

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg sotagliflozin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oval, blå filmdrasjert tablett med "2456" trykket på den ene siden med svart blekk (tablettlengde: 14,2 mm, tablettbredde: 8,7 mm).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Zynquista er indisert som tillegg til insulinbehandling for å forbedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 1 med kroppsmasseindeks (BMI)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Zynquista skal startes opp og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av diabetes mellitus type 1.

#### Dosering

Anbefalt dose er 200 mg sotagliflozin én gang daglig før dagens første måltid. Etter minst tre måneders behandling, kan dosen økes til 400 mg én gang daglig hos pasienter som tolererer sotagliflozin 200 mg, dersom ytterligere glykemisk kontroll er påkrevet.

Før oppstart av behandling med sotagliflozin 200 mg og før doseøkning til sotagliflozin 400 mg:

- Risikofaktorer for diabetisk ketoacidose (DKA) skal vurderes og ketonnivåer evalueres som normalt. Dersom ketoner er forhøyede (betahydroksybutyrat (BHB)-måling i blodet høyere enn 0,6 mmol/l eller urinketoner én pluss (+)), skal hverken behandling med sotagliflozin startes opp eller dosen økes til sotagliflozin 400 mg inntil ketonnivåene er normale (se pkt. 4.4).
- Det anbefales at pasientens blod- eller urinketonnivå ved baseline måles flere ganger i løpet av én til to uker før oppstart av behandling med sotagliflozin. Pasienter bør også gjøre seg kjent med hvordan atferden deres og omstendigheter påvirker ketonnivået.

- Pasienter må selv kunne håndtere rutinemessige forhold ved sykdommen sin, inkludert måling av glukose og ketoner.
- Pasienter bør i et dedikert veiledningsmøte informeres om risikoen for DKA, hvordan man gjenkjenner risikofaktorer for DKA, tegn eller symptomer, hvordan og når man skal måle ketonnivåene og hva som skal gjøres dersom ketonnivåene er forhøyede (se pkt. 4.4).
- Korreksjon av volumdepleksjon anbefales hos pasienter med denne tilstanden før oppstart av sotagliflozin (se pkt. 4.4).

Sotagliflozin må kun administreres som tillegg til insulin. For å unngå hypoglykemi ved den første dosen med sotagliflozin, kan en reduksjon på 20 % av bolusdosen av insulin ved det første måltidet vurderes. Etterfølgende bolusdoser justeres individuelt ut fra blodglukosemålingene. Ingen reduksjon av basalinsulin anbefales ved oppstart av sotagliflozin. Etterfølgende basalinsulin bør justeres ut fra blodglukosemålingene. Når det er nødvendig bør dosereduksjon av insulin utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA.

*Måling av ketoner under behandling:*

Ketoner skal regelmessig overvåkes de første én til to behandlingssukene med sotagliflozin.

Hyppigheten av ketonmåling (enten blod eller urin) etter oppstart av behandling bør individualiseres i henhold til pasientens livsstil og/eller risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Pasientene bør informeres om hva som skal gjøres dersom ketonnivåene er forhøyede. De anbefalte tiltakene er listet opp i tabell 1. Måling av ketonnivåer i blodet foretrekkes over urin.

**Tabell 1: Tiltak ved forhøyede ketonnivåer**

Klinisk fase	Ketonnivå i blod (betahydroksybutyrat)	Ketonnivå i urin	Tiltak
Ketonemi eller ketonuri	0,6-1,5 mmol/l	Spormengde eller Lavt  +	<p>Pasienten kan ha behov for tillegg av hurtigvirkende insulin og å drikke vann. Det bør inntas ekstra karbohydrater hvis glukosenivåene er normale eller lave.</p> <p>Ketonnivåene bør måles igjen etter to timer. Mål glukosenivåene hyppig for å unngå hyperglykemi eller hypoglykemi.</p> <p>Pasienten skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp og seponere sotagliflozin hvis nivåene vedvarer eller symptomer oppstår.</p>
Truende DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderat ++	<p>Pasienten skal umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp og seponere sotagliflozin.</p> <p>Pasienten kan ha behov for tillegg av hurtigvirkende insulin og drikke vann. Det bør inntas ekstra karbohydrater hvis glukosenivåene er normale eller lave.</p> <p>Ketonnivåene bør måles igjen</p>

			etter to timer. Mål glukosenivåene hyppig for å unngå hyperglykemi eller hypoglykemi.
Sannsynlig DKA	> 3,0 mmol/l	Høyt til Svært høyt +++ / ++++	Pasienten skal umiddelbart reise til legevakten og seponere sotagliflozin.  Pasienten kan ha behov for tillegg av hurtigvirkende insulin og drikke vann. Det bør inntas ekstra karbohydrater hvis glukosenivåene er normale eller lave.

#### *Glemt dose*

Dersom en dose glemmes, skal den tas så snart pasienten husker det. Det skal ikke tas en dobbelt dose samme dag.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er anbefalt basert på alder.

Hos pasienter som er 65 år og eldre, bør det tas hensyn til nyrefunksjon og økt risiko for volumdepleksjon (se pkt. 4.4 og 4.8). På grunn av begrenset terapeutisk erfaring hos pasienter som er 75 år og eldre, anbefales ikke oppstart av behandling med sotagliflozin.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det anbefales å måle nyrefunksjonen før oppstart av sotagliflozin og regelmessig deretter (se pkt. 4.4).

Oppstart av sotagliflozin anbefales ikke når eGFR er under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og sotagliflozin bør seponeres dersom eGFR er vedvarende under 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (se pkt. 4.4 og 4.8).

Sotagliflozin bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresvikt (ESRD) eller hos pasienter på dialyse siden det ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Sotagliflozin er ikke anbefalt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av sotagliflozin hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Sotagliflozin skal tas én gang daglig før dagens første måltid.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

### Diabetisk ketoacidose

Natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2) - hemmere skal brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for DKA. I de kliniske studiene (to samlede 52-ukers placebokontrollerte studier) med sotagliflozin var forekomsten av diabetisk ketoacidose (DKA) høyere i behandlingsgruppen med sotagliflozin sammenlignet med placebogruppen (se pkt. 4.8).

#### *Før oppstart av sotagliflozin*

Før behandlingsstart skal pasienter evalueres med tanke på risiko for DKA.

Sotagliflozin skal ikke startes når pasienter har forhøyet risiko for DKA, slik som:

- Pasienter med lavt insulinbehov.
- Pasienter som ikke står på optimal insulindose eller som nylig har hatt problemer med etterlevelse eller gjentakende feil ved insulindosering, og som det ikke er sannsynlig at vil opprettholde tilfredsstillende insulindosering.
- Pasienter med nylig eller gjentakende DKA (f.eks. 1 episode de siste 3 månedene eller mer enn 1 episode de siste 6 månedene).
- Pasienter med økt insulinbehov grunnet akutt sykdom eller kirurgi.
- Pasienter med forhøyede ketonnivåer (BHB-måling høyere enn 0,6 mmol/l eller urinketoner én pluss (+)). Dersom ketonnivåene er forhøyede (BHB-måling høyere enn 0,6 mmol/l) skal behandling med sotagliflozin ikke startes før ketonnivåene er normale (se pkt. 4.2).
- Pasienter som ikke kan eller vil måle ketoner.
- Pasienter som insisterer på å opprettholde kalori restriksjon, karbohydratrestriksjon eller en ketogen diett, eller som kronisk underdoserer insulin (f.eks. for å forbli i lipolytisk stadium).
- Pasienter med overdrevent alkoholinntak eller som bruker ulovlige rusmidler.

Pasienter som bruker insulinpumpe har en høyere risiko for DKA, og bør kjenne til bruk av pumpen, vanlige feilsøkningsstrategier når insulintilførselen via pumpen blir avbrutt (problemer med innstikkestedet, tett slange, tomt reservoar osv.) og bruk av tilleggsinjeksjoner av insulin med penn eller sprøyte ved behov i tilfelle pumpefeil. Pasienter bør vurdere å overvåke ketonnivået tre til fire timer etter å ha byttet pumpematerialer. Pasienter som bruker pumpe bør også sjekke ketonnivået ved ethvert mistenkt insulinavbrudd, uavhengig av blodglukosenivå. Insulininjeksjoner bør gis innen 2 timer etter et uforklarlig høyt blodglukosenivå og behandling med sotagliflozin bør avbrytes. Dersom ketonnivået er høyt, følg instruksjonene gitt ovenfor i tabell 1 (se pkt. 4.2).

Sotagliflozin skal kun gis til pasienter:

- som har tilgang til utstyr for måling av ketonnivået og umiddelbar tilgang til en lege ved forhøyede nivåer av blod- eller urinketoner.
- som har evne til å måle ketonnivået og som har fått opplæring i når det er mest hensiktsmessig.

I løpet av det dedikerte veiledningsmøtet med pasienten ved første gangs forskrivning av sotagliflozin skal det fremvises "Veiledning for pasienter/omsorgspersoner" og pasientkort. Disse er også tilgjengelige via QR-koden eller nettsiden. Pasientkortet er også tilgjengelig i pakningen.

Pasienten skal informeres om:

- hvordan de kan gjenkjenne risikofaktorer som kan predisponere for ketose og DKA (inkludert, men ikke begrenset til, nylig eller gjentakende DKA, glemte eller reduserte insulindoser, redusert kaloriinntak eller alvorlig dehydrering, hard fysisk aktivitet, samtidig sykdom, kirurgi, alkoholmisbruk og, hos pasienter som bruker insulinpumpe, avbrutt insulininfusjon),
- hvordan de kan gjenkjenne tegn eller symptomer på DKA, med vekt på at DKA også kan oppstå når blodglukosenivåene er under 14 mmol/l (250 mg/dl),
- når behandling med sotagliflozin skal seponeres (se pkt. 4.2).
- hva som skal gjøres når det er mistanke om ketose/DKA.

