

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynquista 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg sotagliflotsiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Soikea, sininen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on mustalla merkintä ”2456” (tabletin pituus: 14,2 mm, tabletin leveys: 8,7 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zynquista on tarkoitettu käytettäväksi insuliinihoidon lisänä parantamaan glukoositasapainoa tyypin 1 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joiden painoindeksi on $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ja jotka eivät ole saavuttaneet riittävää glukoositasapainoa optimaalisesta insuliinihoidosta huolimatta.

4.2 Annostus ja antotapa

Zynquista-hoito pitää aloittaa ja antaa tyypin 1 diabeteksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun sotagliflotsiiniannos on 200 mg kerran vuorokaudessa ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Jos riittävää glukoositasapainoa ei ole saavutettu vähintään kolmen kuukauden kuluttua, annos voidaan suurentaa 400 mg:aan sotagliflotsiinia kerran vuorokaudessa, jos potilas on sietänyt 200 mg:n annoksen.

Ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista 200 mg:n annoksella ja ennen annoksen suurentamista 400 mg:aan:

- Diabeettisen ketoasidoosin riskitekijät on arvioitava ja ketoainepitoisuudet on todettava normaaleiksi. Jos ketoainepitoisuus on suurentunut (veren beetahydroksibutyraattiarvo yli $0,6 \text{ mmol/l}$ tai ketoainepitoisuus virtsassa on positiivinen (+)), sotagliflotsiinihoitoa ei pidä aloittaa eikä sotagliflotsiiniannosta pidä suurentaa 400 mg:aan ennen kuin ketoainepitoisuus on normaali (ks. kohta 4.4).
- Suositellaan, että potilaat mittaavat veren tai virtsan lähtötilanteen ketoainepitoisuuden useaan kertaan yhden tai kahden viikon aikana ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista, ja heidän pitää oppia tunnistamaan, miten käyttäytyminen ja olosuhteet vaikuttavat ketoainepitoisuuteen.
- Potilaiden on pystyttävä suoriutumaan itsenäisesti sairauden hoitoon liittyvistä päivittäisistä toimista, kuten glukoosi- ja ketoainepitoisuuksien mittaamisesta.

- Potilaille pitää kertoa erityisesti sitä varten järjestetyssä neuvontatilaisuudessa diabeettisen ketoasidoosin riskistä, diabeettisen ketoasidoosin riskitekijöiden, oireiden ja merkkien tunnistamisesta, miten ja milloin ketoainearvoja pitää seurata sekä miten pitää toimia, jos ketoainepitoisuus on kohonnut (ks. kohta 4.4).
- Jos potilaalla on nestehukkaa, sen korjaamista suositellaan ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Sotagliflotsiinia saa antaa vain insuliinin lisänä. Hypoglykemian välttämiseksi ensimmäisen sotagliflotsiiniannoksen yhteydessä tulee harkita ensimmäisen ateriainsuliiniannoksen pienentämistä 20 %.

Seuraavat ateriainsuliiniannokset säädetään potilaskohtaisesti veren glukoosipitoisuustulosten perusteella. Perusinsuliiniannoksen pienentämistä ei suositella sotagliflotsiinihoitoa aloitettaessa. Perusinsuliiniannosta säädetään jatkossa veren glukoosipitoisuustulosten perusteella. Kun insuliiniannoksen pienentäminen on tarpeen, tämä tulee tehdä varovasti ketoosin ja diabeettisen ketoasidoosin välttämiseksi.

Ketoainepitoisuuden seuranta hoidon aikana:

Aloitettaessa sotagliflotsiinihoito ketoainepitoisuus on tutkittava säännöllisesti 1-2 viikon ajan. Hoidon aloittamisen jälkeen ketoainepitoisuuden mittaustiheys (joko verestä tai virtsasta) on yksilöllistä potilaan elintapojen ja/tai riskitekijöiden mukaan (ks. kohta 4.4).

Potilaalle on kerrottava, miten toimia, jos ketoainepitoisuus kohoaa. Suositellut toimenpiteet on lueteltu taulukossa 1. Ketoainepitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta.

Taulukko 1: Toimenpiteet, joihin ryhdytään, kun ketoainepitoisuus on kohonnut

Kliininen tila	Ketoaineen (beetahydroksi-butyyraatin) pitoisuus veressä	Ketoainepitoisuus virtsassa	Toimenpiteet
Ketonemia tai ketonuria	0,6–1,5 mmol/l	Hyvin pieni tai pieni +	<p>Potilas saattaa joutua ottamaan lisäannoksen pikavaikutteista insuliinia ja juomaan vettä. Lisäannos hiilihydraatteja pitää ottaa, jos glukoosipitoisuus on normaali tai pieni.</p> <p>Ketoainepitoisuus mitataan uudelleen kahden tunnin kuluttua. Glukoosiarvot on tarkistettava säännöllisesti hyperglykemian ja hypoglykemian välttämiseksi.</p> <p>Potilaan on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon ja lopetettava sotagliflotsiinin käyttö, jos pitoisuudet eivät muutu ja potilaalla on oireita.</p>

Uhkaava diabeettinen ketoasidoosi	> 1,5–3,0 mmol/l	Kohtalainen ++	<p>Potilaan on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon ja lopetettava sotagliflotsiinin käyttö.</p> <p>Potilas saattaa joutua ottamaan lisäannoksen pikavaikutteista insuliinia ja juomaan vettä. Lisäannos hiilihydraatteja pitää ottaa, jos glukoosipitoisuus on normaali tai pieni.</p> <p>Ketoainepitoisuus mitataan uudelleen kahden tunnin kuluttua. Glukoosiarvot on tarkistettava säännöllisesti hyperglykemian ja hypoglykemian välttämiseksi.</p>
Todennäköinen diabeettinen ketoasidoosi	> 3,0 mmol/l	Suuri tai erittäin suuri +++ / ++++	<p>Potilaan on viipymättä hakeuduttava ensiapuun ja lopetettava sotagliflotsiinin käyttö.</p> <p>Potilas saattaa joutua ottamaan lisäannoksen pikavaikutteista insuliinia ja juomaan vettä. Lisäannos hiilihydraatteja pitää ottaa, jos glukoosipitoisuus on normaali tai pieni.</p>

Unohtunut annos

Jos annos jää ottamatta, se on otettava heti, kun potilas muistaa unohtuneen annoksen. Samana päivänä ei pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttamista iän perusteella ei suositella.

65-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla on otettava huomioon munuaisten toiminta ja nestehukan suurentunut riski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Koska kokemusta 75-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden hoidosta on vähän, sotagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toiminnan arviointia suositellaan ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (ks. kohta 4.4.).

Sotagliflotsiinihoidon aloittamista ei suositella, jos eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m², ja sotagliflotsiinin käyttö on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 45 ml/min/1,73 m² (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Sotagliflotsiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, tai dialyysihoitoa saaville potilaille, koska sotagliflotsiinia ei ole tutkittu tällaisilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Sotagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Sotagliflotsiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Sotagliflotsiini otetaan kerran vuorokaudessa ennen päivän ensimmäistä ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Diabeettinen ketoasidoosi

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä on käytettävä varoen potilaille, joilla on suurentunut diabeettisen ketoasidoosin riski. Sotagliflotsiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (kahdessa 52 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa) diabeettisen ketoasidoosin ilmaantuvuus oli suurempi sotagliflotsiiniryhmässä kuin lumeryhmässä (ks. kohta 4.8).

Ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista

Ennen hoidon aloittamista on arvioitava potilaan diabeettisen ketoasidoosin riski.

Sotagliflotsiinihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan diabeettisen ketoasidoosin riski on suurentunut, kuten seuraavissa tilanteissa:

- potilaan insuliinin tarve on pieni
- potilaan insuliiniannos ei ole optimaalinen tai potilaalla on äskettäin ollut ongelmia, jotka liittyvät huonoon hoitomyöntyvyyteen tai toistuviin annostusvirheisiin, tai potilas ei todennäköisesti pysty ylläpitämään riittävää insuliinin annostusta
- potilaalla on ollut äskettäin tai toistuvasti diabeettinen ketoasidoosi (esimerkiksi yksi jakso edeltävien 3 kuukauden aikana tai enemmän kuin yksi jakso edeltävien 6 kuukauden aikana)
- potilaan insuliinin tarve on suurentunut akuutin sairauden tai leikkauksen vuoksi
- potilaan ketoainearvo on kohonnut (beetahydroksibutyraattiarvo yli 0,6 mmol/l tai ketoainepitoisuus virtsassa positiivinen (+)). Jos ketoainepitoisuus on kohonnut (beetahydroksibutyraattiarvo yli 0,6 mmol/l), sotagliflotsiinihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin ketoainepitoisuus on normaali (ks. kohta 4.2).
- potilas ei pysty seuraamaan tai ei halua seurata ketoainepitoisuuksia
- potilas haluaa välttämättä noudattaa energiansaantirajoituksia, hiilihydraattien saantia koskevia rajoituksia tai ketogeenista ruokavaliota, tai potilas käyttää jatkuvasti liian pientä insuliiniannosta (esimerkiksi ylläpitääkseen lipolyyttistä tilaa)
- potilas käyttää runsaasti alkoholia tai potilas käyttää huumeita.

Insuliini-infuusiopumppua käyttävällä potilaalla on suurentunut diabeettisen ketoasidoosin riski, ja hänen täytyy olla perehtynyt pumpun käyttöön ja hallita tavallisimmat ongelmanratkaisukeinot tilanteissa, joissa insuliinin vapautuminen pumpusta keskeytyy (esim. pumpun asennuskohtaan, tukkeutuneeseen letkustoon tai tyhjentyneeseen säiliöön liittyvän syyn vuoksi) sekä osata pumpun toimintahäiriön sattuessa antaa lisäpistoksia insuliinia kynällä tai ruiskulla. Potilaiden on harkittava ketoainepitoisuuksien seuraamista 3–4 tunnin aikana pumpun materiaalien vaihtamisen jälkeen. Pumppua käyttävien potilaiden on veren glukoosipitoisuuksista riippumatta myös tarkistettava ketoainepitoisuus aina, kun epäillänsä insuliinin vapautumisen keskeytymistä. Insuliinipistokset on annettava 2 tunnin kuluessa siitä, kun selittämätön korkea veren glukoosipitoisuus on mitattu, ja sotagliflotsiinihoito on keskeytettävä. Jos ketoainepitoisuus on suurentunut, on noudatettava edellä taulukossa 1 annettuja ohjeita (ks. kohta 4.2).

Sotagliflotsiinia saa antaa vain potilaille

- joilla on käytettävissään ketoainepitoisuuden mittaukseen tarvittavat välineet ja jotka pääsevät välittömästi lääkärin vastaanotolle, jos veren tai virtsan ketoainepitoisuus on kohonnut
- jotka pystyvät seuraamaan ketoainepitoisuutta ja joille on neuvottu sopivimmat mittausajankohdat.

Kun potilaalle määrätään sotagliflotsiinia ensimmäistä kertaa, potilaalle on esiteltävä erityisesti sitä varten järjestetyssä neuvontatilaisuudessa potilaalle/hoitajalle tarkoitettu opas ja potilaskortti, jotka ovat saatavilla myös QR-koodilla tai verkkosivustolta. Potilaskortti on myös valmisteen pakkauksessa.

