja küülikutega manustati sotaglifloosiini suukaudselt rottidele annuses 350 mg/kg ja küülikutele 200 mg/kg. Katses rottidega täheldati embrüo letaalsust, mõju loote kasvamisele koos kardiovaskulaarsete ja skeleti kõrvalekalletega süsteemse saadavuse korral, mis oli 158 korda suurem inimese süsteemsest saadavusest annuse 400 mg/kg manustamisel. Kõrvaltoimeid embrüofetaalse arengule annuse 350 mg/kg manustamisel seostati toksilisusega emasele (kehakaalu vähenemine/kehakaalu juurdekasvu vähenemine ja toidutarbimise vähenemine 6...8. tiinusepäeval). Süsteemne saadavus rottidel, kellel ei täheldatud kõrvaltoimeid, oli 40 korda suurem maksimaalsest inimesel soovitatud annusest. Arengutoksilisust ei täheldatud küülikutel annuste korral kuni 200 mg/kg/ööpäevas, mis oli 9 korda suurem maksimaalsest inimesel soovitatud annusest.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus ei täheldatud tiinetel ja imetavatel rottidel ning järglastel sotaglifloosiiniga seotud kõrvaltoimeid.

Uuringus, mis hindas sotaglifloosiini võimalikku toimet noorte rottide arengule, ei täheldatud sotaglifloosiiniga seotud toksilisust pärast suukaudsete annuste manustamist, mis ületasid inimestel soovitatud maksimaalset annust (400 mg/ööpäev) isastel ja emastel vastavalt kuni ligikaudu 18 ja 31 korda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

mikrokristalliline tselluloos (E460i),
naatriumkroskarmelloos,
kolloidne veevaba ränidioksiid,
magneesiumstearaat,
talk.

Polümeerikate

polü(vinüülalkohol),
makrogool,
titaandioksiid (E171),
talk,

indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).

Trükivärv

šellak,
must raudoksiid (E172),
propüleenglükool.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldu.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/alumiinium läbipaistmatud blistrid.

Pakendi suurused on 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakk 200 õhukese polümeerikattega tabletiga (2 pakendit 100 õhukese polümeerikattega tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/19/1363/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/002 20 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/003 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/004 60 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/005 90 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/006 100 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/007 180 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) õhukese polümeerikattega tabletti (mitmikpakk)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26 Aprillil 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloahoidja peab enne ravimi Zynquista (sotaglifloosiin) turuletoomist täiendava ravimina insuliinile glükeemilise kontrolli parandamiseks 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel kehamassi indeksiga $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, kes ei ole saavutanud vajalikku glükeemilist kontrolli vaatamata optimaalsele ravile insuliiniga, igas liikmesriigis kooskõlastama sotaglifloosiini õppematerjalide sisu ja vormi, k.a teabe edastamise vahendid, levitamise viisid ja koostamisprogrammi mis tahes teised aspektid riikliku pädeva ametkonnaga.

Õppematerjalide eesmärk on anda juhiseid diabeetilise ketoatsidoosi riski ohjamiseks 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

Igas liikmesriigis, kus sotaglifloosiini turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik tervishoiuspetsialistid ja patsiendid või nende hooldajad, kes eeldatavasti ravimit määravad, väljastavad või kasutavad, omavad juurdepääsu järgnevatele materjalidele:

- juhend tervishoiutöötajatele, k.a arsti kontroll-leht;
- juhend patsientidele/hooldajatele;
- patsiendi hoiatuskaart.

Juhend tervishoiutöötajatele, k.a arsti kontroll-leht peab sisaldama järgmisi olulisi elemente.