Det anbefales at pasientens blod- eller urinketonnivå ved baseline måles flere ganger i løpet av én til to uker før oppstart av behandling med sotagliflozin. Pasienter bør også gjøre seg kjent med atferd og omstendigheter forbundet med økt ketonnivå og hvordan dette kan håndteres.

#### *Håndtering av risiko for DKA*

Risikoen for diabetisk ketoacidose må vurderes ved ikke-spesifikke symptomer som kvalme, oppkast, anoreksi, abdominalsmerter, overdreven tørste, pustevansker, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Det er mulig at bivirkninger som oppstår med sotagliflozin kan ligne på symptomer på DKA. Dersom disse symptomene oppstår, bør pasienter umiddelbart undersøkes for ketoacidose ved å måle urin- eller blodketoner, uavhengig av blodglukosenivået. Episoder med DKA ved bruk av sotagliflozin kan være atypiske ved at pasienter ikke har like høyt blodsukkernivå som forventet. Denne atypiske presentasjonen av DKA (dvs. normalt eller lett økt blodglukosenivå) kan forsinke diagnose og behandling.

#### *Under behandlingen med sotagliflozin*

- Pasienten skal holdes på optimal insulindosering.
- Når det er nødvendig for å hindre hypoglykemi, bør dosereduksjon av insulin utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA (se pkt. 4.2).
- Vurder å seponere sotagliflozin dersom tilfredsstillende insulinbehandling ikke kan oppnås under behandlingen.

Behandling med sotagliflozin bør avbrytes hos pasienter som er innlagt for større kirurgiske inngrep eller akutte, alvorlige sykdommer.

#### *Måling av ketonnivået under behandling*

Etter oppstart av sotagliflozin skal ketoner regelmessig overvåkes de første én til to behandlingsukene. Deretter bør hyppigheten av ketonivåmåling individualiseres i henhold til pasientens livsstil og/eller risikofaktorer. For alle pasienter anbefales det at ketoner måles ved endringer av normal rutine, inkludert redusert karbohydratinntak, samtidig sykdom, reduksjoner i den totale daglige insulindoseringen, fysisk aktivitet og stress. Ketoner bør måles gjentatte ganger ved tegn eller symptomer som samsvarer med DKA eller euglykemisk DKA. Måling av ketonivåer i blodet foretrekkes over urin.

Pasientene må informeres om hva som skal gjøres dersom ketonivåene er forhøyede. De anbefalte tiltakene er listet opp i tabell 1 (se pkt. 4.2).

#### *Behandling av DKA*

Behandlingen med sotagliflozin skal seponeres umiddelbart hos pasienter med mistenkt eller diagnostisert DKA.

DKA kan forekomme med lavt, normalt eller høyt blodglukosenivå med sotagliflozin. DKA skal behandles i henhold til standard praksis. Tillegg av karbohydrater kan være nødvendig basert på glukosenivåene, i tillegg til hydrering og ekstra hurtigvirkende insulin (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Med mindre årsaken til ketoacidosen identifiseres og løses (f.eks. pumpevikt, akutt samtidig sykdom, overdreven reduksjon av insulin), anbefales det ikke å gjenoppstarte sotagliflozin.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Unormal nyrefunksjon (økt serumkreatinin og redusert eGFR) kan forekomme etter oppstart med sotagliflozin (se pkt. 4.8). Pasienter med hypovolemi kan ha større tendens til å oppleve slike endringer.

Sotagliflozin skal ikke startes opp hos pasienter med eGFR < 60 ml/min og bør seponeres dersom eGFR er vedvarende under 45 ml/min (se pkt. 4.4 og 4.8).

Sotagliflozin bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, terminal nyresvikt (ESRD) eller hos pasienter på dialyse siden det ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Overvåking av nyrefunksjonen anbefales som følger:

- Før oppstart med sotagliflozin og deretter regelmessig, minst årlig (se pkt. 4.2).
- Før oppstart av samtidige legemidler som kan redusere nyrefunksjonen og deretter regelmessig.
- Hyppigere overvåking av nyrefunksjonen, minst 2 til 4 ganger i året, anbefales hos pasienter med eGFR under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset erfaring hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon i kliniske studier. Sotagliflozin er ikke anbefalt hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, siden eksponeringen for sotagliflozin kan være økt hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Hypotensjon/volumdepleksjon

Basert på virkningsmekanismen til natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT-2) - hemmere, som er å øke urinutskillelse av glukose (UGE), induserer sotagliflozin en osmotisk diurese som kan redusere intravaskulært volum og senke blodtrykket (se pkt. 4.8 og 5.1). Sotagliflozin kan forårsake redusert intravaskulært volum (se pkt. 4.8). Etter oppstart av sotagliflozin kan symptomatisk hypotensjon forekomme, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, eldre, hos pasienter med lavt systolisk blodtrykk og hos pasienter som bruker diuretika. Før oppstart av sotagliflozin bør det vurderes om det foreligger redusert volum, og volumstatus bør korrigeres hvis indisert. Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på hypotensjon etter behandlingsstart.

Ved tilstander som kan føre til væsketap (f.eks. gastrointestinal sykdom), anbefales nøye overvåking av volumstatus (f.eks. fysisk undersøkelse, blodtrykksmåling, laboratorietester, inkludert hematokrit) og elektrolytter hos pasienter som får sotagliflozin. Det bør vurderes å avbryte behandlingen med sotagliflozin midlertidig inntil væsketapet er korrigert.

### Genitale soppinfeksjoner

I samsvar med mekanismen bak SGLT2-hemming med økt urinutskillelse av glukose (UGE), øker sotagliflozin risikoen for genitale soppinfeksjoner som rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Pasienter som tidligere har hatt kroniske eller tilbakevendende genitale soppinfeksjoner har større sannsynlighet for å utvikle genitale soppinfeksjoner. Pasienter bør overvåkes og behandles som nødvendig.

### Urinveisinfeksjoner

Det bør vurderes å midlertidig avbryte behandlingen med sotagliflozin ved behandling av pyelonefritt og urosepsis.

### Eldre pasienter

Eldre kan ha økt risiko for volumdepleksjon (se pkt. 4.2).

### Amputasjon av underekstremiteter

Det har blitt observert en økning i tilfeller av amputasjon av underekstremiteter (primært tær) i pågående langvarige kliniske studier med en annen SGLT2-hemmer. Det er ukjent om dette utgjør en

klasseeffekt. Som for alle pasienter med diabetes er det viktig å gi pasienter råd om rutinemessig forebyggende fotpleie.

#### Nekrotiserende fasciitt av perineum (Fourniers gangren)

Tilfeller av nekrotiserende fasciitt av perineum (også kjent som Fourniers gangren) etter markedsføring, har blitt rapportert hos kvinnelige og mannlige pasienter som har brukt andre SGLT2-hemmere. Dette er en sjelden, men alvorlig og potensielt livstruende tilstand som krever umiddelbar kirurgisk intervensjon og behandling med antibiotika.

Pasienter bør rådes til å oppsøke lege dersom de opplever en kombinasjon av symptomer som smerte, ømhet, erytem, eller hevelse i genital- eller perinealområdet, med feber eller malaise. Vær oppmerksom på at enten urogenital infeksjon eller perineal abscess kan innlede nekrotiserende fasciitt. Hvis Fourniers gangren mistenkes, bør sotagliflozin seponeres og umiddelbar behandling (inkludert antibiotika og kirurgisk debridement) igangsettes.

#### Laboratoriemålinger av urin

På grunn av virkningsmekanismen vil pasienter som tar sotagliflozin, teste positivt for glukose i urinen.

#### Interferens med laboratorietester

##### *Interferens med 1,5-anhydroglukitol (1,5-AG)-analyse*

Overvåking av glykemisk kontroll ved 1,5-AG-analyse er ikke anbefalt, da målinger av 1,5-AG er upålitelige for å vurdere glykemisk kontroll hos pasienter som bruker SGLT2-hemmere. Alternative metoder bør brukes for å overvåke glykemisk kontroll.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Effekt av andre legemidler på sotagliflozin

Samtidig administrering av et flerdoseregime med rifampicin, en induktor av flere metaboliserende UGT- og CYP-enzymmer, og en enkeltdose sotagliflozin på 400 mg førte til en reduksjon i  $AUC_{0-inf}$  (60 %) og  $C_{max}$  (40 %) av sotagliflozin. Denne reduksjonen i eksponeringen for sotagliflozin kan redusere effekten. Vurder hyppig overvåking av glukosenivået dersom en enzyminduktor (f.eks. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) må gis samtidig med sotagliflozin.

Interaksjonsstudier utført hos friske frivillige viste at metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin og orale antikonseptiva ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sotagliflozin.

#### Effekt av sotagliflozin på andre legemidler

På grunn av sotagliflozins hemming av P-gp øker  $AUC_{0-inf}$  og  $C_{max}$  av digoksin (henholdsvis 27 % og 52 %) ved samtidig administrering med sotagliflozin 400 mg. Pasienter som tar sotagliflozin og digoksin samtidig bør overvåkes som nødvendig.

Ved samtidig administrering med sotagliflozin ble det vist en økning i total eksponering for og  $C_{max}$  av rosuvastatin på henholdsvis 1,2 og 1,4 ganger. Dette ble ikke ansett som klinisk relevant. Mekanismen for den begrensede økningen er imidlertid ikke fullstendig klarlagt siden sotagliflozin og M19 (sotagliflozin 3-O-glukuronid) er karakterisert som BCRP-hemmere in vitro, og M19 også er en hemmer av OATP1B3 og OAT3. Rosuvastatin er et kjent substrat for OATP, BCRP og OAT3. Det kan ikke utelukkes at sotagliflozin kan interagere med andre sensitive substrater for OAT3, OATP og/eller BCRP (f.eks. feksofenadin, paklitaksel, bosentan, metotreksat, furosemid, benzylpenicillin) og føre til potensielt større økninger i eksponering enn sett for rosuvastatin. Det bør vurderes om ytterligere overvåking med hensyn til sikkerhet er nødvendig ved bruk av disse substratene.