Potilaalle pitää kertoa

- miten hän voi tunnistaa riskitekijät, jotka voivat altistaa ketoosille ja diabeettiselle ketoasidoosille (mukaan lukien äskettäinen tai toistuvasti ilmennyt diabeettinen ketoasidoosi, insuliiniannosten väliin jääminen tai pienentäminen, vähentynyt energiansaanti vai vaikea-asteinen kuivuminen, raskas liikunta, muu samanaikainen sairaus, leikkaus, alkoholin väärinkäyttö ja insuliini-infusiopumppua käyttävillä potilailla insuliini-infusion keskeytyminen)
- miten hän voi tunnistaa diabeettisen ketoasidoosin merkit ja oireet ja korostettava, että diabeettinen ketoasidoosi voi ilmetä silloinkin, kun veren glukoosipitoisuus on alle 14 mmol/l (250 mg/dl)
- milloin hänen on lopetettava sotagliflotsiinihoito (ks. kohta 4.2)
- miten hänen pitää toimia, jos epäillään ketoosia tai diabeettista ketoasidoosia.

Suosittelaaan, että potilaat mittaavat veren tai virtsan lähtötilanteen ketoainepitoisuuden useaan kertaan 1-2 viikon aikana ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista, ja heidän pitää oppia tunnistamaan, millainen käyttäytyminen tai millaiset olosuhteet liittyvät suurentuneisiin ketoainearvoihin ja miten niihin voidaan vaikuttaa.

Diabeettisen ketoasidoosin riskin hallinta

Diabeettisen ketoasidoosin riski täytyy ottaa huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, epänormaalin voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Sotagliflotsiiniin käytön yhteydessä ilmenevät haittavaikutukset voivat muistuttaa diabeettisen ketoasidoosin oireita. Jos tällaisia oireita ilmenee, potilas on tutkittava ketoasidoosin varalta välittömästi mittaamalla veren tai virtsan ketoainepitoisuus veren glukoosipitoisuudesta riippumatta. Sotagliflotsiinin käytön aikana ilmenevät diabeettisen ketoasidoosin jaksot voivat olla epätyypillisiä siten, että potilaiden veren glukoosipitoisuus on odotettua pienempi. Tämä diabeettisen ketoasidoosin epätyypillinen oirekuva (eli normaali tai hieman suurentunut veren glukoosipitoisuus) voi viivästyttää diagnoosia ja hoitoa.

Sotagliflotsiinihoidon aikana

- potilaan insuliiniannoksen pitää pysyä optimaalisena
- jos insuliiniannosta on tarpeen pienentää hypoglykemian ehkäisemiseksi, se tehdään varovasti ketoosin ja diabeettisen ketoasidoosin välttämiseksi (ks. kohta 4.2)
- on harkittava sotagliflotsiinihoidon lopettamista, jos hoidon aikana ei pystytä saavuttamaan riittävää insulinsaatiota.

Sotagliflotsiinihoito on lopetettava potilailta, jotka ovat sairaalahoidossa suuren kirurgisen toimenpiteen tai äkillisen vakavan sairauden vuoksi.

Ketoainepitoisuuden seuranta hoidon aikana

Sotagliflotsiinihoidon aloittamisen jälkeen ketoainepitoisuudet on tutkittava säännöllisesti 1-2 viikon ajan, ja sen jälkeen ketoainepitoisuuden mittaustiheys määritellään yksilöllisesti potilaan elintapojen ja/tai riskitekijöiden mukaan. On suositeltavaa mitata ketoainepitoisuus kaikilta potilailta tavanomaisissa rutiineissa tapahtuvien muutosten yhteydessä. Tällaisia muutoksia voivat olla muun muassa hiilihydraattien saannin väheneminen, muu samanaikainen sairaus, insuliinin kokonaisvuorokausiannoksen pieneminen sekä fyysinen aktiivisuus ja stressi. Ketoainearvot on hyvä mitata toistuvasti, kun potilaalla ilmenee mitä tahansa diabeettiseen ketoasidoosiin tai euglykeemiseen

diabeettiseen ketoasidoosiin sopivia merkkejä tai oireita. Ketoainepitoisuus kannattaa mitata verestä eikä virtsasta.

Potilaalle on kerrottava, miten toimia, jos ketoainepitoisuus kohoaa. Suositellut toimenpiteet on lueteltu taulukossa 1 (ks. kohta 4.2).

Diabeettisen ketoasidoosin hoito

Jos potilaalla epäillään diabeettista ketoasidoosia tai todetaan diabeettinen ketoasidoosi, sotagliflotsiinihoito on lopetettava välittömästi.

Sotagliflotsiinin käytön yhteydessä ilmenevään diabeettiseen ketoasidoosiin voi liittyä pieni, keskiuuri tai suuri veren glukoosipitoisuus. Diabeettinen ketoasidoosi on hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti. Nesteytyksen ja pikavaikutteisen insuliinin lisäännoksen lisäksi glukoosipitoisuuksien perusteella saatetaan tarvita hiilihydraattilisää (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

Sotagliflotsiinihoitoa ei suositella aloittamaan uudelleen, ellei ketoasidoosille ole löytynyt syytä, joka on korjautunut (esim. pumpun toimintahäiriö, äkillinen samanaikainen sairaus tai liiallinen insuliiniannoksen pienentäminen).

Munuaisten vajaatoiminta

Sotagliflotsiinihoidon aloittamisen jälkeen voi ilmetä poikkeavuuksia munuaisten toiminnassa (suurentunut seerumin kreatiniiniarvo ja pienentynyt eGFR) (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla on hypovolemia, saattavat olla alttiimpia näille muutoksille.

Sotagliflotsiinin käyttöä ei pidä aloittaa potilaille, joiden eGFR on alle 60 ml/min, ja käyttö on lopetettava, jos eGFR on jatkuvasti alle 45 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Sotagliflotsiinia ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD), tai dialyysihoitoa saaville potilaille, koska valmistetta ei ole tutkittu tällaisilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten toiminnan seuranta suositellaan seuraavasti:

- Ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin, vähintään kerran vuodessa (ks. kohta 4.2).
- Ennen sellaisten lääkkeiden samanaikaisen annon aloittamista, jotka saattavat heikentää munuaisten toimintaa, ja säännöllisesti sen jälkeen.
- Tiheämpää munuaisten toiminnan seuranta, vähintään 2–4 kertaa vuodessa, suositellaan potilaille, joilla eGFR on alle 60 ml/min/1,73 m².

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa on vähän kokemusta käytöstä potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Sotagliflotsiinin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, koska sotagliflotsiinialtistus suurenee tällaisilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypotensio / vähentynyt nestetilavuus

Natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjien vaikutustavan vuoksi sotagliflotsiini lisää glukoosin eritystä virtsaan ja aiheuttaa osmoottisen diureesin, mikä saattaa pienentää suonensisäistä nestetilavuutta ja laskea verenpainetta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Sotagliflotsiini saattaa aiheuttaa suonensisäisen nestetilavuuden pienenemistä (ks. kohta 4.8). Sotagliflotsiinihoidon aloittamisen jälkeen saattaa ilmetä oireista hypotensiota etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, iäkkäillä potilailla, potilailla, joilla on matala systolinen verenpaine, ja diureetteja käyttävillä potilailla. Ennen sotagliflotsiinihoidon aloittamista on arvioitava

nestetilavuuden pieneneminen ja nestetasapaino on tarvittaessa korjattava. Potilaita on tarkkailtava hypotensioon viittaavien oireiden ja merkkien varalta hoidon aloittamisen jälkeen.

Jos sotagliflotsiinia saavalla potilaalla on sairaus, joka saattaa aiheuttaa nesteiden menetystä (esim. maha-suolikanavan sairaus), suositellaan nestetasapainon ja elektrolyyttien huolellista seurantaa (esim. lääkärintarkastus, verenpaineen mittaukset, laboratoriotutkimukset, mukaan lukien hematokriitti). Sotagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava, kunnes nestehukka on korjattu.

Sukupuolielinten sieni-infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu sotagliflotsiinin suurentaneen sukupuolielinten sieni-infektioiden riskiä, mikä sopii SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismiin, johon liittyy lisääntynyt glukosin erityys virtsaan (ks. kohta 4.8).

Sukupuolielinten sieni-infektioita kehittyy todennäköisemmin potilaille, joilla on aiemmin ollut kroonisia tai toistuvia sukupuolielinten sieni-infektioita. Potilaita on seurattava ja hoidettava tarpeen mukaan.

Virtsatieinfektiot

Sotagliflotsiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä on harkittava hoidettaessa pyelonefriittiä ja urosepsistä.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla saattaa olla suurentunut nestehukan riski (ks. kohta 4.2).

Alaraajojen amputaatiot

Käynnissä olevissa toisella SGLT2:n estäjällä tehdyissä kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa on havaittu alaraaja-amputaatioiden (pääasiassa varvasamputaatioiden) määrän lisääntymistä. Ei tiedetä, onko kyseessä luokkavaikutus. Kuten kaikkien diabetespotilaiden kohdalla, on tärkeää antaa potilaalle ohjeita rutiininomaisesta ennaltaehkäisevästä jalkojenhoidosta.

Välilihan nekrotisoiva faskiitti (Fournier'n gangreena)

Muita SGLT2:n estäjiä käyttävillä nais- ja miespotilailla on valmistaiden markkinoille tulon jälkeen ilmoitettu välilihan nekrotisoivan faskiitin (Fournier'n gangreenan) tapauksia. Tämä on harvinainen, mutta vakava ja mahdollisesti hengenvaarallinen tapahtuma, joka vaatii kiireellisiä kirurgisia toimenpiteitä ja antibiootihoidon.

Potilasta on kehotettava hakeutumaan hoitoon, jos hänellä ilmenee samanaikaisesti oireita, joita ovat sukupuolielinten tai välilihan alueen kipu, arkuus, punoitus tai turvotus ja joihin liittyy kuumetta tai pahoinvointia. Nekrotisoivaa faskiittia saattaa edeltää joko urogenitaali-infektio tai perineaalinen absessi. Jos epäillään Fournier'n gangreenia, sotagliflotsiinihoito on keskeytettävä ja hoito (antibiootit ja puhdistusleikkaus mukaan lukien) on aloitettava viipymättä.

Virtsan laboratoriotutkimukset

Sotagliflotsiinin toimintamekanismin vuoksi potilaiden virtsan glukosimääritys on positiivinen.