- Sotaglifloosiin ei asenda insuliini (ja ei muuda insuliinitundlikkust).
- Diabeetilise ketoatsidoosi risk suureneb ravi ajal sotaglifloosiiniga.
- Ravi ajal sotaglifloosiiniga ei peegelda vere glükoosisisaldus insuliini vajadust adekvaatselt ja diabeetiline ketoatsidoos võib tekkida sotaglifloosiiniga ravitud patsientidel isegi siis, kui vere glükoosisisaldus on < 14 mmol/l (250 mg/dl). Seetõttu tuleb lisaks vere suhkrusisaldusele jälgida ketokehade sisaldust.
- Euglükeemilise diabeetilise ketoatsidoosiga patsiendid võivad vajada lisaks diabeetilise ketoatsidoosi standardravile glükoosi manustamist ja ravi sotaglifloosiiniga tuleb lõpetada, kui tekib diabeetiline ketoatsidoos.
- Juhised arstile, kuidas hinnata patsiendi sobivust sotaglifloosiini määramiseks, nt patsiendi valikukriteeriumid, k.a ravikoostöö ja lähteväärtuste jälgimine ravis insuliiniga, patsiendi beetahüdroksübutüraadi (BHB) sisaldus veres $< 0,6$ mmol/l või uriinis ketokehad positiivsed $< 1+$; kehamassi indeks ≥ 27 kg/m², diabeetilise ketoatsidoosi riskitegurite puudumine.
- Juhised arstile, kuidas hinnata seda, kas patsient on ettevalmistatud ning nõus ise ketokehade sisaldust määrama enne ravi ja selle ajal.
- Kokkuvõtte soovitustest patsiendile, eriti ketokehade mõõtmise osas ja haiguspäevade ajal toimetulekuks.
- Insuliinipumba kasutajatele: sotaglifloosiini määramine peab piirduma kogunud kasutajatega; tavaline tegutsemine juhul, kui insuliini manustamine pumbast katkeb pumba rikke tõttu.
- Ketokehade sisalduse lähteväärtuse määramisel 1...2 nädalat enne ravi alustamist nõustada patsienti ja hinnata tema ravikoostööd ketokehade sisalduse jälgimisel ning veenduda järgnevas.
 - Patsienti on õpetatud ja harjutatud ketokehade sisaldust mõõtma, mõõtmise tulemusi mõistma ja tegutsema neist lähtudes.
 - Patsient soovib ja on võimeline mõõtma ketokehade sisaldust vastavalt ettenähtule.
 - Patsienti on asjakohaselt teavitatud, kuidas toime tulla haiguspäevadel.
- Patsiendi ravi insuliiniga on optimaalne enne ravi alustamist sotaglifloosiiniga.
- Ravi sotaglifloosiiniga tuleb ajutiselt lõpetada enne kirurgilisi protseduure või ägeda haiguse tõttu hospitaliseerimisel.
- Kui sotaglifloosiini lisamine ravile põhjustab insuliinivajaduse märkimisväärset vähenemist, tuleb diabeetilise ketoatsidoosi riski vältimiseks kaaluda ravi lõpetamist sotaglifloosiiniga.

Juhend patsientidele/hooldajatele peab sisaldama järgmisi olulisi elemente.

- Sotaglifloosiin ei asenda insuliini.
- Diabeetiline ketoatsidoos võib tekkida sotaglifloosiiniga ravitud patsientidel isegi siis, kui vere glükoosisisaldus on < 14 mmol/l (250 mg/dl), st euglükeemilise diabeetilise ketoatsidoosi olemuse selgitus.
- Diabeetilise ketoatsidoosi tunnused ja sümptomid - ebaadekvaatselt käsitletud diabeetiline ketoatsidoos võib olla raske ja lõppeda surmaga.
- Kuidas mõõta ketokehade sisaldust, kuidas mõõtmise tulemusi tõlgendada ja mida teha hüperketoneemia ja diabeetilise ketoatsidoosi korral (võtta kohe ühendust tervishoiutöötajaga, kui BHB on $> 0,6$ mmol/l koos sümptomitega või $> 1,5$ mmol/l koos sümptomitega või ilma).
- Ravi ajal tohib insuliini annust vähendada ainult siis, kui on vaja ennetada hüpoglükeemiat ja seda tuleb teha ettevaatlikult, et vältida ketoosi ja diabeetilist ketoatsidoosi.
- Ei tohi alustada kalorite või süsivesikute hulga piiramisega ravi ajal sotaglifloosiiniga.

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmisi olulisi elemente.

- Patsiendi hoiatuskaart tuleb esitada igale tervishoiutöötajale, kellega konsulteeritakse.
 - Diabeetiline ketoatsidoos võib tekkida sotaglifloosiiniga ravitud patsientidel isegi siis, kui vere glükoosisisaldus on < 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Diabeetilise ketoatsidoosi tunnused ja sümptomid.
 - Euglükeemilise diabeetilise ketoatsidoosiga patsiendid peavad manustama glükoosi, insuliini ja vedelikke diabeetilise ketoatsidoosi korral, sotaglifloosiini manustamine tuleb lõpetada.
 - Sotaglifloosiini manustamine tuleb ajutiselt lõpetada enne kirurgilisi protseduure või ägeda haiguse tõttu hospitaliseerimisel.
 - Sotaglifloosiini määranud arsti kontaktandmed ja patsiendi nimi.
-
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: müügiloa hoidja peab teostama ja esitama kohordi vaatlusuuringu tulemused, kasutades olemasolevaid Euroopa riikide andmeallikaid, kus sotaglifloosiini turustatakse 1. tüüpi diabeediga patsientidele, et hinnata diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedust 1. tüüpi diabeediga sotaglifloosiiniga ravitud patsientidel ja Euroopas juurutatud riskivähendamise meetmete tõhusust.	31/12/2024