Ut fra in vitro-data kan en induksjon av CYP2C9, CYP2B6 og CYP1A2 ikke utelukkes. Substrater for disse enzymene bør overvåkes for redusert effekt.

Interaksjonsstudier utført hos friske frivillige viser at sotagliflozin ikke hadde noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, metoprolol, midazolam og orale antikonseptiva.

#### *Insulin*

Insulin kan øke risikoen for hypoglykemi. Det kan være nødvendig med en lavere insulindose for å minimere risikoen for hypoglykemi når det brukes sammen med sotagliflozin (se pkt. 4.2).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av sotagliflozin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist at sotagliflozin krysser placenten.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet og graviditet (se pkt. 5.3). Farmakologisk relaterte reversible nyreforandringer ble sett i en postnatal studie på rotter, som tilsvarer graviditetens andre og tredje trimester hos mennesker (se pkt. 5.3). Sotagliflozin er derfor ikke anbefalt under graviditetens andre og tredje trimester.

Som en forholdsregel bør behandling med sotagliflozin seponeres ved påvist graviditet.

### Amming

Ingen humane data er tilgjengelig på utskillelse av sotagliflozin i morsmelk.

Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av sotagliflozin i melk.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Sotagliflozin bør ikke brukes under amming.

### Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier vedrørende effekten av sotagliflozin på fertilitet hos mennesker.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Sotagliflozin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykemi ettersom sotagliflozin brukes i kombinasjon med insulin.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var genitale soppinfeksjoner, diabetisk ketoacidose og diaré.

### Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger har blitt identifisert i de to sammenslåtte 52-ukers placebokontrollerte kliniske studiene beskrevet ovenfor. Bivirkninger listet opp nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser (SOC). Frekvenskategoriene er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 2: Bivirkningstabell**

Organklassesystem	Frekvens		
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Genitale soppinfeksjoner hos kvinner <sup>*,a, †</sup>	Genitale soppinfeksjoner hos menn <sup>*,b, †</sup> urinveisinfeksjoner <sup>*, †</sup>	
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Diabetisk ketoacidose <sup>*, †</sup>	
<i>Karsykdommer</i>		Volumdepleksjon <sup>*,c, †</sup>	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		Diaré, flatulens	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Økt urinering <sup>d</sup> økt blodkreatinin/nedsatt glomerulær filtrasjon <sup>†</sup>	
<i>Undersøkelser</i>		Økte ketonlegemer i blodet, økte serumlipider <sup>e</sup> , økt hematokrit <sup>f</sup>	

\* Se pkt. 4.4

† Se underavsnitt nedenfor for ytterligere informasjon.

<sup>a</sup> Bivirkningsgruppering som inkluderer, men ikke er begrenset til, vulvovaginal soppinfeksjon, vaginal infeksjon, vulvitt, vulvovaginal candidiasis, genital infeksjon, genital candidiasis, genital soppinfeksjon, vulvovaginit, urogenital soppinfeksjon.

<sup>b</sup> Bivirkningsgruppering som inkluderer, men ikke er begrenset til, balanopostitt, genitale soppinfeksjoner, candidabalanitt, epididymitt.

<sup>c</sup> Bivirkningsgruppering som inkluderer dehydrering, hypovolemi, postural svimmelhet, ortostatisk hypotensjon, hypotensjon, synkope og presynkope når det er rapportert i konteksten volumdepleksjon.

<sup>d</sup> Bivirkningsgruppering som inkluderer økt urinmengde, polydipsi, økt vannlatingstrang, nokturi, pollakisuri og polyuri

<sup>e</sup> Gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline for henholdsvis sotagliflozin 200 mg og 400 mg versus placebo var HDL-C 3,3 % og 4,2 % versus 0,5 %, LDL-C 5,0 % og 6,1 % versus 3,3 %, triglyserider 5,7 % og 5,4 % versus 2,7 %.

<sup>f</sup> Andelen pasienter som møtte kriteriet hematokrit > 50 % var høyere i gruppene som fikk sotagliflozin 200 mg og 400 mg (6,7 % og 8,2 %) sammenlignet med placebogruppen (2,7 %)

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Diabetisk ketoacidose*

I placebokontrollerte kliniske studier med sotagliflozin fikk pasienter råd om å overvåke urin- eller blodketoner ved mistanke om symptomer på DKA, og oppsøke medisinsk hjelp dersom det selvmålte blodketonnivået var > 0,6 mmol/l. I de sammenslåtte 52-ukers dataene var forekomsten av DKA doseavhengig forhøyet for sotagliflozin (2,9 % og 3,8 % for henholdsvis sotagliflozin 200 mg og 400 mg) sammenlignet med placebo (0,2 %). Den eksponeringsjusterte forekomstraten var 3,12, 4,19 og 0,21 pasienter per 100 pasientår for sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo. Femten av de 35 tilfellene (43 %) opplevde DKA med glukoseverdier i det glykemiske området 8 til 14 mmol/l. I en utvidet gruppe, inkludert alle pasienter med diabetes mellitus type 1 i fase 2- og 3-studier, var den eksponeringsjusterte forekomstraten 3,07, 5,29 og 0,76 pasienter per 100 pasientår for sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo (se pkt. 4.4).

#### *Volumdepleksjon*

Sotagliflozin forårsaker osmotisk diurese som kan føre til redusert intravaskulært volum og bivirkninger forbundet med volumdepleksjon. Bivirkninger forbundet med volumdepleksjon (f.eks. hypovolemi, nedsatt blodtrykk, nedsatt systolisk blodtrykk, dehydrering, hypotensjon, ortostatisk

hypotensjon og synkope) ble rapportert hos 2,7 %, 1,1 % og 1,0 % av pasientene som ble behandlet med sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo. Sotagliflozin kan øke risikoen for hypotensjon hos pasienter med risiko for redusert volum (se pkt. 4.4).

#### *Genitale soppinfeksjoner*

Forekomsten av genitale infeksjoner hos kvinner (f.eks. vulvovaginal soppinfeksjon, vaginal infeksjon, vulvovaginal candidiasis og vulvitt) var økt i gruppen som fikk sotagliflozin 200 mg og 400 mg (henholdsvis 15 % og 17 %) sammenlignet med placebo (4,7 %). De fleste hendelsene var milde eller moderate, og ingen alvorlige tilfeller ble rapportert. Seponering på grunn av genitale soppinfeksjoner forekom hos 1,2 %, 1,1 % og 0,8 % av pasientene som ble behandlet med henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo.

Forekomsten av genitale infeksjoner hos menn (f.eks. balanopostitt, genital soppinfeksjon) var økt for sotagliflozin 200 mg (3,0 %) og sotagliflozin 400 mg (6,3 %) sammenlignet med placebo (1,1 %). Alle hendelsene var av mild eller moderat intensitet, og ingen tilfeller var alvorlige. Seponering på grunn av genitale soppinfeksjoner forekom hos 0 %, 0,4 % og 0,4 % av pasientene som ble behandlet med henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo.

#### *Urinveisinfeksjoner*

Den samlede frekvensen av rapporterte urinveisinfeksjoner var 7,1 % og 5,5 % for sotagliflozin 200 mg og sotagliflozin 400 mg sammenlignet med 6,1 % for placebo. Forekomsten av urinveisinfeksjon hos kvinnelige pasienter var 12 %, 7,0 % og 11 % og forekomsten av urinveisinfeksjon hos mannlige pasienter var 2,3 %, 4,0 % og 1,8 % for henholdsvis sotagliflozin 200 mg, 400 mg og placebo. Alle tilfeller av urinveisinfeksjon var av mild eller moderat intensitet, med unntak av ett alvorlig tilfelle (mannlig pasient i gruppen med sotagliflozin 400 mg). To tilfeller (2 tilfeller med cystitt) var alvorlige; begge forekom hos mannlige pasienter i gruppen som fikk sotagliflozin 400 mg.

#### *Økt blodkreatinin/nedsett glomerulær filtrasjon og nyrerelaterte hendelser*

Sotagliflozin var forbundet med reduksjoner i gjennomsnittlig eGFR ved uke 4 (-4,0 % og -4,3 % for sotagliflozin 200 mg og 400 mg) sammenlignet med placebo (-1,3 %) som generelt var reversible ved kontinuerlig behandling. Gjennomsnittlige økninger i serumkreatinin fra baseline til uke 4 var 4,0 %, 4,3 % og 1,4 % for henholdsvis sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo. Ved uke 24 og 52 var endring fra baseline for kreatinin lik eller mindre enn 0,02 mg/dl for både sotagliflozin 200 mg og sotagliflozin 400 mg.

Forekomsten av nyrerelaterte hendelser var lav og lik på tvers av gruppene (1,5 %, 1,5 % og 1,3 % for sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og placebo).

**Tabell 3: Endringer fra baseline i serumkreatinin og eGFR i de to samlede 52-ukers placebokontrollerte studiene**

		Placebo (N = 526)	Sotagliflozin 200 mg (N = 524)	Sotagliflozin 400 mg (N = 525)
Gjennomsnittlige baseline-verdier	N	526	524	525
	Kreatinin (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	90,2	89,3	89,1
Gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 4	N	511	502	505
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-1,15	-3,57	-3,81
Gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 24	N	481	479	477
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-1,06	-1,79	-1,66
Gjennomsnittlig endring fra baseline ved uke 52	N	374	392	380
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-0,70	-2,14	-0,57

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Gjentatte doser med 800 mg én gang daglig ble administrert til friske frivillige, og disse dosene ble godt tolerert.

Ved overdosering bør hensiktsmessig støttebehandling igangsettes i henhold til pasientens kliniske status.