Häiriöt laboratoriotutkimuksissa

Interferenssi 1,5-anhydroglusitolimäärityksessä (1,5-AG)

Glukoositasapainon seuranta 1,5-AG-määrityksellä ei suositella, koska SGLT2:ta estäviä lääkevalmisteita käyttäviltä potilailta 1,5-AG-määrityksellä mitatut arvot eivät luotettavasti kuvaa glukositasapainoa. Glukoositasapainon seurannassa on käytettävä vaihtoehtoisia menetelmiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset sotagliflotsiiniin

Kun sotagliflotsiinin 400 mg:n kerta-annoksen kanssa annettiin toistuvia annoksia rifampisiinia, joka on useiden metaboliaan osallistuvien UGT- ja CYP-entsyymien induktori, sotagliflotsiinin AUC_{0-inf} -arvo pieneni 60 % ja C_{max} -arvo 40 %. Tämä sotagliflotsiini-altistuksen pieneneminen saattaa heikentää tehoa. Jos sotagliflotsiinin kanssa täytyy antaa samanaikaisesti entsyymi-induktoria (kuten rifampisiinia, fenytoiinia, fenobarbitaalia tai ritonaviiria), on harkittava glukoosipitoisuuden säännöllistä seuranta.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset osoittivat, että metformiinilla, metoprololilla, midatsolaamilla, rosuvastatiinilla ja ehkäisytableteilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta sotagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Sotagliflotsiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Kun digoksiinia annetaan samanaikaisesti 400 mg:n sotagliflotsiiniannoksen kanssa, digoksiinin AUC_{0-inf} -arvo suurenee 27 % ja C_{max} -arvo 52 %, mikä johtuu siitä, että sotagliflotsiini estää P-gp:n toimintaa. Sotagliflotsiinia ja digoksiinia samanaikaisesti käyttäviä potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Kun rosuvastatiinia ja sotagliflotsiinia annettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin kokonaisaltistus suureni noin 1,2-kertaiseksi ja C_{max} noin 1,4-kertaiseksi, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Altistuksen vähäisen suurenemisen mekanismia ei kuitenkaan tunneta täysin, sillä sotagliflotsiini ja M19 (sotagliflotsiini-3-O-glukuronidi) määritellään BCRP:n estäjiksi *in vitro*, ja M19 lisäksi OATP1B3:n ja OAT3:n estäjäksi. Rosuvastatiini on tunnettu OATP:n, BCRP:n ja OAT3:n substraatti. Sotagliflotsiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden herkkien OAT3:n, OATP:n ja/tai BCRP:n substraattien (kuten feksofenadiinin, paklitakselin, bosentaanin, metotreksaatin, furosemidin tai bentsyyliipenisilliinin) kanssa ei voida sulkea pois. Tällaiset yhteisvaikutukset saattaisivat suurentaa altistusta enemmän kuin rosuvastatiinin kohdalla on havaittu. Näitä substraatteja käytettäessä on arvioitava, onko turvallisuusseurannan tehostaminen tarpeen.

In vitro -tietojen perusteella ei voida sulkea pois CYP2C9:n, CYP2B6:n ja CYP1A2:n induktiota. Näiden entsyymien substraatteja on seurattava tehon heikkenemisen varalta.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt yhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että sotagliflotsiininilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta metformiinin, metoprololin, midatsolaamin ja ehkäisytablettien farmakokinetiikkaan.

Insuliini

Insuliini saattaa lisätä hypoglykemian riskiä. Insuliiniannosta voidaan joutua pienentämään hypoglykemiariskin pienentämiseksi, kun insuliinia käytetään samanaikaisesti sotagliflotsiinin kanssa (ks. kohdat 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja sotagliflotsiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on todettu, että sotagliflotsiini läpäisee istukan.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen ja raskauteen (ks. kohta 5.3). Rotilla tehdyissä postnataalisissa tutkimuksissa havaittiin farmakologiaan liittyviä palautuvia munuaismuutoksia ajanjaksolla, joka vastaa ihmisen toista ja kolmatta raskauskolmannesta. Tämän vuoksi sotagliflotsiinin käyttöä ei suositella toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Sotagliflotsiinin käyttö on keskeytettävä varmuuden vuoksi raskauden toteamisen jälkeen.

Imetys

Sotagliflotsiinin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla tietoja. Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet sotagliflotsiinin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Sotagliflotsiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia sotagliflotsiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sotagliflotsiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemian riskistä, kun sotagliflotsiinia käytetään samanaikaisesti insuliinin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat sukupuolielinten sieni-infektiot, diabeettinen ketoasidoosi ja ripuli.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset on todettu kahdessa edellä kuvatussa 52 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tässä luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen (SOC) mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys		
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
<i>Infektiot</i>	Naisten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*,a, †}	Miesten sukupuolielinten sieni-infektiot ^{*, b, †} , virtsatieinfektiot ^{*, †}	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Diabeettinen ketoasidoosi ^{*, †}	
<i>Verisuonisto</i>		Vähentynyt nestetilavuus ^{*, c, †}	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		Ripuli, ilmavaivat	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Lisääntynyt virtsaaminen ^d , veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen / glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen [†]	
<i>Tutkimukset</i>		Veren ketoainepitoisuuden suureneminen, seerumin rasva-arvojen suureneminen ^e , hematokriitin kohoaminen ^f	

* Ks. kohta 4.4

† Ks. lisätietoja jäljempänä olevissa alakohdissa.

^a Haittatapahtumien ryhmä, johon sisältyvät mm. vulvovaginaalinen mykoottinen infektio, emätintulehdus, vulviitti, vulvovaginaalinen kandidiaasi, sukupuolielinten infektio, sukupuolielinten kandidiaasi, sukupuolielinten sieni-infektio, vulvovaginiitti ja virtsa- ja sukupuolielinten sieni-infektio.

^b Haittatapahtumien ryhmä, johon sisältyvät mm. terskan ja esinahan tulehdus, sukupuolielinten sieni-infektiot, Candidan aiheuttama balaniitti ja lisäkiivistulehdus.

^c Haittatapahtumien ryhmä, johon sisältyvät mm. kuivuminen, hypovolemia, asento- ja ortostaattinen hypotensio, hypotensio ja vähentyneen nestetilavuuden yhteydessä ilmoitettu pyörtyminen ja presynkopee.

^d Haittatapahtumien ryhmä, johon sisältyvät mm. lisääntynyt virtsantuotanto, polydipsia, äkillinen voimakas virtsaamistarve, nokturia, pollakisuria ja polyuria.

^e Keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötilanteesta sotagliflotsiinia 200 mg:n / 400 mg:n annoksella saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin olivat: HDL-kolesteroliarvoissa 3,3 % (sotagliflotsiiniannos 200 mg) ja 4,2 % (sotagliflotsiiniannos 400 mg) ja 0,5 % (lumelääke); LDL-kolesteroliarvoissa 5,0 % (sotagliflotsiiniannos 200 mg), 6,1 % (sotagliflotsiiniannos 400 mg) ja 3,3 % (lumelääke); triglyseridiarvoissa 5,7 % (sotagliflotsiiniannos 200 mg), 5,4 % (sotagliflotsiiniannos 400 mg) ja 2,7 % (lumelääke).

Sellaisten tutkittavien osuus, jotka täyttivät kriteerin, jonka mukaan hematokriitin on oltava yli 50 %, oli suurempi sotagliflotsiinia 200 mg:n tai 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmissä (6,7 % ja 8,2 %) verrattuna lumeryhmään (2,7 %).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Diabeettinen ketoasidoosi

Sotagliflotsiinilla tehdyissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilaita kehoitettiin seuraamaan virtsan tai veren ketoainearvoja epäiltyjen diabeettisen ketoasidoosin oireiden varalta ja hakeutumaan lääkärin vastaanotolle tai hoitoon, jos heidän mittaamansa ketoainepitoisuus veressä oli > 0.6 mmol/l. Yhdistetyissä 52 viikon ajalta saaduissa tuloksissa diabeettisen ketoasidoosin ilmaantuvuus oli suurentunut annoksesta riippuvaisella tavalla sotagliflotsiinia saaneilla tutkittavilla (2,9 % 200 mg:n annoksella ja 3,8 % 400 mg:n annoksella) verrattuna lumelääkkeeseen (0,2 %). Altistuksen suhteen korjattu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 3,12 tutkittavaa sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, 4,19 tutkittavaa sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 0,21 tutkittavaa lumeryhmässä. 15:ssä diabeettisen ketoasidoosin tapauksessa 35:stä (43 %) glukoosiarvot olivat glykeemisellä alueella 8-14 mmol/l. Laajemmassa yhdistetyssä aineistossa, johon sisältyivät kaikki faasin 2 ja 3 tutkimuksiin osallistuneet tyyppi 1 diabetesta sairastavat potilaat, altistuksen suhteen korjattu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti oli 3,07 tutkittavaa sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, 5,29 tutkittavaa sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 0,76 tutkittavaa lumeryhmässä (ks. kohta 4.4).

Vähentynyt nestetilavuus

Sotagliflotsiini aiheuttaa osmoottista diureesia, mikä saattaa pienentää suonensisäistä nestetilavuutta ja johtaa vähentyneeseen nestetilavuuteen liittyvien haittavaikutusten ilmaantumiseen. Vähentyneeseen nestetilavuuteen liittyviä haittavaikutuksia (kuten hypovolemiaa, verenpaineen laskua, systolisen verenpaineen laskua, kuivumista, hypotensiota, ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä) ilmoitettiin 2,7 %:lla sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista, 1,1 %:lla sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneista ja 1,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Sotagliflotsiini saattaa suurentaa hypotension riskiä potilailla, joilla on nestetilavuuden pienenemisen riski (ks. kohta 4.4).

Sukupuolielinten sieni-infektiot

Naisten sukupuolielinten sieni-infektioiden (esim. vulvovaginaalisen mykoottisen infektion, emätintulehduksen, vulvovaginaalisen kandidiaasin ja vulviitin) ilmaantuvuus suureni sotagliflotsiinia annoksella 200 mg tai 400 mg saaneiden ryhmissä (15 % 200 mg:n annoksella ja 17 % 400 mg:n annoksella) lumeryhmään verrattuna (4,7 %). Suurin osa tapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia, eikä vakavia tapauksia ilmoitettu. Sukupuolielinten sieni-infektiot johtivat hoidon keskeyttämiseen 1,2 %:lla sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneista, 1,1 %:lla sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista.

Miesten sukupuolielinten infektioiden (esim. terskan ja esinahan tulehduksen, ja sukupuolielinten sieni-infektioiden) ilmaantuvuus suureni sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla (3,0 %) ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla (6,3 %) verrattuna lumelääkettä saaneisiin (1,1 %). Kaikki tapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, eikä vakavia tapauksia ilmoitettu. Sukupuolielinten sieni-infektiot johtivat hoidon keskeyttämiseen 0 %:lla sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneista, 0,4 %:lla sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista.

Virtsatieinfektiot

Ilmoitettujen virtsatieinfektioiden kokonaisilmaantuvuus oli 7,1 % sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla, 5,5 % sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla ja 6,1 % lumelääkettä saaneilla. Ilmoitettujen virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus naispuolisilla tutkittavilla oli 12 % sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla, 7,0 % sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla ja 11 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Virtsatieinfektioiden ilmaantuvuus miespuolisilla tutkittavilla oli sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 2,3 %, sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 4,0 % ja lumeryhmässä 1,8 %. Kaikki virtsatieinfektiot olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita yhtä vaikeaa tapausta lukuun ottamatta (miespuolinen tutkittava sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä). Kaksi tapausta (2 virtsarakontulehdusta) oli vakavia; molemmat todettiin miespuolisilla tutkittavilla sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä).

Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen / glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen ja munuaisiin liittyvät tapahtumat

Sotagliflotsiinin käyttöön liittyi keskimääräisen eGFR-arvon pienenemistä viikon 4 kohdalla (-4,0 % sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla ja -4,3 % 400 mg:n annoksella saaneilla) lumeryhmään verrattuna (-1,3 %). Pieneneminen oli jatkuvan hoidon aikana yleensä korjaantuvaa. Seerumin kreatiniinipitoisuus suureni lähtötilanteesta viikkoon 4 mennessä sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla keskimäärin 4,0 %, sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla 4,3 % ja lumelääkettä saaneilla 1,4 %. Viikkojen 24 ja 52 kohdalla kreatiniinipitoisuuden muutos lähtötilanteeseen verrattuna oli enintään 0,02 mg/dl sotagliflotsiinia sekä annoksella 200 mg että 400 mg saaneilla.