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE KARP koos sinises raamis tekstiga

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sotagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg sotagliflosiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
10 õhukese polümeerikattega tabletti.
20 õhukese polümeerikattega tabletti.
30 õhukese polümeerikattega tabletti.
60 õhukese polümeerikattega tabletti.
90 õhukese polümeerikattega tabletti.
100 õhukese polümeerikattega tabletti.
180 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zynquista

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLINE KARP mitmikpakk (koos sinises raamis tekstiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sotagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg sotagliflosiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakk: 200 (2 pakendit 100) õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1363/008 200 õhukese polümeerikattega tabletti (2 pakendit 100)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zynquista

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEMINE KARP ilma sinises raamis tekstita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
sotagliflozinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg sotagliflosiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

100 õhukese polümeerikattega tabletti.
Osa mitmikpakist, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1363/008 (200 mg - 2 pakendit 100 õhukese polümeerikattega tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Zynquista

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynquista 200 mg tabletid
sotagliflozinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Guidehouse Germany GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Patsiendi hoiatuskaart

Patsiendi hoiatuskaart

See kaart sisaldab olulist ohutusteavet diabeetilise ketoatsidoosi kohta.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest.

[Kohandatakse vastavalt riigile (k.a telefoninumber)]

Teave patsiendile

Palun kandke seda kaarti alati kaasas ja näidake seda igale tervishoiutöötajale, kellega konsulteerite, et nad oleks teadlikud teie praegusest ravist ZYNQUISTA'ga.

Palun lugege juhist patsiendile/hooldajale, et saada rohkem teavet selle kohta, mida arutasite oma arstiga Zynquista manustamise ja diabeetilise ketoatsidoosi kohta. Lugege Zynquista pakendi infolehte täieliku teabe ja kasutamisyhiste saamiseks.

Teave tervishoiutöötajale

See patsient manustab 1. tüüpi diabeedi raviks ZYNQUISTA't. See ravim on näidustatud täiendava ravimina insuliinile glükeemilise kontrolli parandamiseks 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel kehamassi indeksiga $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, kes ei ole saavutanud vajalikku glükeemilist kontrolli vaatamata optimaalsele ravile insuliiniga.

- ZYNQUISTA suurendab diabeetilise ketoatsidoosi riski. Diabeetiline ketoatsidoos võib tekkida sotaglifloosiniga ravitud patsientidel isegi siis, kui vere glükoosisisaldus on $< 14 \text{ mmol/l}$ (250 mg/dl). Diabeetilise ketoatsidoosi ebatüüpilisus võib põhjustada diagnoosimise ja ravi hilinemist.
- ZYNQUISTA't manustavatel patsientidel ei ole vere suhkrusisaldus usaldusväärne marker diabeetilise ketoatsidoosi kindlakstegemisel ja lisaks tuleb jälgida ketokehade sisaldust.
- Diabeetilise ketoatsidoosi tunnused ja sümptomid on:
 - iiveldus, oksendamine või kõhuvalu;
 - anoreksia;
 - ülemäärane janu;
 - ebatavaline väsimus või unisus;
 - hingamisraskused;
 - segasus.
- Lõpetage ravi Zynquista'ga kohe kui patsiendi beetahüdroksübutüraadi (BHB) sisaldus veres on $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (ketokehade sisaldus uriinis positiivne 1+) koos sümptomitega või kui BHB veres on $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (ketokehade sisaldus uriinis positiivne 2+) koos sümptomitega või ilma).
- Euglükeemilise diabeetilise ketoatsidoosiga patsiendid peavad manustama glükoosi, insuliini ja vedelikke diabeetilise ketoatsidoosi korral, sotaglifloosiini manustamine tuleb lõpetada.
- Sotaglifloosiini manustamine tuleb ajutiselt lõpetada enne kirurgilisi protseduure või ägeda haiguse tõttu hospitaliseerimisel.