Fjerning av sotagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetika, natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2) - hemmere, ATC-kode: A10BK06

#### Virkningsmekanisme

Sotagliflozin er en hemmer av både natriumglukose-kotransportør type 1 (SGLT1) og SGLT2. Lokal hemming i tarmen av SGLT1, hovedtransportøren for glukoseabsorpsjon, forsinkes og reduserer glukoseabsorpsjon i den proksimale tarm. Dette fører til at postprandial hyperglykemi dempes og forsinkes. SGLT2 er transportøren som hovedsakelig er ansvarlig for reabsorpsjon av glukose fra det glomerulære filtratet tilbake til sirkulasjonen. Ved å hemme SGLT2 reduserer sotagliflozin renal reabsorpsjon av filtrert glukose og senker den renale glukosegrensen, og øker dermed urinutskillelse av glukose.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Urinutskillelse av glukose*

I en 12-ukers dosevariasjonsstudie økte 24-timers placebokorrigert endring fra baseline av urinutskillelse av glukose (UGE) med 57,7 gram ( $p < 0,001$ ) og 70,5 gram ( $p < 0,001$ ) hos pasienter

med diabetes type 1 som tok henholdsvis 200 mg og 400 mg sotagliflozin. Dette er forenlig med SGLT2-hemming.

#### *Postprandial glukosereduksjon*

I en 12-ukers dosevariasjonsstudie ble placebokorrigert endring fra baseline av 2-timers postprandial glukose (PPG) målt etter et standardisert blandet måltid, redusert med 1,52 mmol/l ( $p = 0,15$ ) og 2,73 mmol/l ( $p = 0,006$ ) hos pasienter som tok henholdsvis 200 mg og 400 mg sotagliflozin. Dette er forenlig med SGLT1-hemming.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av sotagliflozin hos pasienter med diabetes type 1 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med daværende insulinbehandling, ble evaluert i tre dobbeltblindede, placebokontrollerte studier. I InTandem1 (studie 1) og InTandem2 (studie 2) ble sotagliflozin brukt som tillegg til optimalisert insulin. I InTandem3 (studie 3) ble sotagliflozin brukt som tillegg til enhver gjeldende insulinbehandling hos pasienter som ikke hadde oppnådd HbA1c-målet.

#### *Studie 1 og studie 2*

Med optimalisert insulin som bakgrunnsbehandling ble effekt og sikkerhet av sotagliflozin 200 mg eller 400 mg én gang daglig versus kun insulin evaluert i to dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (studie 1 og 2) utført hos 1575 pasienter med diabetes type 1 som ble behandlet med insulinpumpe eller flere daglige injeksjoner. Hver studie varte i 52 uker, med de primære og viktigste sekundære endepunktene etter 24 uker.

Insulindosen ble justert (optimalisert) 6 uker før randomiseringen for å oppnå følgende glykemiske mål: fastende/preprandial, selvmålt blodglukose (SMBG) 4,4-7,2 mmol/l og 2-timers/maksimal postprandial SMBG-glukose < 10 mmol/l.

Pasientene fortsatte på optimalisert insulin, og ble deretter randomisert til sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg eller kun insulin. Pasientene ble instruert til å redusere den beregnede (eller vanlige) bolusdosen med insulin for måltidskarbohydrat med 30 % ved det første måltidet på dag 1. Insulinoptimaliseringen ble fortsatt gjennom studien.

I studie 1 ble totalt 793 pasienter inkludert. Gjennomsnittsalderen var 46 år, og 8,1 % var 65 år eller eldre. Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 24,4 år. 60 % av pasientene brukte insulinpumpe, og 40 % brukte flere daglige injeksjoner. 48 % var menn og 92 % var hvite. 84 % av de randomiserte pasientene fullførte studien. Gjennomsnittlig eGFR var 87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 5,7 % av pasientene hadde eGFR mellom 45 og 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Gjennomsnittlig BMI var 30 kg/m<sup>2</sup>, og 23 % av pasientene hadde systolisk blodtrykk (SBP)  $\geq$  130 mmHg. Ved screening var HbA1c 8,21 %, 8,26 % og 8,20 % for insulin, insulin+sotagliflozin 200 mg og insulin+sotagliflozin 400 mg.

I studie 2 ble totalt 782 pasienter inkludert. Gjennomsnittsalderen var 41 år, og 4,2 % var 65 år eller eldre. Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 18 år. 26 % av pasientene brukte insulinpumpe, og 74 % brukte flere daglige injeksjoner. 52 % var menn og 96,2 % var hvite. 87 % av de randomiserte pasientene fullførte studien. Gjennomsnittlig eGFR var 92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 3,3 % hadde eGFR mellom 45 og 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Gjennomsnittlig BMI var 28 kg/m<sup>2</sup>, og 32 % av pasientene hadde SBP  $\geq$  130 mmHg. Ved screening var HbA1c 8,42 %, 8,35 % og 8,38 % for insulin, insulin+sotagliflozin 200 mg og insulin+sotagliflozin 400 mg.

Ved uke 24 ga behandling med 200 mg eller 400 mg sotagliflozin statistisk signifikante reduksjoner av HbA1c ( $p$ -verdi < 0,001) sammenlignet med kun insulin. Behandling med sotagliflozin førte også til en reduksjon av kroppsvekt og fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med kun insulin (se tabell 4).

Hovedresultatene for insulindose og Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire and Diabetes Distress Screening Scale er vist i tabell 4.

**Tabell 4: Resultater ved uke 24 fra studie med sotagliflozin hos pasienter med diabetes mellitus type 1 som ikke var tilstrekkelig kontrollert på insulin (studie 1 - studie 2)**

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
<b>N</b>	268	263	262	258	261	263
<b>HbA1c (%)</b>						
Baseline (etter 6-ukers insulinoptima lisering), gjennomsnitt	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Gjennomsnitt ved uke 24	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Endring fra baseline, LS gjennomsnitt	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Differanse fra kun insulin, LS gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-0,36* [-0,45, -0,27]	-0,41* [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0 % ved uke 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
<b>Kroppsvekt (kg)</b>						
Baseline, gjennomsnitt	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Endring fra baseline, LS gjennomsnitt	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Endring fra kun insulin, LS gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
<b>Bolusdose med insulin (enheter/dag)</b>						
Baseline, gjennomsnitt	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% endring fra baseline, LS gjennomsnitt	3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47
% differanse fra kun insulin, justert gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67 * [-19,79, -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
<b>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</b>						
Baseline, gjennomsnitt	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Differanse fra placebo, LS gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/A	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
<b>Diabetes Distress Screening Scale</b>						
Baseline score, gjennomsnitt	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Differanse fra	N/A	-0,7*	-0,8*	N/A	-0,3	-0,4

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
placebo, LS gjennomsnitt [95 % KI]		[-0,9, -0,4]	[-1,0, -0,5]		[-0,6, -0,0]	[-0,7, -0,2]
<b>Bolusdose med basalinsulin (enheter/dag)</b>						
Baseline, gjennomsnitt	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% endring fra baseline, LS gjennomsnitt	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% differanse fra kun insulin (%), LS gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: alle randomiserte og behandlede pasienter Post-baseline LS (minste kvadraters) gjennomsnitt, LS gjennomsnittlig forskjell, 95 % KI og p-verdier for hver individuelle studie ble utregnet ved å ta manglende data i betraktning. * p < 0,001 † p 0,12 ‡ p = 0,034						

Det kunne ikke påvises noen forskjell i reduksjon av HbA1c mellom undergrupper, inkludert alder, kjønn, etnisitet, geografisk region, baseline BMI, alder ved diagnose, baseline HbA1c, eGFR, varighet av sykdommen og metode for insulintilførsel.

Ved kombinasjon av studie 1 og 2 var fullføringsraten ved 24 uker 89,5 % for pasienter som kun fikk insulin, og 91,4 % og 90,7 % for pasienter som fikk henholdsvis 200 mg og 400 mg sotagliflozin. Fullføringsratene etter 52 uker var på henholdsvis 84,2 %, 86,6 % og 85,3 %.

#### *Effekt over en 52-ukers periode*

Etter 24 uker var reduksjonen av HbA1c -0,36 % og -0,38 % og etter 52 uker var den 0,23 % og -0,32 % for henholdsvis sotagliflozin 200 mg og 400 mg. Andel pasienter med A1C < 7,0 % ved 24 uker var 19,0 % for placebo, 35,1 % for sotagliflozin 200 mg og 40,4 % for sotagliflozin 400 mg. Ved 52 uker var andel pasienter 18,3 %, 28,6 % og 31,6 % for henholdsvis placebo, sotagliflozin 200 mg og 400 mg.

Mot slutten av 52 uker var reduksjon i kroppsvekt, gjennomsnittlig daglig bolusdose med insulin og FPG opprettholdt sammenlignet med kun insulin.

#### *CGM-understudie: 2-timers PPG og tid innen område*

Fra studie 1 og studie 2 deltok 278 pasienter i en blindet understudie på kontinuerlig glukosemonitorering (CGM) (se tabell 5).

**Tabell 5: Resultater fra CGM-understudien ved uke 24 (sammenslåtte data, studie 1 og studie 2)**

Egenskap	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
<b>N</b>	93	89	96
<b>Prosentvis tid innen området 3,9-10,0 mmol/l</b>			
Baseline (etter 6-ukers insulinoptimalisering), LS gjennomsnitt	52,30	52,19	50,66
Endring fra baseline, LS gjennomsnitt	-1,26	4,09	10,45
Differanse fra kun insulin, LS gjennomsnitt % (p-verdi)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001)
<b>2-timers postprandial glukose etter et standardisert blandet måltid mmol/l</b>			
Baseline (etter 6-ukers insulinoptimalisering), gjennomsnitt	12,76	11,75	11,64
Endring fra baseline, LS gjennomsnitt	-0,44	-2,37	-2,71
Endring fra kun insulin, LS gjennomsnitt (p-verdi)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35 % mer tid innen området, tilsvarer 1,3 timer			
† 11,71 % mer tid innen området, tilsvarer 2,8 timer			

### Studie 3

InTandem 3 (studie 3) var en 24-ukers studie utført med eksisterende bakgrunnsbehandling med insulin hos pasienter med diabetes type 1 med HbA1c  $\geq 7,0$  % til  $\leq 11,0$  % ved screening for å evaluere effekt og sikkerhet av sotagliflozin 400 mg én gang daglig sammenlignet med kun insulin.