Munuaisiin liittyvien tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni ja kaikissa ryhmissä samankaltainen (sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla 1,5 %, sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla 1,5 % ja lumelääkettä saaneilla 1,3 %).

Taulukko 3: Seerumin kreatiniinipitoisuuden ja eGFR:n muutokset lähtötilanteeseen verrattuna kahdessa 52 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa

		Lumelääke (N = 526)	Sotagliflotsiini 200 mg (N = 524)	Sotagliflotsiini 400 mg (N = 525)
Lähtötilanteen keskiarvot	N	526	524	525
	Kreatiniini (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 4	N	511	502	505
	Kreatiniini (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24	N	481	479	477
	Kreatiniini (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 52	N	374	392	380
	Kreatiniini (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveille vapaaehtoisille annettiin toistuvina annoksina 800 mg kerran vuorokaudessa, ja nämä annokset siedettiin hyvin.

Yliannostustapauksessa on aloitettava asianmukainen tukihoito potilaan kliinisen tilan mukaan. Sotagliflotsiinin poistamista hemodialyysillä ei ole tutkittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, natrium-glukoosi-kuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjät, ATC-koodi: A10BK06

Vaikutusmekanismi

Sotagliflotsiini estää sekä natriumin ja -glukoosinkuljettajaproteiini 1:tä (SGLT1) että SGLT2:ta. SGLT1 on tärkein glukoosin imeytymisestä vastaava kuljettajaproteiini, ja sen paikallinen estyminen suolessa viivästyttää ja vähentää glukoosin imeytymistä ohutsuolen alkuosassa, mikä vähentää ja viivästyttää aterianjälkeistä hyperglykemiaa. SGLT2 on pääasiallisesti vastuussa glukoosin imeytymisestä glomerulussuodoksesta takaisin verenkiertoon. Estämällä SGLT2:n toimintaa sotagliflotsiini vähentää suodattuneen glukoosin takaisinimeytymistä munuaisissa ja madaltaa glukoosin munuaiskynnystä, mikä lisää glukoosin eritystä virtsaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Glukoosin erityksen virtsaan

12 viikkoa kestäneessä annosmääritystutkimuksessa 24 tunnin lumelääkekorjattu muutos lähtötilanteesta glukoosin erityksessä virtsaan suureni 57,7 g ($p < 0,001$) tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, joiden sotagliflotsiiniannos oli 200 mg, ja 70,5 g ($p < 0,001$) tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, joiden sotagliflotsiiniannos oli 400 mg, mikä vastaa SGLT2:n estymistä.

Aterianjälkeisen glukoositason pieneminen

12 viikkoa kestäneessä annosmääritystutkimuksessa lumelääkekorjattu muutos lähtötilanteesta 2 tuntia standardoidun sekaruoka-aterian jälkeen mitatussa glukoosipitoisuudessa pieneni 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) potilailla, joilla sotagliflotsiiniannos oli 200 mg, ja 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) potilailla, joilla annos oli 400 mg, mikä vastaa SGLT2:n inhibitiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kolmessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin sotagliflotsiinin tehoa ja turvallisuutta tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla hoitotasapaino on riittämätön heidän käyttämällään insuliiniannoksella. InTandem1-tutkimuksessa (tutkimus 1) ja InTandem2-tutkimuksessa (tutkimus 2) sotagliflotsiinia käytettiin optimoidun insuliiniannoksen lisähoitona, ja InTandem3-tutkimuksessa (tutkimus 3) sotagliflotsiinia käytettiin minkä tahansa käytössä olevan insuliinihoidon lisähoitona potilailla, jotka eivät olleet HbA1c tavoitteessa.

Tutkimus 1 ja tutkimus 2

Optimoidun insuliinihoidon lisänä kerran vuorokaudessa annettavan 200 mg:n tai 400 mg:n sotagliflotsiiniannoksen tehoa ja turvallisuutta verrattiin pelkkään insuliiniin kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimukset 1 ja 2), joihin osallistui 1 575 tyyppin 1 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli käytössä joko insuliinipumppu tai monipistosoito. Kummankin tutkimuksen kesto oli 52 viikkoa, ja ensisijaiset päätemuuttajat ja keskeiset toissijaiset päätemuuttajat olivat viikolla 24.

6 viikkoa ennen satunnaistamista alkaen insuliiniannosta säädettiin (optimoitiin) seuraavien verensokerin tavoitearvojen saavuttamiseksi: verensokerin omamittauksissa mitattu veren paastoglukoosi / ennen ateriaa mitattu glukoosi 4,4–7,2 mmol/l ja 2 tuntia aterian jälkeen liuskaseurannassa mitattu glukoosi / glukoosin aterianjälkeinen huippuarvo < 10 mmol/l. Optimoidun insuliiniannoksen käyttöä jatkettiin tämän jälkeen, ja potilaat satunnaistettiin saamaan sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella, sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella tai pelkkää insuliinia. Potilaita kehoitettiin pienentämään laskettua (tai tavanomaista) hiilihydraattiaterian yhteydessä annosteltavaa ateriainsuliiniannostaan 30 % päivän 1 ensimmäisellä aterialla. Insuliiniannoksen optimointia jatkettiin koko tutkimuksen ajan.

Tutkimukseen 1 otettiin mukaan 793 potilasta. Potilaiden keski-ikä oli 46 vuotta, 8,1 % oli vähintään 65-vuotiaita. Diabeteksen keskimääräinen kesto oli 24,4 vuotta, 60 % potilaista käytti insuliinipumppua ja 40 % käytti monipistoshoitoa. Tutkittavista 48 % oli miehiä ja 92 % oli valkoihoisia, ja 84 % satunnaistetuista potilaista jatkoi tutkimuksen loppuun. Keskimääräinen eGFR oli 87 ml/min/1,73 m², ja 5,7 %:lla potilaista eGFR oli 45–60 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen painoindeksi oli 30 kg/m², ja 23 %:lla potilaista systolinen verenpaine oli \geq 130 mmHg. Seulontavaiheessa HbA_{1c} oli insuliiniryhmässä 8,21 %, insuliinia ja sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 8,26 % ja insuliinia ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 8,20 %.

Tutkimukseen 2 otettiin mukaan 782 potilasta. Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta, 4,2 % oli vähintään 65-vuotiaita. Diabeteksen keskimääräinen kesto oli 18 vuotta, 26 % potilaista käytti insuliinipumppua ja 74 % käytti monipistoshoitoa. Tutkittavista 52 % oli miehiä ja 96,2 % oli valkoihoisia, ja 87 % satunnaistetuista potilaista jatkoi tutkimuksen loppuun. Keskimääräinen eGFR oli 92 ml/min/1,73 m², ja 3,3 %:lla potilaista eGFR oli 45–60 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen painoindeksi oli 28 kg/m², ja 32 %:lla potilaista systolinen verenpaine oli \geq 130 mmHg. Seulontavaiheessa HbA_{1c} oli insuliiniryhmässä 8,42 %, insuliinia ja sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 8,35 % ja insuliinia ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 8,38 %.

Viikolla 24 sotagliflotsiinihoito 200 mg:n tai 400 mg:n annoksella pienensi tilastollisesti merkitsevästi HbA_{1c}-arvoja (p-arvo < 0,001) verrattuna pelkkään insuliiniin. Sotagliflotsiinihoito sai myös aikaan painon laskua ja pienensi plasman paastoglukoosiarvoja pelkkään insuliiniin verrattuna (ks. taulukko 4).

Keskeiset insuliiniannosta, diabeteksen hoitotyytyväisyyskyselyä (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) ja diabetekseen liittyvää hoitoväsymystä arvioivaa laatumittaria (Diabetes Distress Screening Scale) koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Tulokset viikon 24 kohdalla tutkimuksesta, jossa sotagliflotsiinia annettiin tyyppin 1 diabetesta sairastaville potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitotasapainoa insuliinilla (tutkimus 1 – tutkimus 2)

	Tutkimus 1			Tutkimus 2		
	Insuliini	Insuliini + sotagliflotsiini 200 mg	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg	Insuliini	Insuliini + sotagliflotsiini 200 mg	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA_{1c} (%)						
Lähtötilanne (insuliinian-noksen 6 viikon pituisen optimoinnin jälkeen), keskiarvo	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Viikolla 24, keskiarvo	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	Ei oleellinen	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA _{1c} < 7,0 % viikolla 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Paino (kg)						
Lähtötilanne, keskiarvo	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	Ei oleellinen	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Ateriainsuliinin annos (yksikköä/päivä)						
Lähtötilanne, keskiarvo	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Muutos (%) lähtötilanteesta, pienimmän	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47

	Tutkimus 1			Tutkimus 2		
	Insuliini	Insuliini + sotagliflotsiini 200 mg	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg	Insuliini	Insuliini + sotagliflotsiini 200 mg	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg
neliösumman keskiarvo						
Ero (%) pelkkään insuliiniin verrattuna, korjattu keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67* [-19,79, -5,55]	Ei oleellinen	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
Diabeteksen hoitotytyväisyysskysely (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)						
Lähtötilanne, keskiarvo	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Ero lume-lääkkeeseen verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	Ei oleellinen	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Diabetekseen liittyvää hoitoväsymystä arvioiva mittari (Diabetes Distress Screening Scale)						
Lähtötilanteen pistemäärä, keskiarvo	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Ero lume-lääkkeeseen verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	Ei oleellinen	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Perusinsuliinin annos (yksikköä/päivä)						
Lähtötilanne, keskiarvo	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Muutos (%) lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Ero (%) pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	Ei oleellinen	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
<p>N: kaikki satunnaistetut ja hoitoa saaneet potilaat</p> <p>Kunkin yksittäisen tutkimuksen pienimmän neliösumman keskiarvot, pienimmän neliösumman keskiarvon erot, 95 %:n luottamusvälit ja p-arvot lähtötilanteen jälkeen saatiin ottaen huomioon puuttuvat tiedot.</p> <p>*p < 0,001</p> <p>† p 0,12</p> <p>‡ p = 0,034</p>						

HbA_{1c}-arvon laskussa ei havaittu eroja ikään, sukupuoliin, rotuun, maantieteelliseen alueeseen, painoindeksiin, sairauden toteamisikään, lähtötilanteen HbA_{1c}-arvoon, eGFR-arvoon, sairauden kestoon ja insuliinin antotapaan perustuvien alaryhmien välillä.

Kun tutkimuksia 1 ja 2 tarkastellaan yhdessä, pelkkää insuliinia saaneista potilaista 89,5 %, sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista 91,4 % ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneista potilaista 90,7 % jatkoi tutkimuksessa viikolle 24 asti. Potilaista 84,2 % insuliiniryhmässä, 86,6 % sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 85,3 % sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä jatkoi tutkimuksessa viikolle 52 asti.