Patsiendi nimi:

ZYNQUISTA esimese väljakirjutamise kuupäev:

Raviasutuse nimi:

Raviarsti nimi:

Raviarsti kontakttelefon:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid sotaglifloosin (*sotagliflozinum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud (vt lõik 4).

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zynquista ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zynquista kasutamist
3. Kuidas Zynquista't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zynquista't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zynquista ja milleks seda kasutatakse

Zynquista sisaldab toimeainena sotaglifloosiini, vere glükoosi (veresuhkru) sisaldust langetavat ravimit. Zynquista toimib, aeglustades ja vähendades glükoosi imendumist toidust ja suurendades glükoosi hulka, mis väljub organismist uriiniga. Need toimed üheskoos aitavad vähendada glükoosi suurenenud sisaldust veres, mis tekib suhkurtõvega patsientidel.

Zynquista't kasutatakse lisaks insuliinravile 1. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel, kellel kehamassi indeks on suurem kui 27 või sellega võrdne. Kehamassi indeks on teie kehakaalu suhe teie pikkusega. 1. tüüpi suhkurtõbi on haigus, mille korral teie keha immuunsüsteem hävitab insuliini tootvaid rakke pankreases ja keha toodab insuliini (hormoon, mis tavaliselt kontrollib teie vere suhkrusisaldust) vähe või üldse mitte.

On oluline, et te jätkate ka oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga kokku lepitud toitumise ja füüsilise aktiivsuse kava ning ravi insuliiniga.

2. Mida on vaja teada enne Zynquista kasutamist

Ärge kasutage Zynquista't:

- kui olete sotaglifloosiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Diabeetiline ketoatsidoos võib olla eluohtlik probleem, mis võib teil tekkida koos suhkurtõvega, sest uriinis või veres suureneb ketokehade hulk, mida saab määrata uuringutega. Kui teil tekivad sümptomid, võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Diabeetilise ketoatsidoosi tekke oht võib suureneda pikema paastumise, alkoholi ülemäärase tarbimise, dehüdratsiooni ehk veetustamise, insuliini annuse järsu vähendamise või suurema insuliinivajaduse korral suurema kirurgilise protseduuri või tõsise haigestumise või infektsiooni tõttu (vt ka lõik 4).

Lisaks sellele infolehele on ravimi pakendisse lisatud patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusala teavet, mida te vajate enne ravi Zynquista'ga ja selle ajal. Teie arst määrab spetsiaalse aja koolituseks, et arutada diabeetilise ketoatsidoosi riski; kuidas ära tunda diabeetilise ketoatsidoosi ohutegureid, selle tunnuseid ja sümptomeid; kuidas ja millal jälgida ketokehade sisaldust ja mida teha, kui ketokehade sisaldus on suurenenud.

Pidage enne Zynquista manustamist ja ravi ajal nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kui teil on järgnevad sümptomid, mis võivad olla tõsise seisundi, diabeetilise ketoatsidoosi, tunnuseks (**vt ka lõik 4**):
 - iiveldus, oksendamine või kõhuvalu;
 - liigne janu,
 - püsiv väsimus,
 - ketokehade sisalduse suurenemine uriinianalüüsis või beetaahüdrosübutüraadi (BHB) sisalduse suurenemine veres,
 - hingamisraskused, kiire hingamine, sügav hingamine;
 - puuviljalõhn hingamisel,
 - tähelepanuvõime vähenemine või segasusseisund,
 - kiire kaalulangus;
- kui teil on äge haigus või kirurgiline protseduur;
- kui teil ei ole ligipääsu ketokehade testimiseks vajalikele tarvikutele või viivitamatu arstiabi võimalust juhul, kui veres või uriinis on ketokehade sisaldus suurenenud;
- kui te kasutate insuliini väikeses annuses;
- kui te piirate kalorite või süsivesikute manustamist või olete ketogeensel dieedil;
- kui teil oli hiljuti või korduvalt olnud diabeetiline ketoatsidoos (näiteks 1 episood eelneva 3 kuu jooksul või enam kui 1 episood eelneva 6 kuu jooksul);
- kui teil on probleeme neerudega;
- kui teil on probleeme maksaga;
- kui teil on neerude või kuseteede põletik; teie arst võib paluda teil Zynquista manustamine lõpetada, kuni olete paranenud;
- kui teil on olnud kroonilisi või korduvaid suguelundite pärmseente infektsioone (soor);
- kui teil on veetustamise (dehüdratatsiooni) risk, näiteks võtate ravimeid, mis suurendavad uriinitootmist (diureetikumid) või vererõhku langetavaid ravimeid või olete vanuses üle 65 aasta; küsige, kuidas vältida veetustamist;
- kui teil areneb kombinatsioon sümptomitest, mis on seotud suguelundite või suguelundite ja päraku vahelise piirkonna vahel tekkiva valu, helluse, punetuse või tursega koos palaviku või üldise halva enesetundega. Need sümptomid võivad olla harvaesineva, kuid tõsise või isegi eluohtliku infektsiooni tunnuseks, mida nimetatakse lahkliha nekrotiseerivaks fastsiidiks ehk Fournier' gangreeniks, mis hävitab nahaaluse koe. Lahkliha nekrotiseerivat fastsiiti tuleb viivitamatult ravida.