Pasientene ble instruert til å redusere den beregnede (eller vanlige) bolusdosen med insulin for måltidskarbohydrat med 30 % ved det første måltidet på dag 1.

Gjennomsnittsalderen var 43 år, og 7,2 % var 65 år eller eldre. Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 20 år. 39 % av pasientene brukte insulinpumpe, og 61 % var på insulinbehandling uten Pumpe. 50 % var menn og 88 % var hvite. 87 % av de randomiserte pasientene fullførte studien.

Gjennomsnittlig eGFR var 92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 5 % hadde eGFR mellom 45 og 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Gjennomsnittlig BMI var 28 kg/m<sup>2</sup>, og 29 % hadde SBP  $\geq 130$  mmHg.

Ved uke 24 førte behandling med 400 mg sotagliflozin før dagens første måltid til at statistisk signifikant flere pasienter oppnådde det primære endepunktet for netto nytteverdi (andel pasienter med HbA1c < 7,0 % ved uke 24 og ingen episoder med alvorlig hypoglykemi og ingen episoder med DKA fra randomisering til uke 24) sammenlignet med kun insulin (28,6 % mot 15,2 %) (p-verdi < 0,001). Behandlingen førte til statistisk signifikante gjennomsnittlige reduksjoner i HbA1c (p-verdi < 0,001). Behandling med sotagliflozin førte også til en reduksjon av kroppsvekt og bolusdose med insulin sammenlignet med kun insulin (se tabell 6). Behandling med sotagliflozin førte også til en reduksjon av kroppsvekt og systolisk blodtrykk (hos pasienter med baseline SBP  $\geq 130$  mmHg) sammenlignet med kun insulin (se tabell 6). Hovedresultater vedrørende insulindose er oppsummert i tabell 6.



**Tabell 6: Effekteresultater av en 24-ukers placebokontrollert studie med sotagliflozin som tillegg til insulinbehandling hos pasienter som ikke hadde oppnådd HbA1c-målet (studie 3):**

Egenskap	Insulin	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	<b>703</b>	<b>699</b>
<b>HbA1c (%)</b>		
Baseline, LS gjennomsnitt	8,21	8,26
Endring fra baseline, gjennomsnitt	-0,33	-0,79
Differanse fra kun insulin, LS gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0 % ved uke 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
<b>Kroppsvekt (kg)</b>		
Baseline, gjennomsnitt	81,55	82,40
Endring fra baseline, LS gjennomsnitt	0,77	-2,21
Endring fra kun insulin, LS gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-2,98† [-3,31, -2,66]
<b>Bolusinsulin</b>		
Baseline, gjennomsnitt i enheter	28,72	27,34
% endring fra baseline, LS gjennomsnitt	6,62	-5,71
% differanse fra kun insulin, LS gjennomsnitt	N/A	-12,32‡
<b>Basalinsulin</b>		
Baseline, gjennomsnitt i enheter/dag	29,63	29,54
% endring fra baseline, LS gjennomsnitt	6,76	-3,11
% differanse fra kun insulin, LS gjennomsnitt	N/A	-9,88†
<b>Systolisk blodtrykk hos dem med baseline systolisk blodtrykk ≥ 130 mmHg*</b>		
N	203	203
Baseline, gjennomsnitt i mmHg	139,9	140,5
Endring fra baseline, LS gjennomsnitt	-5,7	-9,2
Differanse fra kun insulin, justert gjennomsnitt [95 % KI]	N/A	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Systolisk blodtrykk ble målt ved uke 16		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

#### *Hypoglykemi*

Forekomsten av alvorlig hypoglykemi og frekvensen av dokumentert hypoglykemi (samlet og om natten) var lavere med sotagliflozin sammenlignet med kun insulin i 52-ukers studiene, som vist i tabell 7.

**Tabell 7: Forekomst av alvorlig hypoglykemi og frekvensen av dokumenterte (samlet og om natten), hypoglykemiske hendelser i de to sammenslåtte 52-ukers placebokontrollerte kliniske studiene**

	<b>Insulin (N = 526)</b>	<b>Insulin + sotagliflozin 200 mg (N = 524)</b>	<b>Insulin + sotagliflozin 400 mg (N = 525)</b>
Forekomst av alvorlig hypoglykemi (%)*	7,4	5,7	4,4
Reduksjon i risiko for alvorlig hypoglykemi sammenlignet med kun insulin (%)	-	24 <sup>a</sup>	41 <sup>b</sup>
Frekvens av dokumentert hypoglykemi † (hendelser per pasientår) ved grenseverdi på ≤ 3,1 eller ≤ 3,9 mmol/l	≤ 3,1 mmol/l: 19,0 ≤ 3,9 mmol/L: 95,6	≤ 3,1 mmol/l: 14,9 ≤ 3,9 mmol/L: 81,3	≤ 3,1 mmol/l: 15,0 ≤ 3,9 mmol/l: 83,7
Reduksjon i risiko for dokumentert hypoglykemi sammenlignet med kun insulin ved grenseverdien ≤ 3.1 mmol/l (%)	-	21 <sup>c</sup>	18 <sup>c</sup>
Frekvens av dokumentert hypoglykemi † om natten ‡ (hendelser per pasientår) ved grenseverdi på ≤ 3,1 eller ≤ 3,9 mmol/l	≤ 3,1 mmol/l: 2,7 ≤ 3,9 mmol/l: 12,2	≤ 3,1 mmol/l: 2,3 ≤ 3,9 mmol/L: 11,0	≤ 3,1 mmol/l: 2,3 ≤ 3,9 mmol/L: 11,1

\* Definert som en hendelse som er forenlig med hypoglykemi, der pasienten hadde behov for hjelp fra en annen person for å komme seg, mistet bevisstheten eller fikk et krampeanfall (uavhengig av om biokjemisk dokumentasjon på en lav glukoseverdi ble innhentet). All alvorlig hypoglykemi som ble presentert ble positivt bedømt.

† Definert som en dokumentert SMBG eller laboratorieverdi for blodglukose under eller lik grenseverdi på 3,1 eller 3,9 mmol/l.

‡ Definert som en hendelse som forekom mellom kl. 00:00 og 05:59.

<sup>a</sup> p = 0.28

<sup>b</sup> p = 0.04

<sup>c</sup> p < 0.01

I studie 3 var forekomsten av alvorlig hypoglykemi ved uke 24 2,4 % og 3,0 % for henholdsvis placebo og sotagliflozin 400 mg, og reduksjonen av frekvensen av hypoglykemiske hendelser ved uke 24 (blodglukose ≤ 3.1 mmol/l) for sotagliflozin 400 mg var 22 % (p < 0,001) sammenlignet med kun insulin.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

I de 3 randomiserte kliniske fase 3-studiene hos pasienter med diabetes type 1 ble pasienter med eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ekskludert. 79 pasienter eksponert for sotagliflozin hadde eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 841 pasienter hadde eGFR ≥ 60 til ≤ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. HbA1c-reduksjonen som ble observert hos pasienter med eGFR ≥ 60 til < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> var sammenlignbar med HbA1c-reduksjon observert hos pasienter med eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Det ble observert en numerisk reduksjon av HbA1c hos pasienter med eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet ved behandling med sotagliflozin sammenlignet med kun insulin hos pasienter med eGFR mellom 45 og 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Fastende plasmaglukose*

I en forhåndsdefinert samlet analyse av studie 1 og studie 2 førte behandling med sotagliflozin som tillegg til insulin til LS gjennomsnittlig endring fra baseline av FPG på -0,56 mmol/l for sotagliflozin 200 mg og -0,87 mmol/l for sotagliflozin 400 mg sammenlignet med kun insulin (0,32 mmol/l) ved uke 24.

I studie 3 var det en signifikant reduksjon i FPG på 0,79 mmol/l ( $p < 0,001$ ) med sotagliflozin 400 mg sammenlignet med kun insulin ved uke 24..

### *Blodtrykk*

I en forhåndsdefinert samlet analyse av studie 1 og studie 2 førte behandling med sotagliflozin som tillegg til insulin til en reduksjon av SBP (-0,6 mmHg for placebo, -2,6 mmHg for sotagliflozin 200 mg og -4,1 mmHg for sotagliflozin 400 mg) ved uke 12. En samlet analyse av endring i SBP hos pasienter med baseline SBP  $\geq 130$  mmHg viste en større reduksjon av SBP ved uke 12 (-5,4 mmHg for placebo, -9,0 mmHg for sotagliflozin 200 mg og -10,7 mmHg for sotagliflozin 400 mg).

### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zynquista i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved diabetes mellitus type 1 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til sotagliflozin har blitt beskrevet for friske frivillige og hos diabetiske pasienter. Det ble ikke sett klinisk relevante forskjeller mellom de to populasjonene.

### Absorpsjon

Median  $T_{max}$  varierte fra 1,25 til 3 timer med en enkeltdose som varierte fra 400 til 2000 mg. Etter administrering av gjentatte doser (på 400 og 800 mg) varierte medianverdier for  $T_{max}$  fra 2,5 til 4 timer.

Andelen absorbert legemiddel etter administrering av en enkeltdose [ $^{14}C$ ]-sotagliflozin ble estimert til minst 71 % ut fra påvist prosent av dosen med radioaktivitet i urinen og for metabolitter av sotagliflozin i feces.

Når tabletter med sotagliflozin ble administrert sammen med en kaloririk frokost økte plasmaeksposering for sotagliflozin som målt ved  $C_{max}$  og  $AUC_{0-inf}$  henholdsvis 2,5 og 1,5 ganger sammenlignet med fastende tilstand.