Teho 52 viikon jakson aikana

24 viikon lopulla HbA_{1c}-arvo oli laskenut sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla 0,36 % ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla 0,38 %, ja viikolla 52 vastaavat luvut olivat 0,23 % ja 0,32 %. Osuus potilaista, joiden HbA_{1c} 24 viikon kohdalla oli < 7,0 %, oli lumelääkettä saaneilla 19,0 %, sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneilla 35,1 % ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneilla 40,4 %, ja 52 viikon kohdalla vastaavat osuudet olivat 18,3 %, 28,6 % ja 31,6 %. 52 viikon jälkeen painon, ateriainsuliinin keskimääräisen vuorokausiannoksen ja plasman paastoglukoosiarvon lasku pelkkään insuliinin verrattuna säilyivät.

Jatkuvaa glukoosinseuranta koskeva alatutkimus: 2 tunnin aterianjälkeinen glukoosiarvo ja aikaosuus, jolloin glukoositaso pysyi tavoitealueella (time-in-range)

278 tutkittavaa tutkimuksista 1 ja 2 osallistui jatkuvaa glukoosinseuranta (CGM) koskeneeseen sokkoutettuun alatutkimukseen (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Jatkuvaa glukoosinseuranta koskeneen alatutkimuksen tulokset viikon 24 kohdalla (tutkimusten 1 ja 2 yhdistetyt tiedot)

Ominaisuus	Insuliini	Insuliini + sotagliflotsiini 200 mg	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg
N	93	89	96
Aikaosuus, jolloin glukoositaso pysyi tavoitealueella (time-in-range) 3,9–10,0 mmol/ (%)			
Lähtötilanne (insuliiniannoksen 6 viikon pituisen optimoinnin jälkeen), pienimmän neliösumman keskiarvo	52,30	52,19	50,66
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	-1,26	4,09	10,45
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo, % (p-arvo)	Ei oleellinen	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001) †
2 tunnin aterianjälkeinen glukoosiarvo standardoidun sekaruoka-aterian jälkeen, mmol/l			
Lähtötilanne (insuliiniannoksen 6 viikon pituisen optimoinnin jälkeen), keskiarvo	12,76	11,75	11,64
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	-0,44	-2,37	-2,71
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo (p-arvo)	Ei oleellinen	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,53 % pidempi aikaosuus, jolloin glukoositaso pysyi tavoiterajoissa, vastaa 1,3 tuntia 11,71 % pidempi aikaosuus, jolloin glukoositaso pysyi tavoiterajoissa, vastaa 2,8 tuntia			

Tutkimus 3

InTandem3 (tutkimus 3) oli 24 viikkoa kestänyt tutkimus, jossa potilaan käyttämän insuliinihoidon lisänä kerran vuorokaudessa annettavan sotagliflotsiinin 400 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta verrattiin pelkkään insuliiniin tyyppiin 1 diabetesta sairastavilla potilailla, joiden HbA_{1c}-arvo oli seulonnassa ≥7,0 % ja ≤ 11,0 %.

Potilaiden keski-ikä oli 43 vuotta, 7,2 % oli vähintään 65-vuotiaita. Diabeteksen keskimääräinen kesto oli 20 vuotta, 39 % potilaista käytti insuliinipumppua ja 61 % käytti muulla tavoin kuin pumpulla annosteltavaa insuliinia.

Tutkittavista 50 % oli miehiä ja 88 % oli valkoihoisia, ja 87 % satunnaistetuista potilaista jatkoi tutkimuksen loppuun. Keskimääräinen eGFR oli 92 ml/min/1,73 m², ja 5 %:lla potilaista eGFR oli 45-60 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen painoindeksi oli 28 kg/m², ja 29 %:lla potilaista systolinen verenpaine oli \geq 130 mmHg.

Nettohyödyn ensisijaisen päätemuuttujan (niiden potilaiden osuus, joiden HbA_{1c}-arvo oli < 7,0 % viikon 24 kohdalla ja joilla ei ollut vakavia hypoglykemioita eikä diabeettista ketoasidoosia satunnaistamisesta viikkoon 24) saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi ryhmässä, joka sai sotagliflotsiiniannoksen 400 mg ennen päivän ensimmäistä ateriaa, verrattuna pelkkää insuliinia saaneeseen ryhmään (28,6 % vs. 15,2 %) (p-arvo < 0,001). Lisäksi keskimääräinen HbA_{1c}-arvo pieneni sotagliflotsiiniryhmässä tilastollisesti merkitsevästi (p-arvo < 0,001).

Sotagliflotsiinihoito sai myös aikaan painon laskua ja ateriainsuliiniannoksen pienenemistä pelkkään insuliiniin verrattuna (ks. taulukko 6). Sotagliflotsiinihoito laski myös painoa ja systolista verenpainetta (potilailla, joiden systolinen verenpaine oli lähtötilanteessa \geq 130 mmHg) pelkkään insuliiniin verrattuna (ks. taulukko 6). Keskeiset insuliiniannosta koskevat tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Tehoa koskevat tulokset 24 viikkoa kestäneestä lumekontrolloidusta tutkimuksesta, jossa sotagliflotsiinia annettiin insuliinihoidon lisänä potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet HbA_{1c}-tavoitetta (tutkimus 3)

Ominaisuus	Insuliini	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg
N	703	699
HbA_{1c} (%)		
Lähtötilanne, pienimmän neliösumman keskiarvo	8,21	8,26
Muutos lähtötilanteesta, keskiarvo	-0,33	-0,79
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA _{1c} < 7,0 % viikolla 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Paino (kg)		
Lähtötilanne, keskiarvo	81,55	82,40
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	0,77	-2,21
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-2,98† [-3,31, -2,66]
Ateriainsuliini		
Perusinsuliini, keskiarvo, yksikköä	28,72	27,34
Muutos (%) lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	6,62	-5,71
Ero (%) pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo	Ei oleellinen	-12,32‡
Perusinsuliini		
Lähtötilanne, keskiarvo, yksikköä/päivä	29,63	29,54
Muutos (%) lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	6,76	-3,11
Ero (%) pelkkään insuliiniin verrattuna, pienimmän neliösumman keskiarvo	Ei oleellinen	-9,88†
Systolinen verenpaine tutkittavilla, joiden systolinen verenpaine oli lähtötilanteessa ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Lähtötilanne, keskiarvo, mmHg	139,9	140,5
Muutos lähtötilanteesta, pienimmän neliösumman keskiarvo	-5,7	-9,2
Ero pelkkään insuliiniin verrattuna, korjattu keskiarvo [95 %:n luottamusväli]	Ei oleellinen	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Systolinen verenpaine mitattiin viikolla 16		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hypoglykemia

52 viikon pituisissa tutkimuksissa vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus ja dokumentoitujen hypoglykemia-epäsuorien määrä (kaikki ja yölliset) olivat pienempiä sotagliflotsiini-ryhmässä kuin pelkkään insuliinia saaneiden ryhmässä, kuten taulukossa 7 on esitetty.

Taulukko 7: Vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus ja dokumentoitujen hypoglykematapausten määrä (kaikki ja yölliset) kahdessa 52 viikon pituisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa

	Insuliini (N = 526)	Insuliini + sotagliflotsiini 200 mg (N = 524)	Insuliini + sotagliflotsiini 400 mg (N = 525)
Vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus (%)*	7,4	5,7	4,4
Vaikean hypoglykemian riskin pieneneminen pelkkään insuliiniin verrattuna (%)	-	24 ^a	41 ^b
Dokumentoitujen hypoglykematapausten määrä† (tapauksia potilasvuotta kohti) kynnysarvoilla ≤ 3,1 tai ≤ 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
Dokumentoidun hypoglykemian riskin pieneneminen pelkkään insuliiniin verrattuna kynnysarvolla ≤ 3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Dokumentoitujen yöllisten‡ hypoglykematapausten määrä† (tapauksia potilasvuotta kohti) kynnysarvoilla ≤ 3,1 tai ≤ 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>* Määriteltiin hypoglykemiaksi sopivaksi tapahtumaksi, jossa potilas tarvitsi toisen henkilön apua toipuakseen, menetti tajuntansa tai sai kouristuskohtauksen (riippumatta siitä, saatiinko matalasta glukoosiarvosta biokemiallista dokumentaatiota). Kaikki esitetyt vaikeat hypoglykematapaukset vahvistettiin positiivisiksi löydöksiksi.</p> <p>† Määriteltiin dokumentoiduksi glukoosin liuskaseurannassa tai laboratoriokokeissa mitatuksi veren glukoosiarvoksi, joka oli pienempi tai yhtä suuri kuin kynnysarvo 3,1 tai 3,9 mmol/l.</p> <p>‡ Määriteltiin aikavälillä 0.00–5.59 sattuneeksi tapahtumaksi.</p> <p>^a p = 0,28 ^b p = 0,04 ^c p < 0,01</p>			

Tutkimuksessa 3 viikolla 24 vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli lumeryhmässä 2,4 % ja sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä 3,0 % ja hypoglykematapausten (veren glukoosipitoisuus ≤ 3,1 mmol/l) määrä oli 22 % pienempi sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä verrattuna vain insuliinia saaneiden ryhmään (p < 0,001).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla tehdyistä kolmesta faasin 3 satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joiden eGFR-arvo oli < 45 ml/min/1,73 m². 79:llä sotagliflotsiinille altistuneella potilaalla eGFR-arvo oli < 60 ml/min/1,73 m² ja 841 potilaalla eGFR-arvo oli ≥ 60 – < 90 ml/min/1,73 m². HbA_{1c}-arvojen pieneneminen, joka havaittiin potilailla, joiden eGFR oli ≥ 60 – < 90 ml/min/1,73 m², oli vastaavanlainen kuin HbA_{1c}-arvojen pieneneminen, joka havaittiin potilailla, joiden eGFR oli ≥ 90 ml/min/1,73 m². Potilailla, joiden eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m², havaittiin numeerinen HbA_{1c}-arvojen vähenemä. Sotagliflotsiinihoidon ja pelkän insuliinin vertailussa ei havaittu kokonaiseroja turvallisuudessa tutkittavilla, joiden eGFR oli 45–60 ml/min/1,73 m².

Plasman paastoglukoosi

Tutkimusten 1 ja 2 ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä sotagliflotsiinihoito insuliinin lisänä aiheutti plasman paastoglukoosissa seuraavat keskimääräiset muutokset lähtötilanteesta viikolla 24: -0,56 mmol/l sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä, -0,87 mmol/l sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 0,32 mmol/l pelkkää insuliinia saaneiden ryhmässä (pienimmän neliösumman menetelmä).

Tutkimuksessa 3 plasman paastoglukoosiarvo oli pienentynyt viikolla 24 merkittävästi (0,79 mmol/l, $p < 0,001$) sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä verrattuna pelkkää insuliinia saaneiden ryhmään.

Verenpaine

Tutkimusten 1 ja 2 ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä sotagliflotsiinihoito insuliinin lisänä laski systolista verenpainetta viikolla 12 (-0,6 mmHg lumeryhmässä, -2,6 mmHg sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja -4,1 mmHg sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä). Yhdistetyssä analyysissä, jossa tarkasteltiin systolisen verenpaineen muutosta potilailla, joiden verenpaine oli lähtötilanteessa vähintään 130 mmHg, havaittiin viikolla 12 suurempi verenpaineen lasku (-5,4 mmHg lumeryhmässä, -9,0 mmHg sotagliflotsiinia 200 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja -10,7 mmHg sotagliflotsiinia 400 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zynquista-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän tyyppin 1 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Sotagliflotsiinin farmakokinetiikka määritettiin terveillä tutkittavilla ja diabetesta sairastavilla potilailla. Näiden kahden populaation välillä ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

Imeytyminen

T_{max} -arvon mediaanin vaihteluväli oli kerta-annoksella 1,25–3 tuntia annosalueella 400–2 000 mg. Usean annoksen antamisen jälkeen (400 ja 800 mg:n annos), T_{max} -arvon mediaanin vaihteluväli oli 2,5–4 tuntia.