Jalahooldus

Kõigil suhkurtõvega patsientidel on oluline kontrollida regulaarselt oma jalgu ja järgida oma arsti või meditsiiniõe soovitusi jalgade hoolduseks.

Glükoos uriinis

Tulenevalt Zynquista toimemehhanismist on selle ravimi kasutamise ajal teie uriinianalüüs suhkru suhtes positiivne.

Lapsed ja noorukid

Zynquista't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat, sest seda ei ole neil patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Dupixent

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eriti oluline on teavitada oma arsti, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- digoksiini või digitoksiini (südamehaiguste ravimid); kui te kasutate neid ravimeid koos Zynquista'ga, siis võib olla vajalik kontrollida digoksiini või digitoksiini sisaldust teie veres;
- fenütoiini või fenobarbitaali (epilepsia ravimid, mida kasutatakse krambihooegade kontrolliks);
- ritonaviiri (HIV infektsiooni ravim);
- rifampitsiini (antibiootikum tuberkuloos ja mõne teise infektsiooni raviks).

Sotagliflosiini manustatakse koos insuliiniga, mistõttu võib ravi ajal tekkida hüpoglükeemia. Teie arst võib vähendada insuliini annust.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Pidage nõu oma arstiga parima võimaliku veresuhkru kontrolli osas raseduse ajal. Zynquista't ei tohi kasutada raseduse viimase kuue kuu jooksul.

Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Ärge kasutage seda ravimit, kui te imetate.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zynquista ei mõjuta tõenäoliselt teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Zynquista't manustatakse koos insuliiniga, mis võib siiski põhjustada teie vere suhkrusisalduse liigset langust (hüpoglükeemia), mille tagajärjel tekivad sümptomid nagu vappumine, higistamine ja nägemise muutus ja see võib mõjutada teie võimet juhtida autot ja käsitseda masinaid. Ärge juhtige autot ega kasutage mis tahes tööriistu või masinaid, kui te tunnete suhkurtõve ravi ajal peapööritust.

3. Kuidas Zynquista't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui palju Zynquista't manustada

Zynquista soovitatav annus on 200 mg üks kord ööpäevas, manustatuna enne esimest söögikorda. Teie arst otsustab, kas suurendada annust kuni 400 mg üks kord ööpäevas.

Teie arst määrab teile õige annuse. Ärge muutke oma annust, välja arvatud juhul, kui arst on seda teile öelnud.

Selle ravimi kasutamine

- Zynquista tuleb sisse võtta suu kaudu üks kord ööpäevas.
- Tablett tuleb sisse võtta enne päeva esimest söögikorda.
- Järgige oma arsti juhiseid insuliini annuse osas Zynquista kasutamise ajal.

Teie arst määrab Zynquista teile koos insuliinraviga, et vähendada teie vere suhkrusisaldust. Järgige oma arsti juhiseid teis(t)e ravimi(te) kasutamisel, et saavutada teie tervisele parim tulemus.

Kui te kasutate Zynquista't rohkem kui ette nähtud

Kui olete manustanud Zynquista't rohkem kui oleksite pidanud, rääkige sellest kohe oma arstile või pöörduge haiglasse. Võtke ravimi pakend kaasa.