### Distribusjon

Både sotagliflozin og den største humane metabolitten, 3-O-glukuronid (M19) utviste høy bindingsgrad til humane plasmaproteiner in vitro (ubundet fraksjon omtrent 2 %). Dette var ikke avhengig av konsentrasjonen av sotagliflozin og M19. Den høye proteinbindingsgraden ble bekreftet i kliniske studier, og var ikke påvirket av redusert nyre- eller leverfunksjon.

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet til sotagliflozin etter administrering av en peroral enkeltdose på 400 mg [ $^{14}C$ ]-sotagliflozin, ble målt som veldig høyt, med en gjennomsnittlig verdi på 9392 liter.

### Biotransformasjon

Administrering av en enkeltdose på 400 mg [ $^{14}C$ ]-sotagliflozin til friske frivillige indikerte at sotagliflozin ble metabolisert i utstrakt grad, hovedsakelig til M19, som utgjorde 94 % av radioaktiviteten i plasma.

Den primære metabolismeveien for sotagliflozin hos mennesker skjer via glukuronidering av uridin-5'-difosfoglukuronosyltransferasen, hovedsakelig av UGT1A9 og i mye mindre grad av UGT1A1 og UGT2B7, samt via oksidering av CYP3A4.

Når sotagliflozin inkuberes med UGT1A9, er M19 hovedforbindelsen som observeres. Ingen acylglukuronider av sotagliflozin ble identifisert.

Sotagliflozin hemmet ikke CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4, og induerte ikke CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 i in vitro-studier.

Sotagliflozin og M19 har ikke signifikant potensial til å hemme OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3.

M19 er en induktor og hemmer av CYP3A4 og en hemmer av CYP2D6. Sotagliflozin ble vist å ha hemmende effekt in vitro på P-gp og brystkreftresistensprotein (BCRP). M19 demonstrerte hemmende effekt mot OATP1B1/B3 og MRP2 in-vitro.

### Eliminasjon/ekskresjon

Etter administrering av en enkeltdose med 400 mg [<sup>14</sup>C]-sotagliflozin ble 57 % og 37 % av radioaktiviteten utskilt i henholdsvis urin og feces. Disse resultatene indikerer at hovedeliminasjonsveien av legemiddelrelaterte forbindelser er renal.

M19 var metabolitten som hovedsakelig ble påvist i urin, og utgjorde i gjennomsnitt 33 % av den administrerte radioaktive dosen. Uforandret [<sup>14</sup>C]-sotagliflozin utgjorde den største radioaktive toppen som ble påvist i fekalt ekstrakt, og utgjorde i gjennomsnitt 23 % av totalt administrert radioaktiv dose. Hos friske frivillige varierte gjennomsnittlig tilsynelatende total kropps Clearance (CL/F) av sotagliflozin fra 261 til 374 liter/time. CL/F som ble estimert ved populasjonsfarmakokinetikk, som hovedsakelig evaluerte pasienter med diabetes mellitus type 1, var 239 liter/time. Gjennomsnittlig terminal T<sub>½</sub> varierte fra 21 til 35 timer for sotagliflozin og fra 19 til 26 timer for M19.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til sotagliflozin så ut til å være doseproporsjonal i det terapeutiske doseområdet på 200 mg til 400 mg én gang daglig.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Eksposering for sotagliflozin ble evaluert i en dedikert studie med pasienter med lett (kreatininclearance: [CL<sub>cr</sub>]: 60 til mindre enn 90 ml/min) og moderat (CL<sub>cr</sub>: 30 til mindre enn 60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var eksposering for sotagliflozin etter en enkeltdose på 400 mg omtrent 1,7 ganger høyere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, og opptil 2,7 ganger høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Tilsynelatende clearance av sotagliflozin reduseres med synkende nyrefunksjon. En populasjonsfarmakokinetisk modell som integrerte data fra pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske frivillige viste at pasienter med CKD i stadium II (eGFR ≥ 60 og < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og CKD i stadium IIIa (eGFR ≥ 45 og < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hadde 1,5 ganger større eksposering for sotagliflozin sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. For pasienter med CKD i stadium IIIb (eGFR ≥ 30 og < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og CKD i stadium IV (eGFR ≥ 15 og < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var eksposering for sotagliflozin 1,95 og 2,25 ganger større enn hos pasienter med normal nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

I en studie hos pasienter med nedsatt leverfunksjon var AUC for sotagliflozin ikke økt hos pasienter med lett (Child Pugh A) nedsatt leverfunksjon, men var omtrent 3 og 6 ganger høyere hos pasienter med henholdsvis moderat (Child Pugh B) og alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

#### *Eldre*

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde ikke alder noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sotagliflozin.

### *Kroppsvekt*

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det vist at eksponering for sotagliflozin ble redusert med økende kroppsvekt. Som følge av dette kan pasienter med lav kroppsvekt ha en noe økt eksponering og pasienter med høy kroppsvekt ha en noe redusert eksponering. Forskjellene i eksponering ble imidlertid ikke ansett som klinisk relevant, og ingen dosejustering er derfor nødvendig basert på kroppsvekt.

### *Kjønn og etnisitet*

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde ikke kjønn og etnisitet noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til sotagliflozin.

### *Pediatriske pasienter*

Det finnes ingen tilgjengelige data.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

I en karsinogenitetsstudie med rotter ble det observert en statistisk signifikant økning i follikulært karsinom i tyreoida hos hanner ved 75 mg/kg/dag, som er den høyeste evaluerte dosen og utgjør omtrent 14 ganger MRHD. I en studie med gjentatt dosering som evaluerte mulig mekanismer bak den økte forekomsten av tyreoidakarsinom som ble sett i karsinogenitetsstudien med rotter, ble det konkludert med at økningen var forbundet med en økning i tyreoideastimulerende hormon (TSH) forbundet med sotagliflozin. TSH ble vurdert å være det primære karsinogenet i rotter, og sotagliflozin et sekundært karsinogen. Disse forandringene ble ikke vurdert å være relevant for mennesker da TSH ikke er karsinogent hos mennesker.

Sotagliflozin var ikke mutagent eller klastogent.

I en fertilitetsstudie med rotter hadde sotagliflozin ingen effekt på reproduksjonsytelse, fertilitet eller embryoføtal vitalitet.

I en toksikologisk studie med juvenile rotter ble det observert forandringer i nyrene når sotagliflozin ble administrert i en periode med nyreutvikling som tilsvarte slutten av det andre og det tredje trimesteret av graviditet hos mennesker. Eksponeringen var omtrent 5 ganger (hanner) og 11 ganger (hunner) den kliniske eksponeringen ved maksimalt anbefalt human dose (MRHD), og førte til reversibel renal tubulær dilatasjon.

I embryoføtale utviklingsstudier med rotter og kaniner ble sotagliflozin administrert peroralt i doser på opptil 350 mg/kg hos rotter og 200 mg/kg hos kaniner. I studien med rotter ble embryodødelighet, effekter på fostervekst og kardiovaskulære og skjelettanomaliteter observert ved eksponering på 158 ganger human eksponering ved 400 mg/dag. Bivirkninger vedrørende embryoføtal utvikling ved 350 mg/kg/dag var forbundet med maternell toksisitet (redusert kroppsvekt/redusert økning i kroppsvekt og redusert matinntak ved drektighetsdag 6 til 8). Eksponering ved nivå uten observert effekt var 40 ganger eksponeringen ved MRHD. Det ble ikke observert utviklingstoksisitet ved doser opptil 200 mg/kg/dag hos kaniner, som utgjorde opptil 9 ganger human eksponering ved MHRD.

I en pre-/postnatal utviklingsstudie ble ingen sotagliflozin-relaterte bivirkninger observert hos drektige og lakterende hunnrotter eller i utviklingen til avkommet.

I en studie som evaluerte mulige effekter av sotagliflozin på utviklingen til juvenile rotter, ble ingen sotagliflozin-relatert toksisitet observert etter administrering av perorale doser opptil omtrent 18 og 31 ganger MRHD (400 mg/dag) for henholdsvis hanner og hunner.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)  
Krysskarmellosenatrium  
Kolloidal vannfri silika  
Magnesiumstearat  
Talkum

#### Filmdrasjering

Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Titandioksid (E171)  
Talkum  
Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

#### Blekk

Skjellakk  
Jernoksid, svart (E172)  
Propylenglykol

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

30 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Opake PVC/PCTFE/Aluminium-blisterpakninger.  
Pakningsstørrelser på 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmdrasjerte tabletter, og en flerpakning på 200 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger à 100 filmdrasjerte tabletter).  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26 April 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**



## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lanseringen av Zynquista (sotagliflozin) som tillegg til insulinbehandling for å forbedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 1 med kroppsmasseindeks (BMI)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>s om ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling, må innehaver av markedsføringstillatelsen være enige om innholdet i og formatet for opplæringsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmetoder og alle andre sider av programmet, med den kompetente nasjonale myndighet.