^{14}C -sotagliflotsiinin kerta-annoksen antamisen jälkeen imeytyneen lääkkeen osuudeksi arvioitiin vähintään 71 %, mikä perustui virtsassa havaittuun prosentuaaliseen osuuteen annoksen radioaktiivisuudesta ja sotagliflotsiinin metaboliitteihin ulosteessa.

Kun sotagliflotsiinitabletteja annettiin runsaskalorisen aamiaisen kanssa, sotagliflotsiiniaktiivisuus plasmassa suureni C_{max} -arvon perusteella mitattuna noin 2,5-kertaiseksi ja AUC_{0-inf} -arvo oli noin 1,5-kertainen verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Sekä sotagliflotsiini että sen päämetaboliitti ihmisessä, 3-O-glukuronidi (M19), sitoutuivat voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* (sitoutumattoman fraktion osuus noin 2 %), eikä sitoutuminen riippunut sotagliflotsiinin ja M19:n pitoisuudesta. Voimakas proteiineihin sitoutuminen vahvistettiin kliinisissä tutkimuksissa, eikä maksan tai munuaisten heikentyneellä toiminnalla ollut siihen vaikutusta.

Sotagliflotsiinin näennäinen jakautumistilavuus ^{14}C -sotagliflotsiinin suun kautta annetun 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen todettiin hyvin suureksi: keskimääräinen arvo oli 9 392 l.

Biotransformaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin ^{14}C -sotagliflotsiinin 400 mg:n kerta-annos, osoitettiin, että sotagliflotsiini metaboloitui laajasti pääasiassa M19:ksi, jonka osuus plasman radioaktiivisuudesta oli 94 %.

Sotagliflotsiinin tärkein metaboliareitti ihmisellä on glukuronidaatio uridiini-5'-difosfoglukuronosyyli transferaasien, pääasiassa UGT1A9:n, välityksellä, ja huomattavasti vähäisempiä reittejä ovat glukuronidaatio UGT1A1:n ja UGT2B:n välityksellä sekä oksidaatio CYP3A4:n välityksellä.

Kun sotagliflotsiinia inkuboitiin UGT1A9:n kanssa, pääasiallinen havaittu konjugaatti oli M19. Sotagliflotsiinin asyyli-glukuronideja ei todettu.

In vitro -tutkimuksissa sotagliflotsiini ei estänyt CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6- tai 3A4-entsyymejä eikä indusoinut CYP1A2-, 2B6- tai 3A4-entsyymejä.

Sotagliflotsiini ja M19 eivät estä merkittävästi OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- ja OATP1B3-kuljettajaproteiineja.

M19 on CYP3A4:n induktori ja estäjä ja CYP2D6:n estäjä.

Sotagliflotsiinilla osoitettiin olevan estävä vaikutus P-gp:n ja rintasyövän resistenssiproteiiniin (BCRP) toimintaan *in vitro*. M19:llä osoitettiin olevan inhiboivia vaikutuksia OATP1B1/B3-kuljettajaproteiineja ja monilääkeresistenssiin liittyvää proteiinia 2 (MRP2) vastaan *in vitro*.

Eliminaatio/erittyminen

¹⁴C-sotagliflotsiinin 400 mg:n kerta-annoksen antamisen jälkeen 57 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 37 % ulosteeseen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että munuaiset olivat lääkkeeseen liittyvien aineiden tärkein eliminaatioreitti.

Pääasiallinen virtsassa havaittu metaboliitti oli M19, jonka osuus annetusta radioaktiivisesta annoksesta oli keskimäärin 33 %. Ulostenäytteissä todettu merkittävin radioaktiivinen piikki vastasi muuttumatonta ¹⁴C-sotagliflotsiinia, jonka osuusannetusta radioaktiivisesta kokonaisannoksesta oli 23 %. Terveillä vapaaehtoisilla sotagliflotsiinin keskimääräinen näennäinen elimistön kokonaispuhdistuma (CL/F) oli 261–374 l/h. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa tutkittiin enimmäkseen tyyppin 1 diabetesta sairastavia potilaita, CL/F-arvoksi arvioitiin 239 l/h. Keskimääräinen terminaalinen $t_{1/2}$ oli sotagliflotsiinilla 21–35 tuntia ja M19:llä 19–26 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Sotagliflotsiinin farmakokinetiikka vaikutti olevan suhteessa annokseen terapeuttisella annosalueella 200–400 mg kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Sotagliflotsiinaltistusta arvioitiin erityisesti tätä varten suunnitellussa tutkimuksessa, jossa oli mukana tutkittavia, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma: 60 – < 90 ml/min) tai kohtalainen (kreatiniinipuhdistuma: 30 – < 60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, ja tutkittavia, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sotagliflotsiinaltistus 400 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli noin 1,7-kertainen tutkittavilla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja enintään 2,7-kertainen tutkittavilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sotagliflotsiinin näennäinen puhdistuma pienenee munuaisten toiminnan heikentyessä.

Populaatiofarmakokineettisellä mallilla, jossa oli mukana munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ja terveiden tutkittavien tietoja, arvioitiin altistusta tutkittavilla, joilla on asteen II (eGFR \geq 60 ja < 90 ml/min/1,73 m²) ja asteen IIIa krooninen munuaissairaus (eGFR \geq 45 ja < 60 ml/min/1,73 m²). Mallin perusteella sotagliflotsiinaltistus oli näissä ryhmissä 1,5-kertainen verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tutkittavilla, joilla oli asteen IIIb krooninen munuaissairaus (eGFR \geq 30 ja < 45 ml/min/1,73 m²), sotagliflotsiinaltistus oli 1,95-kertainen, ja tutkittavilla, joilla oli asteen IV krooninen munuaissairaus (eGFR \geq 15 ja < 30 ml/min/1,73 m²), sotagliflotsiinaltistus oli 2,25-kertainen verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa tutkittavien maksan toiminta oli heikentynyt, sotagliflotsiinin AUC-arvo ei suurentunut tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A), mutta suureni

noin 3-kertaiseksi tutkittavilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), ja noin 6-kertaiseksi tutkittavilla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sotagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Kehonpaino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sotagliflotsiini-altistuksen havaittiin vähenevän painon lisääntyessä. Pienipainoisten potilaiden altistus saattaa tämän vuoksi olla hieman suurentunut ja tavallista painavampien potilaiden altistus hieman pienentynyt. Näitä eroja altistuksessa ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisinä, eikä annoksen muuttaminen painon perusteella siksi ole tarpeen.

Sukupuoli ja rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella ja rodulla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta sotagliflotsiinin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä follikulaarisen kilpirauhaskarsinooman esiintyvyyden suurentuminen uroksilla, kun annos oli 75 mg/kg/vrk, noin 14 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos, joka oli suurin tutkittu annos. Toistuvan altistuksen tutkimuksessa, jossa arvioitiin rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa havaitun kilpirauhaskarsinooman esiintyvyyden suurentumisen mahdollisesti aiheuttaneita mekanismeja, pääteltiin, että suurentuminen oli yhteydessä sotagliflotsiinin käyttöön liittyvään tyreotropiiniin (TSH) lisääntymiseen. Rotilla TSH:ta pidettiin ensisijaisena karsinogeenina ja sotagliflotsiini toimi toissijaisena karsinogeenina. Näitä muutoksia ei pidetty merkityksellisinä ihmiselle, koska TSH ei ole karsinogeeninen ihmisellä.

Sotagliflotsiini ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa sotagliflotsiinilla ei ollut vaikutusta lisääntymiskykyyn, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden elinkelpoisuuteen.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksikologisessa tutkimuksessa havaittiin munuaismuutoksia, kun sotagliflotsiinia annettiin ihmisen toisen raskauskolmanneksen loppuosaa ja kolmatta raskauskolmanneksen vastaavalla ajanjaksolla. Altistus oli noin 5 kertaa (uroksilla) ja 11 kertaa (naarailla) suurempi kuin kliininen altistus ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella ja aiheutti korjaantuvaa munuaistiehyiden laajenemista.

Rotilla ja kaneilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä selvittäneissä tutkimuksissa sotagliflotsiinia annettiin suun kautta enintään 350 mg/kg:n annoksella rotille ja 200 mg/kg:n annoksella kaneille. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin alkiokuolleisuutta, vaikutuksia sikiön kasvuun ja sydämen, verisuonten ja luuston poikkeavuuksia, kun altistus oli 158-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen 400 mg:n vuorokausiannoksella. Alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuneet haittavaikutukset 350 mg/kg:n vuorokausiannoksella liittyivät emolle aiheutuneeseen toksisuuteen (painonlasku tai hidastunut painonnousu ja heikentynyt ravinnonkulutus tiineyspäivinä 6–8). Altistustaso, jolla rotilla ei havaittu vaikutusta, oli 40 kertaa suurempi kuin altistus ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella. Kaneilla ei havaittu kehitystoksisuutta enintään 200 mg/kg:n vuorokausiannoksilla, joilla altistus oli jopa 9-kertainen verrattuna altistukseen ihmiselle suositellulla enimmäisannoksella.

Pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa ei havaittu sotagliflotsiiniin liittyviä haittavaikutuksia tiineissä ja imettävissä rotissa eikä jälkeläisten kehityksessä.

Tutkimuksessa, jossa arvioitiin sotagliflotsiinin mahdollisia vaikutuksia nuorten rottien kehitykseen, ei havaittu sotagliflotsiiniin liittyvää toksisuutta, kun uroksille annettiin suun kautta enintään noin 18 kertaa ja naaraille 31 kertaa ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (400 mg/vrk) suurempi annos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen, vedetön piioksidi
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi)
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

Painoväri

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkaukset, joissa on 10, 20, 30, 60, 90, 100 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia, ja monipakkaus, jossa on 200 kalvopäällysteistä tablettia (2 pakkausta, joissa on kummassakin 100 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Zynquista 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:

EU/1/19/1363/001 10 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/002 20 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/003 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/004 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/005 90 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/006 100 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/007 180 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) kalvopäällysteistä tablettia (monipakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 Huhtikuu 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen Zynquista-valmisteen (sotagliflotsiini) markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa käytettäväksi insuliinihoidon lisänä parantamaan glukoositasapainoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joiden painoindeksi on $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ja jotka eivät ole saavuttaneet riittävää glukoositasapainoa optimaalisesta insuliinihoidosta huolimatta, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sotagliflotsiinia koskevien koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusmateriaalien tavoitteena on opastaa, miten hallitaan diabeettista ketoasidoosia koskevaa riskiä tyyppin 1 diabetesta sairastavilla potilailla.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa sotagliflotsiini on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/hooltajilla, joiden odotetaan määräävän, jakelevan tai käyttävän valmistetta on saatavillaan:

- terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas, jossa on lääkärin muistilista
- potilaan/hooltajan opas
- potilaskortti

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettussa oppaassa, jossa on lääkärin muistilista, on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