Kui te unustate Zynquista't kasutada

Kui olete unustanud annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teile meenub.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zynquista kasutamise

Ärge lõpetage Zynquista kasutamist esmalt arstiga nõu pidamata. Teie vere suhkrusisaldus võib suurened, kui lõpetate Zynquista kasutamise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või lähima haiglaga, kui teil on mis tahes järgnev kõrvaltoime:

- **diabeetiline ketoatsidoos, täheldatud sageli (võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st).**
Diabeetilise ketoatsidoosi tunnused ja sümptomid on (vt ka lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)
 - iiveldus, oksendamine või kõhuvalu;
 - liigne janu,
 - püsiv väsimus,
 - ketokehade suur hulk uriinianalüüsis või beetahüdroksübutüraadi taseme tõus veres,
 - hingamisraskused, kiire hingamine, sügav hingamine;
 - puuviljalõhn hingamisel,
 - tähelepanuvõime vähenemine või segasusseisund,
 - kiire kaalulangus.

Ravi ajal Zynquista'ga suureneb diabeetilise ketoatsidoosi risk ja see võib ilmned madala, normaalse või kõrge vere glükoosisisalduse korral. Kontrollige oma ketokehade sisaldust regulaarselt kahe esimese nädala jooksul pärast ravi alustamist Zynquista'ga. Kui teil on mõni neist sümptomitest või olete olukorras, mis võib teie diabeetilise ketoatsidoosi riski suurendada, peate kontrollima oma ketokehade sisaldust kas veres või uriinis. Kui te kasutate insuliinipumpa, jälgige on ketokehade sisaldust kolme kuni nelja tunni jooksul pärast pumba tarvikute vahetamist.

Võimaliku diabeetilise ketoatsidoosi korral võtke viivitamatult ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse. Arst võib otsustada ajutiselt lõpetada ravi Zynquista'ga.

Arutage oma arstiga, kuidas ohjata ketokehade hulga suurenemist, et ennetada diabeetilist ketoatsidoosi.

Spetsiaalse koolituse ajal, milleks teie arst võib aja määrata, rääkige sellest, kuidas ohjata ketokehade suurenenud sisaldust, et ennetada diabeetilist ketoatsidoosi (vt lõik 2).

Veenduge, et kannate alati kaasas patsiendi hoiatuskaarti, mille andis teile arst ja mis on ka ravimi pakendis. Näidake seda arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui vajate mis tahes ravi. Patsiendi hoiatuskaardi saate ka skaneerides QR-koodi või külastades veebisaiti:

Teised kõrvaltoimed

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- pärmseente infektsioon (soor) tupes (sümptomid võivad olla muuhulgas ärritus, sügelus, ebatavaline eritis või lõhn).

Sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 100-st):

- kõhulahtisus,
- ketokehade sisalduse suurenemine veres,
- pärmseente infektsioon (soor) peenisel (sümptomid võivad olla muuhulgas ärritus, sügelus, ebatavaline eritis või lõhn),
- tavalisest suurem uriinikogus või vajadus sagedamini urineerida;
- kuseteede infektsioon, mille sümptomid on: põletav valutunne urineerimisel, hägune uriin, valu vaagnapiirkonnas või selja keskosas (kui neerud on nakatunud);
- veetustamine (teie keha kaotab liiga palju vett, mille sümptomid on: suukuivus, peapööritus, segasus või nõrkus, eriti seistes; minestus);

- kõhupuhitus;
- vere laboratoorsete uuringute tulemustes nn halva kolesterooli (nimetatakse LDL'ks, mis on veres oleva rasva liik) sisalduse suurenemine;
- vere laboratoorsete uuringute tulemustes vere punaliblede sisalduse (nimetatakse hematokritiks) suurenemine;
- vere laboratoorsete uuringute tulemustes neerutalitlusega seotud kreatiniini sisalduse suurenemine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zynquista't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast lühendit EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pakend on kahjustatud või kahtlustate võltsingut.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zynquista sisaldab

- Toimeaine on sotaglifloosin.
- Üks tablett sisaldab 200 mg sotaglifloosini.
- Teised koostisosad on:
 - tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460i), naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk;
 - polümeerikate: polü(vinüülalkohol), makrogool, titaandioksiid (E171), talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132);
 - trükivärv: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool.

Kuidas Zynquista välja näeb ja pakendi sisu

Zynquista 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on ovaalsed, sinised, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „2456“ (tableti pikkus: 14,2 mm, tableti läbimõõt: 8,7 mm).

Zynquista on saadaval PVC/PCTFE/alumiinium läbipaistmatutes blistrites.

Pakendi suurused on 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakk 200 õhukese polümeerikattega tabletiga (2 pakendit 100 õhukese polümeerikattega tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.]

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksamaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.