Opplæringsmaterialet skal være en veiledning til hvordan man skal håndtere risiko for diabetisk ketoacidose (DKA) hos pasienter med diabetes type 1.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner i alle medlemsstater der sotagliflozin markedsføres, som forventes å forskrive, gi eller bruke produktet, har tilgang til:

- Veiledning for helsepersonell, inkludert en sjekklister for forskriver
- Veiledning for pasienter/omsorgspersoner
- Pasientkort

Veiledningen for helsepersonell med forskrivers sjekklister skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Sotagliflozin er ikke en erstatning for insulin (og endrer ikke insulinsensitivitet).
- Risiko for DKA øker ved behandling med sotagliflozin.
- Ved behandling med sotagliflozin vil ikke glukosenivået reflektere insulinbehovet tilstrekkelig. DKA kan derfor forekomme hos pasienter behandlet med sotagliflozin selv om blodglukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl). Av den grunn bør ketonnivået overvåkes i tillegg til glukoseovervåking.
- Pasienter med euglykemisk DKA kan ha behov for glukose i tillegg til standard DKA-behandling. Sotagliflozin skal seponeres dersom DKA oppstår.
- Veiledning til legen for å vurdere hvorvidt pasienten kan forskrives sotagliflozin, for eksempel pasientseleksjonskriterier inkl. overholdelse av insulinbehandling og grenseverdier for insulin, pasientens nivå av betahydroksybutyrat (BHB) < 0,6 mmol/l eller urinketoner én pluss (+), BMI  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>, fravær av risikofaktorer for DKA.
- Veiledning til legen for å vurdere hvorvidt pasienten kan og vil måle ketonnivået selv før og under behandling.
- Sammendrag av anbefalinger til pasientene med fokus på måling av keton i blodet og håndtering av sykedager.
- Til brukere av pumper: begrensningsforskriving av sotagliflozin til pasienter som har erfaring med pumper og vanlige feilsøkningsstrategier når insulintilførselen via pumpen blir avbrutt på grunn av pumpefeil.
- Snakk med pasienten og vurder overholdelsesevnen til å overvåke ketoner mens baselinenivået måles 1 til 2 uker før behandlingen initieres, og forsikre at pasienten
  - Har fått opplæring/trening i å måle ketoner, tolke resultater og gjøre tiltak i henhold til resultater.
  - Kan og vil gjennomføre ketonmålinger i henhold til veiledningen.
  - Har fått tilstrekkelig informasjon om håndtering av sykedager.
- Sikre at pasienten får optimal insulinbehandling før oppstart av sotagliflozinbehandlingen.
- Behandling med sotagliflozin skal seponeres midlertidig før kirurgiske inngrep eller ved sykehusinnleggelse på grunn av alvorlig sykdom.
- Dersom tillegg av sotagliflozin medfører markert reduksjon av behovet for insulin skal seponering av sotagliflozin vurderes for å unngå høy risiko for DKA.

Veiledningen for pasient/omsorgspersoner skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Sotagliflozin er ikke en erstatning for insulin.
- DKA kan forekomme hos pasienter som behandles med sotagliflozin selv om blodsukkernivået er lavere enn 14 mmol/l (250 mg/dl), dvs. en forklaring på konseptet med euglykemisk DKA.
- Tegn/symptomer på DKA - kan være alvorlige og dødelige dersom de ikke behandles riktig.
- Hvordan måle ketoner, hvordan tolke resultatene og hva man gjør dersom man får hyperketonemi/DKA (kontakt helsepersonell umiddelbart dersom nivået av BHB er > 0,6 mmol/l med symptomer eller dersom BHB er > 1,5 mmol/l med eller uten symptomer).
- Dosereduksjon av insulin under behandling skal kun gjøres dersom det er nødvendig for å unngå hypoglykemi, og må utføres med forsiktighet for å unngå ketose og DKA.

- Kalorirestriksjon eller karbohydratrestriksjon må ikke initieres under behandling med sotagliflozin.

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelementer:

- Pasientkortet skal fremvises til alt helsepersonell.
  - DKA kan forekomme hos pasienter som behandles med sotagliflozin, selv dersom glukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl).
  - Tegn/symptomer på DKA.
  - Pasienter med euglykemisk DKA bør få glukose, insulin og væske mot DKA. Sotagliflozin bør seponeres.
  - Sotagliflozin bør seponeres midlertidig før kirurgiske inngrep eller sykehusinnleggelse på grunn av akutt, alvorlig sykdom.
  - Kontaktdetaljer til 'forskriver' av sotagliflozin og 'pasientens navn'.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre og sende inn resultatene fra en kohort observasjonsstudie ved å bruke eksisterende datakilder fra europeiske land der sotagliflozin blir lansert for behandling av diabetes mellitus type 1. Dette skal gjøres for å estimere forekomst av DKA hos pasienter med diabetes mellitus type 1 som fikk behandling med sotagliflozin for å undersøke effekten av risikominimeringstiltak som implementeres i Europa.	31/12/2024

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

**YTRE ESKE med Blue Box**

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynquista 200 mg filmdrasjerte tabletter  
sotagliflozin

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg sotagliflozin.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert.

10 filmdrasjerte tabletter

20 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

180 filmdrasjerte tabletter

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

### 8. UTLØPSDATO

EXP

### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/0/00/000/000 (200 mg 10 filmdrasjerte tablett)  
EU/0/00/000/000 (200 mg 20 filmdrasjerte tablett)  
EU/0/00/000/000 (200 mg 30 filmdrasjerte tablett)  
EU/0/00/000/000 (200 mg 60 filmdrasjerte tablett)  
EU/0/00/000/000 (200 mg 90 filmdrasjerte tablett)  
EU/0/00/000/000 (200 mg 100 filmdrasjerte tablett)  
EU/0/00/000/000 (200 mg 180 filmdrasjerte tablett)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zynquista

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

YTRE ESKE multipakning (med Blue Box)

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynquista 200 mg filmdrasjerte tabletter  
sotagliflozin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg sotagliflozin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert.

Multipakning: 200 filmdrasjerte tabletter (2 pakninger med 100 tabletter)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/0/00/000/000 200 filmdrasjerte tabletter(2 pakninger med 100 tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zynquista

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE uten Blue Box**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynquista 200 mg filmdrasjerte tabletter  
sotagliflozin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 200 mg sotagliflozin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert.

100 filmdrasjerte tabletter  
Komponentene i en multipakning kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/0/00/000/000 (200 mg - 2 pakninger med 100 filmdrasjerte tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zynquista

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynquista 200 mg tablets  
sotagliflozin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Guidehouse Germany GmbH

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## Pasientkort

### Pasientkort

Dette pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon vedrørende diabetisk ketoacidose (DKA)

▼ Dette legemidlet underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning til: [To be adjusted per Country (include phone number...)]

### Informasjon til pasienten:

Ha alltid med dette kortet og vis det til alt helsepersonell du er i kontakt med slik at de er informert om din nåværende behandling med Zynquista.

Se "Veiledning for pasienter/omsorgspersoner" for ytterligere informasjon om bruk av Zynquista og risikoen for DKA, som diskutert med legen din. Les pakningsvedlegget for Zynquista for fullstendig informasjon og instruksjoner for bruk.

### Informasjon til helsepersonell:

Denne pasienten bruker Zynquista for behandling av diabetes mellitus type 1. Denne behandlingen er indisert som tillegg til insulinbehandling for å forbedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 1 med kroppsmasseindeks (BMI)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for optimal insulinbehandling.

- Zynquista øker risikoen for DKA. DKA kan forekomme hos pasienter som behandles med Zynquista selv om blodglukosenivået er under 14 mmol/l (250 mg/dl). Denne atypiske presentasjonen av DKA kan forsinke diagnose og behandling.
- Glukose er ikke en pålitelig markør for DKA hos pasienter som bruker Zynquista, og ketonnivået må i tillegg overvåkes
- Tegn og symptomer på DKA omfatter:
  - kvalme, oppkast, eller magesmerter
  - mangel på matlyst
  - overdreven tørste
  - uvanlig tretthet (fatigue) eller søvnighet
  - pustevansker
  - forvirring
- Avbryt Zynquista umiddelbart dersom pasientens nivå av BHB er  $> 0,6$  mmol/l (urinketoner én pluss (+)) med symptomer eller dersom BHB er  $> 1,5$  mmol/l (urinketoner 2 pluss) med eller uten symptomer.
- Pasienter med euglykemisk DKA bør få glucose, insulin og væske mot DKA. Sotagliflozin bør seponeres.
- Zynquista bør seponeres midlertidig før kirurgiske inngrep eller sykehusinnleggelse på grunn av akutt, alvorlig sykdom.

Pasientens navn:-----

Dato for første ZYNQUISTA-forskrivning:-----

Navn på legekantoret:-----

Navn på behandlende lege:-----

Telefonnummer til behandlende lege:-----

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Zynquista 200 mg filmdrasjerte tabletter** sotagliflozin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Zynquista er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zynquista
3. Hvordan du tar Zynquista
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zynquista
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Zynquista er og hva det brukes mot**

Zynquista inneholder virkestoffet sotagliflozin, et legemiddel som reduserer blodsukkernivået (glukose i blodet). Sotagliflozin virker ved å forsinke og redusere absorpsjonen av glukose fra mat, og øke mengden glukose som skilles ut i urinen. Sammen hjelper disse mekanismene med å senke det økte glukosenivået i blodet som oppstår hos pasienter med diabetes.

Zynquista brukes i tillegg til insulinbehandling hos voksne med diabetes type 1 med en kroppsmasseindeks (BMI) større enn eller lik 27. BMI er et mål på forholdet mellom vekten din og høyden din. Type 1 diabetes er en sykdom hvor kroppens immunsystem ødelegger insulinproduserende celler i bukspyttkjertelen og kroppen produserer lite til ingen insulin, hormonet som normalt kontrollerer blodsukkernivået.

Det er viktig at du også fortsetter med din diett, treningsplan og insulinbehandling som avtalt med legen, apoteket eller sykepleieren.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Zynquista**

##### **Bruk ikke Zynquista:**

- dersom du er allergisk overfor sotagliflozin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Diabetisk ketoacidose (DKA) er en potensielt livstruende komplikasjon som kan oppstå når du har diabetes, på grunn av økte nivåer av ketoner i urinen eller blodet, sett på målinger,. Hvis du utvikler symptomer må du ta kontakt med legen eller sykehuset umiddelbart.

Risikoen for å utvikle diabetisk ketoacidose kan øke ved fasting over lengre perioder, overdrevent alkoholinntak, stoffmisbruk, dehydrering, plutselig lavere insulindose eller økt behov for insulin på grunn av større operasjoner, alvorlig sykdom eller infeksjon.