- Sotagliflotsiini ei korvaa insuliinia (eikä muuta insuliiniherkkyyttä).
- Sotagliflotsiinihoito suurentaa diabeettisen ketoasidoosin riskiä.
- Jos potilas saa sotagliflotsiinihoitoa, glukoosiarvot eivät riittävän tarkasti kuvaa insuliinitarvetta, ja diabeettinen ketoasidoosi voi ilmetä sotagliflotsiinihoidon aikana silloinkin, kun veren glukoosipitoisuus on alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Siksi glukoosiarvojen lisäksi on seurattava ketoainearvoja.
- Jos potilaalla on euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi, hän saattaa tarvita glukoosia diabeettisen ketoasidoosin vuoksi annettavan tavanomaisen hoidon lisäksi, ja sotagliflotsiinihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee diabeettinen ketoasidoosi.
- Ohjeet lääkärille, jotta hän voi arvioida, soveltuuko potilas saamaan sotagliflotsiinilääkemääräyksen, esimerkiksi potilaiden valintakriteerit, kuten insuliinihoidon noudattaminen ja insuliinikynnysarvot, potilaan beetahydroksibutyraattiarvo alle 0,6 mmol/l tai virtsan ketoainearvo alle 1+, painoindeksi ≥ 27 kg/m², ei diabeettisen ketoasidoosin riskitekijöitä.
- Ohjeet lääkärille, jotta hän voi arvioida potilaan valmiuksia ja sitoutuneisuutta ketoainearvojen itsenäiseen mittaamiseen ennen hoitoa ja hoidon aikana.
- Yhteenveto suosituksista potilaille, erityisesti suosituksista, jotka koskevat veren ketoainepitoisuuden mittaamista ja sairauspäiviin liittyviä järjestelyjä.
- Insuliinipumpun käyttäjät: sotagliflotsiinia saa määrätä vain potilaille, jotka ovat perehtyneet pumpun käyttöön ja hallitsevat tavallisimmat ongelmanratkaisukeinot tilanteissa, joissa insuliinin vapautuminen pumpusta keskeytyy pumpun toimintahäiriön vuoksi.
- Neuvo potilasta, arvioi hänen sitoutumisensa ketoainearvojen seurantaan, selvitä potilaan lähtötilanteen ketoainearvo 1–2 viikon ajalta ennen hoidon aloittamista ja varmista, että potilas
 - on saanut opastusta ja harjoitusta ketoainearvojen mittaamiseen ja tulosten tulkintaan sekä toimenpiteisiin, joihin tulosten perusteella pitää ryhtyä
 - on suostuvainen ja kykenee mittaamaan ketoainearvot lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti
 - on saanut riittävästi tietoa siitä, miten toimia sairastumisen yhteydessä.
- Varmista, että potilaan insuliinihoito on optimaalinen ennen kuin hän aloittaa sotagliflotsiinihoidon.
- Sotagliflotsiinihoito on tilapäisesti keskeytettävä ennen leikkaustoimenpidettä tai sairaalahoitoa vaativan vakavan akuutin sairauden vuoksi.
- Jos sotagliflotsiinin lisääminen potilaan hoito-ohjelmaan johtaa huomattavaan insuliinitarpeen pienenemiseen, on harkittava sotagliflotsiinihoidon keskeyttämistä diabeettisen ketoasidoosin suurentuneen riskin välttämiseksi.

Potilaan/hooltajan oppaan pitää sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Sotagliflotsiini ei korvaa insuliinia.
- Diabeettinen ketoasidoosi voi ilmetä sotagliflotsiinihoidon aikana silloinkin, kun veren glukoosipitoisuus on alle 14 mmol/l (250 mg/dl), eli selvitys siitä, mitä euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi tarkoittaa.
- Diabeettisen ketoasidoosin oireet ja merkit – jos niitä ei hoideta riittävästi, diabeettinen ketoasidoosi voi olla vakava ja johtaa kuolemaan.
- Miten ketoainearvot mitataan, miten tuloksia tulkitaan ja miten toimitaan, jos ilmenee hyperketonemia tai diabeettinen ketoasidoosi (ota välittömästi yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen, jos beetahydroksibutyraattiarvo on yli 0,6 mmol/l ja sinulla on oireita tai jos beetahydroksibutyraattiarvo on yli 1,5 mmol/l riippumatta siitä, onko sinulla oireita).

- Hoidon aikana insuliiniannosta ei pidä pienentää, ellei se ole tarpeen hypoglykemian ehkäisemiseksi, ja pienentäminen on tehtävä varovasti ketoosin ja diabeettisen ketoasidoosin välttämiseksi.
- Älä aloita energiansaantirajoitusten tai hiilihydraattien saantia koskevien rajoitusten noudattamista sotagliflotsiinihoidon aikana.

Potilaskortin pitää sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Potilaan pitää näyttää aina näyttää potilaskortti käydessään terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla.
 - Diabeettinen ketoasidoosi voi ilmetä sotagliflotsiinihoidon aikana silloinkin, kun veren glukoosipitoisuus on alle 14 mmol/l (250 mg/dl).
 - Diabeettisen ketoasidoosin oireet ja merkit.
 - Jos potilaalla on euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi, hänelle on annettava glukoosia, insuliinia ja nestettä diabeettisen ketoasidoosin hoitamiseksi, ja sotagliflotsiinihoito on lopetettava.
 - Sotagliflotsiinihoito on tilapäisesti keskeytettävä ennen leikkaustoimenpidettä tai sairaalahoitoa vaativan vakavan akuutin sairauden vuoksi.
 - Sotagliflotsiinia määränneen lääkärin yhteystiedot ja potilaan nimi.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): Jotta voidaan arvioida diabeettisen ketoasidoosin ilmaantuvuutta sotagliflotsiinihoitoa saaneilla tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla ja siten Euroopassa riskien minimoimiseksi toteutettujen toimenpiteiden tehokkuutta, myyntiluvan haltijan on toteutettava havainnoiva kohorttitutkimus ja toimitettava sen tulokset. Tutkimuksessa käytetään olemassa olevia tietolähteitä niistä Euroopan maista, joissa sotagliflotsiini tuodaan markkinoille tyypin 1 diabeteksen hoitoon.	31.12.2024

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (jossa Blue Box –tiedot)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynquista 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sotagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg sotagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
10 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zynquista

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (sisältää BLUE BOX -TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynquista 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sotagliflotsiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg sotagliflotsiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen
Monipakkaus: 200 (2 x 100) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1363/008 200 kalvopäällysteistä tablettia (2 pakkausta, joissa on 100 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zynquista

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄPAKKAUS ilman Blue Box -tietoja

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynquista 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sotagliflottiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg sotagliflottiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

100 kalvopäällysteistä tablettia
Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1363/008 200 kalvopäällysteistä tablettia (2 pakkausta, joissa on 100 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Zynquista

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zynquista 200 mg tabletit
sotagliflotsiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Guidehouse Germany GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Potilaskortti

Potilaskortti

Tämä kortti sisältää tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa diabeettisesta ketoasidoosista

▼Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista seuraavalle taholle: [Täytetään kansallisesti (esimerkiksi puhelinnumero...)]

Tietoa potilaalle:

Pidä tämä kortti aina mukana ja näytä se aina tapaamallesi terveydenhuollon ammattilaiselle, jotta hän saa tiedon saamastasi Zynquista-hoidosta.

Katso potilaalle/hoitajalle tarkoitettu oppaasta lisätietoa Zynquista-valmisteen käytöstä, josta olet keskustellut lääkärin kanssa, sekä diabeettisen ketoasidoosin riskistä. Pakkausselosteesta löydät täydelliset tiedot Zynquista-valmisteesta ja sen käyttöohjeet.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille:

Tämä potilas käyttää Zynquista-valmistetta tyyppin 1 diabeteksen hoitoon. Tämä valmiste on tarkoitettu käytettäväksi insuliinihoidon lisänä parantamaan glukoositasapainoa tyyppin 1 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joiden painoindeksi on $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ ja jotka eivät ole saavuttaneet riittävää glukoositasapainoa optimaalisesta insuliinihoidosta huolimatta.

- Zynquista suurentaa diabeettisen ketoasidoosin riskiä. Diabeettinen ketoasidoosi voi ilmetä Zynquista-valmistetta saaneilla potilailla silloinkin, kun veren glukoosipitoisuus on alle 14 mmol/l (250 mg/dl). Tämä diabeettisen ketoasidoosin epätyypillinen ilmeneminen voi viivästyttää diagnoosia ja hoitoa.
- Zynquista-valmistetta saavilla potilailla glukoosiarvot eivät osoita luotettavasti diabeettista ketoasidoosia, joten niiden lisäksi on seurattava ketoainearvoja.
- Diabeettisen ketoasidoosin oireita ja merkkejä ovat
 - pahoinvointi, oksentelu tai vatsakipu
 - ruokahaluttomuus
 - epänormaalin voimakas jano
 - epätavallinen väsymys tai uneliaisuus
 - hengitysvaikeudet
 - sekavuus.
- Keskeytä Zynquista-hoito välittömästi, jos potilaan beetahydroksibutyraattiarvo on $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (virtsan ketoainepitoisuus +) ja potilaalla on oireita tai jos beetahydroksibutyraattiarvo on $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (virtsan ketoainepitoisuus ++) riippumatta siitä, onko potilaalla oireita.
- Jos potilaalla on euglykeeminen diabeettinen ketoasidoosi, hänelle on annettava glukoosia, insuliinia ja nestettä diabeettisen ketoasidoosin hoitamiseksi, ja sotagliflotsiinihoito on lopetettava.
- Zynquista-hoito on tilapäisesti keskeytettävä ennen leikkaustoimenpidettä tai sairaalahoitoa vaativan vakavan akuutin sairauden vuoksi.

Potilaan nimi: _____

Ensimmäisen Zynquista-lääkemääräyksen päivämäärä: _____

Hoitolaitoksen nimi: _____

Hoitavan lääkärin nimi: _____

Hoitavan lääkärin puhelinnumero: _____

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zynquista 200 mg kalvopäällysteiset tabletit sotagliflotsiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zynquista on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zynquista-valmistetta
3. Miten Zynquista-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zynquista-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zynquista on ja mihin sitä käytetään

Zynquista-valmisteen vaikuttava aine on sotagliflotsiini, joka on veren glukoosipitoisuutta (verensokeria) pienentävä lääke. Sotagliflotsiini hidastaa ja vähentää glukoosin imeytymistä ruuasta ja suurentaa virtsan kautta poistuvan glukoosin määrää. Yhdessä nämä vaikutukset auttavat pienentämään veren suurentunutta glukoosipitoisuutta diabetesta sairastavilla potilailla.

Zynquista-valmistetta käytetään insuliinihoidon lisänä aikuisille, joilla on tyypin 1 diabetes ja joiden painoindeksi on vähintään 27 kg/m². Painoindeksi on mitta-arvo, joka kuvaa painon ja pituuden suhdetta. Tyypin 1 diabetes on sairaus, jossa elimistön immuunijärjestelmä tuhoaa haiman insuliinia tuottavat solut, jolloin elimistö tuottaa hyvin vähän tai ei lainkaan insuliinia. Insuliini on hormoni, joka tavallisesti säätelee ihmisen verensokeria.