I tillegg til dette pakningsvedlegget er det inkludert et pasientkort i pakningen som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du trenger å vite før og under behandling med Zynquista. Legen din vil avtale et dedikert veiledningsmøte, for å diskutere risikoen for diabetisk ketoacidose, hvordan du gjenkjenner risikofaktorer for diabetisk ketoacidose, tegn eller symptomer, hvordan og når du skal overvåke ketonnivåene og hva du skal gjøre ved forhøyede ketonnivåer.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Zynquista, og under behandling:

- dersom du har følgende symptomer, som kan være tegn på en alvorlig tilstand, diabetisk ketoacidose (**se også avsnitt 4**):
  - kvalme, oppkast eller magesmerter
  - ekstrem tørste
  - konstant følelse av trøtthet (fatigue)
  - høye nivåer av ketoner på urinprøver eller betahydroksybutyrat (BHB) på blodprøver
  - pustevansker/rask, dyp pusting
  - pust som lukter fruktig
  - konsentrasjonsvansker eller forvirring
  - raskt vekttap
- dersom du blir akutt syk eller operert
- dersom du ikke har tilgang til utstyr for måling av ketonnivået eller ingen umiddelbar tilgang til lege ved forhøyede nivåer av blod- eller urinketoner
- dersom du bruker en lav dose insulin
- dersom du har kalorirestriksjon, karbohydratrestriksjoner eller ketogen diet
- dersom du har hatt en nylig eller tilbakevendende hendelse med diabetisk ketoacidose (f.eks. 1 episode i løpet av de siste 3 månedene eller mer enn 1 episode i løpet av de siste 6 månedene)
- dersom du har nyreproblemer,
- dersom du har leverproblemer,
- dersom du har en infeksjon i nyrene eller urinveiene. Det kan hende at legen ber deg om å stoppe å ta Zynquista til du har blitt bedre
- dersom du tidligere har hatt kronisk eller gjentatte soppinfeksjoner i kjønnsorganet
- dersom du har risiko for dehydrering (f.eks. hvis du bruker legemidler som øker urinproduksjonen [diuretika] eller lavt blodtrykk eller dersom du er eldre enn 65 år). Spør om måter å forhindre dehydrering.
- dersom du får en kombinasjon av symptomer på smerte, ømhet, rødhet, eller hevelse i underlivet eller i området mellom kjønnsorganet og endetarmsåpningen, sammen med feber eller generell sykdomsfølelse. Disse symptomene kan være et tegn på en sjelden, men alvorlig eller til og med livstruende infeksjon som kalles nekrotiserende fasciitt i perineum eller Fourniers gangren som ødelegger vevet under huden og må behandles umiddelbart.

### **Fotpleie**

Hos alle pasienter med diabetes er det viktig å sjekke føttene regelmessig og følge råd om fotpleie fra legen eller sykepleieren.

### **Glukose i urinen**

På grunn av hvordan Zynquista virker vil du teste positivt for sukker i urinen når du tar dette legemidlet.

### **Barn og ungdom**

Zynquista er ikke anbefalt hos barn og ungdom under 18 år siden det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og Zynquista**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.



Fortell spesielt legen din hvis du bruker noen av følgende legemidler:

- digoksin eller digitoksin (legemidler mot hjerteproblemer). Det kan hende at nivået av digoksin eller digitoksin i blodet ditt må undersøkes når du tar disse legemidlene sammen med Zynquista.
- fenytoin eller fenobarbital (epilepsilegemidler som brukes for å kontrollere anfall)
- ritonavir (et legemiddel som brukes mot hiv-infeksjon)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes mot tuberkulose og enkelte andre infeksjoner)

Ettersom sotagliflozin tas sammen med insulin kan det oppstå hypoglykemi (for lavt blodsukker) under behandling. Legen din kan redusere insulindosen.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Snakk med lege hvordan du best kan kontrollere blodsukkeret ditt mens du er gravid. Zynquista skal ikke brukes i de siste seks månedene av svangerskapet.

Snakk med legen før du tar dette legemidlet dersom du ønsker å amme eller dersom du ammer. Det er ikke kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk. Du bør ikke ta dette legemidlet dersom du ammer.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke sannsynlig at Zynquista påvirker din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Ettersom Zynquista tas sammen med insulin kan imidlertid blodsukkernivået synke til for lavt nivå (hypoglykemi) som gir symptomer som skjelvinger, svetting og synsforandringer, og dette kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Ikke kjør eller bruk verktøy og maskiner dersom du føler deg svimmel under diabetesbehandlingen.

## **3. Hvordan du bruker Zynquista**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

Anbefalt dose av Zynquista er én tablett på 200 mg én gang daglig før dagens første måltid. Legen vil avgjøre om du skal øke dosen til 400 mg én gang daglig.

Legen vil forskrive den dosen som er best for deg. Du skal ikke endre dosen med mindre legen har fortalt deg det.

### **Hvordan legemidlet tas**

- Zynquista skal tas én gang daglig via munnen.
- Tabletten skal tas før dagens første måltid.
- Følg legens anvisninger om insulindosen når du tar Zynquista.

Legen vil forskrive Zynquista sammen med insulinbehandlingen for å redusere blodsukkernivået ditt. Følg legens anvisninger når du tar de andre legemidlene for å oppnå best mulige resultater for helsen din.

### **Dersom du tar for mye av Zynquista**

Dersom du tar flere Zynquista-tabletter enn du burde, snakk med lege eller apotek umiddelbart. Ta med deg legemiddelpakningen.

### **Dersom du har glemt å ta Zynquista**

Dersom en dose glemmes, skal den tas så snart du husker det.

Du må ikke ta en dobbelt dose av Zynquista som erstatning for en glemt dose.

## **Dersom du avbryter behandling med Zynquista**

Ikke avbryt behandlingen med Zynquista uten å snakke med legen først. Blodsukkernivået ditt kan øke når du stopper å ta Zynquista.

Spør legen din eller apotek dersom du har ytterligere spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Kontakt lege eller dra til nærmeste sykehus umiddelbart dersom du har noen av følgende bivirkninger:**

#### **Diabetisk ketoacidose, sett vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

Dette er tegn og symptomer på diabetisk ketoacidose (se også avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler”):

- kvalme, oppkast eller magesmerter
- ekstrem tørste
- konstant følelse av trøtthet (fatigue)
- høye nivåer av ketoner på urinprøver eller betahydroksybutyrat (BHB) på blodprøver
- pustevansker/rask, dyp pusting
- pust som lukter fruktig
- konsentrasjonsvansker eller forvirring
- raskt vekttap

Risikoen for diabetisk ketoacidose øker under behandling med Zynquista, og kan oppstå med lavt, normalt og høyt blodsukkernivå. Undersøk ketonnivåene dine regelmessig de to første ukene etter at du startet behandlingen med Zynquista. Hvis du har noen av disse symptomene, eller er i en situasjon som kan øke risikoen for diabetisk ketoacidose, må du undersøke ketonnivået ditt, enten i blodet eller urinen. Dersom du bruker en insulinpumpe, må du passe på ketonnivået ditt tre til fire timer etter at du har byttet pumpematerialer.

Ved mulig diabetisk ketoacidose eller forhøyede ketonnivåer må du ta kontakt med legen umiddelbart eller dra til nærmeste sykehus umiddelbart. Legen kan bestemme å midlertidig avbryte behandlingen med Zynquista.

Diskuter i det dedikerte veiledningsmøtet som legen kan avtale, hvordan du håndterer økte ketonnivåer for å forhindre diabetisk ketoacidose (se avsnitt 2).

Forsikre deg om at du til enhver tid har med deg pasientkortet som du fikk av legen. Pasientkortet er også vedlagt pakningen. Ved alle typer behandling skal du dele informasjonen på pasientkortet med legen, sykepleierne og apotek. Pasientkortet kan også fås ved å skanne QR-koden eller ved å besøke nettsiden nedenfor:

#### **Andre bivirkninger:**

##### **Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer)**

- soppinfeksjon i skjeden (tegn kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)

##### **Vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 100 personer)**

- diaré
- økte ketonnivåer i blodet
- soppinfeksjon på penis (tegn kan inkludere irritasjon, kløe, uvanlig utflod eller lukt)
- unormalt store mengder urin eller behov for å urinere oftere
- urinveisinfeksjon, tegn inkluderer brennende følelse når du urinerer, urin som virker uklar, smerte i bekkenet eller smerter i midtre del av ryggen (når nyrene er infiserte)

- dehydrering (kroppen din mister for mye vann, symptomer inkluderer tørr munn, svimmelhet, ørhet eller svakhet, spesielt når du reiser deg, besvimelse)
- prompting (flatulens)
- blodprøver kan vise økt mengde dårlig kolesterol (kalt LDL - en type fett i blodet ditt)
- blodprøver kan vise økt antall røde blodceller i blodet ditt (kalt hematokrit)
- blodprøver kan vise økninger relatert til nyrefunksjon (som "kreatinin").

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Zynquista**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn på å være tuklet med.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Hva Zynquista inneholder**

- Virkestoffet er sotagliflozin.
- Hver tablett inneholder 200 mg sotagliflozin.
- Andre innholdsstoffer er:
    - tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460i), krysskarmellosenatrium, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat, talkum.
    - filmdrasjering: polyvinylalkohol, makrogol, titandioksid (E 171), talkum, indigokarmin aluminiumsfarge (E 132).
    - Trykksverte: skjellakk, svart jernoksid (E 172), propylenglykol.

### **Hvordan Zynquista ser ut og innholdet i pakningen**

Zynquista 200 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er ovale, blå, med "2456" på den ene siden trykt med svart blekk (tablettlengde: 14,2 mm, tablettbredde: 8,7 mm).

Zynquista er tilgjengelig i ugjennomsiktig PVC/PCTFE/Aluminium-blisterpakning.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Guidehouse Germany GmbH  
Albrechtstr. 10c  
10117 Berlin  
Tyskland

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>