On tärkeää, että jatkat myös lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa sovitun ruokavalion, liikuntaohjelman ja insuliinihoidon noudattamista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zynquista-valmistetta

Älä ota Zynquista-valmistetta

- jos olet allerginen sotagliflotsiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Diabeteksen yhteydessä voi kehittyä mahdollisesti hengenvaarallinen tila, diabeettinen ketoasidoosi, jos virtsan tai veren ketoainepitoisuus on suurentunut. Ketoaineiden suurentuminen havaitaan laboratoriotutkimuksissa. Jos havaitset oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään

sairaalaan.

Diabeettisen ketoasidoosin riskiä voi suurentaa pitkittynyt paasto, runsas alkoholin käyttö, lääkkeiden väärinkäyttö, kuivuminen, äkillinen insuliiniannoksen pienentäminen tai suuresta leikkauksesta, vakavasta sairaudesta tai infektiosta johtuva suurentunut insuliinin tarve. Katso myös kohta 4. Pakkauksessa on tämän pakkausselosteen lisäksi potilaskortti. Se sisältää tärkeää turvallisuutta koskevaa tietoa, jota tarvitset ennen Zynquista-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri varaa ajan erityiselle neuvontatilaisuudelle, jossa keskustellaan diabeettisen ketoasidoosin riskistä, diabeettisen ketoasidoosin riskitekijöiden, oireiden ja merkkien tunnistamisesta, siitä, miten ja milloin ketoainearvoja pitää seurata sekä miten pitää toimia, jos ketoainepitoisuus on kohonnut.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Zynquista-valmistetta ja hoidon aikana:

- jos sinulla on jokin seuraavista oireista, jotka saattavat olla merkkejä vakavasta tilasta, diabeettisesta ketoasidoosista (**ks. myös kohta 4**):
 - pahoinvointi, oksentelu tai vatsakipu
 - voimakas janon tunne
 - jatkuva väsymyksen tunne
 - suuri ketoainepitoisuus virtsakokeissa tai suuri beetahydroksibutyraattipitoisuus (BHB) verikokeissa
 - hengitysvaikeudet / nopea, syvä hengittäminen
 - hedelmäiseltä tuoksuva hengitys
 - keskittymisvaikeudet tai sekavuus
 - nopea laihtuminen
- jos sinulla on äkillinen sairaus tai sinulle tehdään leikkaus
- jos sinulla ei ole käytettävissäsi ketoainepitoisuuden mittaukseen tarvittavia välineitä tai et pääse välittömästi lääkärin vastaanotolle, jos veren tai virtsan ketoainearvo on kohonnut
- jos insuliiniannoksesi on pieni
- jos noudatat kalorirajoituksia, hiilihydraattien saantia koskevia rajoituksia tai ketogeenista ruokavaliota
- jos sinulla on ollut äskettäin tai toistuvasti diabeettinen ketoasidoosi (1 jakso edeltävien 3 kuukauden aikana tai useampi kuin 1 jakso edeltävien 6 kuukauden aikana)
- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on munuais- tai virtsatietulehdus. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Zynquista-valmisteen käytön, kunnes olet parantunut.
- jos sinulla on ollut kroonisia tai toistuvia sukupuolielinten hiivatulehduksia (kandidiaasi)
- jos sinulla on kuivumisriski (jos esimerkiksi käytät lääkkeitä, jotka lisäävät virtsantuotantoa [diureetteja] tai matalan verenpaineen riski tai jos olet yli 65-vuotias). Kysy, miten kuivumista voi ehkäistä.
- jos sinulla ilmenee samanaikaisesti oireita, joita ovat sukupuolielinten tai sukupuolielinten ja peräaukon välisen alueen kipu, arkuus, punoitus tai turvotus ja joihin liittyy kuumetta tai yleistä huonovointisuutta. Nämä oireet voivat olla merkki harvinaisesta, mutta vakavasta tai jopa hengenvaarallisesta infektiosta, välilihan nekrotisoivasta faskiitista eli Fournier'n gangreenista, joka tuhoaa ihonalaista kudosta. Fournier'n gangreeni vaatii välitöntä hoitoa.

Jalkojen hoito

Kaikkien diabetesta sairastavien potilaiden on tärkeää tarkistaa jalkansa säännöllisesti ja noudattaa muita lääkärin tai sairaanhoitajan mahdollisesti antamia jalkojen hoitoa koskevia ohjeita.

Virtsan glukoosipitoisuus

Zynquista-valmisteen vaikutustavan vuoksi virtsan sokerimäärityksen tulos on positiivinen tämän lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Zynquista-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska valmistetta ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Zynquista

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- digoksiini tai digitoksiini (sydänvaivojen hoitoon käytettäviä lääkkeitä). Digoksiinin tai digitoksiinin pitoisuus veressäsi on ehkä tutkittava, jos otat näitä lääkkeitä Zynquista-valmisteen kanssa.
- fenytoiini tai fenobarbitaali (epilepsiakohtausten hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- ritonaviiri (HIV-lääke)
- rifampisiini (antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden infektioiden hoitoon).

Koska sotagliflotsiinia käytetään yhdessä insuliinin kanssa, hoidon aikana voi ilmetä hypoglykemiaa. Lääkäri saattaa pienentää insuliiniannostasi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Keskustele lääkärin kanssa, mikä on paras tapa tasapainottaa verensokeria raskauden aikana. Zynquista-valmistetta ei pidä käyttää kuuden viimeisen raskauskuukauden aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos haluat imettää tai imetät. Ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon. Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zynquista ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Zynquista-valmistetta käytetään kuitenkin insuliinin kanssa, mikä voi alentaa verensokeria liikaa (hypoglykemia) ja aiheuttaa erilaisia oireita, kuten vapinaa, hikoilua ja muutoksia näkökyvyssä, ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos sinua huimaa, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita diabeteshoidon aikana.

3. Miten Zynquista-valmiste otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Zynquista-valmistetta otetaan

Zynquista-valmisteen suositeltu annos on yksi 200 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa ennen päivän ensimmäistä ateriaa. Lääkäri voi päättää suurentaa annoksesi 400 mg:aan kerran vuorokaudessa. Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen. Älä muuta annosta, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Zynquista otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta.
- Tabletti on otettava ennen päivän ensimmäistä ateriaa.
- Noudata lääkärin antamia ohjeita insuliiniannoksesta Zynquista-hoidon aikana.

Lääkäri määrää Zynquista-valmistetta insuliinihoidon kanssa verensokerin alentamiseen. Noudata lääkärin antamia ohjeita näiden muiden lääkkeiden käytöstä. Näin saavutat terveytesi kannalta parhaat tulokset.

Jos otat enemmän Zynquista-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene sairaalaan, jos otat enemmän Zynquista-tabletteja kuin sinun pitäisi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Zynquista-valmistetta

Jos annos jää ottamatta, ota se heti kun muistat unohtuneen annoksen.
Älä ota kaksinkertaista Zynquista-annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Zynquista-valmisteen käytön

Älä lopeta Zynquista-valmisteen käyttöä ennen kuin olet ensin keskustellut siitä lääkärisi kanssa.
Verensokeriarvosasi voivat kohota, kun lopetat Zynquista-valmisteen käytön.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulle ilmenee seuraavia haittavaikutuksia:

Diabeettinen ketoasidoosi, jota ilmenee yleisesti (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)
Diabeettisen ketoasidoosin merkkejä ja oireita ovat (katso myös kohta 2, "**Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**"):

- pahoinvointi, oksentelu tai vatsakipu
- voimakas janon tunne
- jatkuva väsymyksen tunne
- suuri ketoainepitoisuus virtsakokeissa tai suuri beetahydroksibutyraattipitoisuus (BHB) verikokeissa
- hengitysvaikeudet / nopea, syvä hengittäminen
- hedelmäiseltä tuoksuva hengitys
- keskittymisvaikeudet tai sekavuus
- nopea laihtuminen

Zynquista-hoidon aikana diabeettisen ketoasidoosin riski on suurentunut, ja siihen voi liittyä pieni, keskisuuri tai suuri veren glukoosipitoisuus. Tarkista ketoainearvosasi säännöllisesti ensimmäisten kahden viikon aikana Zynquista-hoidon aloittamisen jälkeen. Jos sinulla on jokin näistä oireista, tai olet tilanteessa, joka voi suurentaa diabeettisen ketoasidoosin riskiä, sinun on tarkistettava ketoainearvosasi joko verestä tai virtsasta. Jos käytät insuliinipumppua, seuraa ketoainearvojesi 3-4 tunnin ajan pumpun materiaalien vaihtamisen jälkeen. Jos epäilet, että sinulla saattaa olla diabeettinen ketoasidoosi tai ketoainearvosasi ovat kohonneet, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene lähimpään sairaalaan. Lääkäri saattaa päättää lopettaa Zynquista-hoidon tilapäisesti. Erityisessä lääkärin varaamassa neuvontatilaisuudessa keskustellaan siitä, miten pidät kohonneet ketoainearvot hallinnassa diabeettisen ketoasidoosin välttämiseksi (ks. kohta 2).

Pidä aina mukanasasi potilaskortti, jonka sait lääkäriltä ja joka on myös pakkauksessa. Näytä se lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle aina, kun tarvitset mitä tahansa hoitoa. Potilaskortin voi saada myös lukemalla tässä oleva QR-koodi tai käymällä tällä verkkosivustolla:

[QR-koodi lisättävä + <www.qr-zynquista.sanofi.eu>]

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- hiivatulehdus (kandidiaasi) emättimessä (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen erite tai haju)

Yleiset (voivat ilmetä yli 1 henkilöllä sadasta)

- ripuli
- suurentunut veren ketoainepitoisuus

- hiivatulehdus (kandidiaasi) peniksessä (oireita voivat olla ärsytys, kutina, epätavallinen erite tai haju)
- virtsamäärän lisääntyminen tai tihentynyt virtsaamistarve
- virtsatieinfektio, jonka oireita ovat kirvely virtsatessa, virtsan sameus, kipu lantion alueella tai keskiselässä (kun munuaisissa on infektio)
- kuivuminen (elimistön liiallinen nestehukka, jonka oireita ovat suun kuivuminen, huimaus, huterat olo, heikotus erityisesti seisomaan noustessa, pyörtyminen)
- ilmavaivat
- verikokeet saattavat osoittaa, että ”huonon” kolesterolin (LDL-kolesteroli, erään tyyppinen rasva veressä) määrä on suurentunut
- verikokeet saattavat osoittaa, että veren punasolujen (hematokriitti) määrä on suurentunut
- verikokeet saattavat osoittaa munuaisten toimintaan liittyvien arvojen (kuten kreatiniinin) suurentuneen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zynquista-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Zynquista-valmistetta, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zynquista-valmiste sisältää

- Vaikuttava aine on sotagliflotsiini. Yksi tabletti sisältää 200 mg sotagliflotsiinia
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460i), kroskarmelloosinatrium, kolloidinen, vedetön piioksidi, magnesiumstearaatti, talkki.
 - Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi), makrogoli, titaanidioksidi (E171), talkki, indigokarmiinalumiinilakka (E132).
 - Painoväri: shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Zynquista 200 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on soikea, sininen tabletti, jonka toisella puolella on mustalla merkintä ”2456” (tabletin pituus: 14,2 mm, tabletin leveys: 8,7 mm).

Zynquista toimitetaan PVC/PCTFE/alumiiniläpipainopakkauksissa.

Pakkaukset, joissa on 10, 20, 30, 60, 90, 100 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia, ja monipakkaus, jossa on 200 kalvopäällysteistä tablettia (2 pakkausta, joissa on kummassakin 100 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Saksa

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>