

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynquista 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg szotagliflozint tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Ovális, kék, egyik oldalán fekete festékekkel nyomtatott „2456” felirattal ellátott filmtabletta (tabletta hossza: 14,2 mm, tabletták szélessége: 8,7 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zynquista az inzulin-kezelés mellé javallott olyan, 1-es típusú diabetes mellitus-ban szenvedő, $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ testtömeg-indexszel (BMI) rendelkező felnőtteknek, akiknél az optimális inzulin-kezelés ellenére a megfelelő glycaemiás kontroll nem biztosított.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zynquista-kezelést az 1-es típusú diabetes mellitus kezelésében tapasztalt orvos felügyelete mellett kell elkezdni és folytatni.

Adagolás

Az ajánlott adag napi egyszer 200 mg szotagliflozin a nap első étkezése előtt. Legalább három hónap eltelte után, ha a 200 mg szotagliflozint toleráló betegeknél további glycaemiás kontroll szükséges, az adag napi egyszer 400 mg-ra emelhető.

A 200 mg-os szotagliflozin-kezelés elkezdése és az adag 400 mg szotagliflozinra történő emelése előtt:

- Fel kell mérni a diabeteses ketoacidosis (DKA) rizikófaktorait, a ketontestek szintjének normálisnak kell lennie. Ha a ketontestek szintje emelkedett, (béta-hidroxi-butirát (BHB) szint magasabb mint 0,6 mmol/l vagy a vizelet ketontestszintje egy kereszt (+)), akkor a ketontestszintek normalizálódásáig a szotagliflozin-kezelést nem szabad elkezdni, és az adagot sem szabad 400 mg-ra emelni (lásd 4.4 pont).
- Ajánlott, hogy a betegek a szotagliflozin-kezelés elkezdése előtti egy-két hétben több kiindulási vér- és vizelet ketontestszint mérést végezzenek, és a betegeknél tudniuk kell, hogy a viselkedésük és a körülményeik hogyan befolyásolják náluk a ketontest-szintet.

- A betegeknek képesnek kell lenniük betegségük minden aspektusának napi szintű menedzselésére, köztük a glükóz- és ketontestszintek ellenőrzésére.
- A betegeket egy erre a célra kijelölt, oktatási célú konzultáció során tájékoztatni kell a DKA kockázatairól, arról, hogy hogyan ismerjék fel a DKA a rizikófaktorait és tüneteit, hogyan, és mikor ellenőrizzék a ketontestek szintjét, és hogy mi a teendő emelkedett ketontestszint esetén (lásd 4.4 pont)
- A szotagliflozin-kezelés elkezdése előtt a volumenhiányt az érintett betegeknél korrigálni kell (lásd 4.4 pont).

A szotagliflozint csak az inzulin-kezelés kiegészítéseként szabad alkalmazni. A hypoglycaemia elkerülése érdekében, a szotagliflozin első adagjának alkalmazásakor az első, étkezési, bólus inzulin adag 20%-os csökkentése megfontolandó.

A további bólus adagokat egyénileg, a vér glükózsíntek alapján kell módosítani. A szotagliflozin elkezdésekor a bazális inzulinadag csökkentése nem ajánlott. A későbbiekben a bazális inzulinadagot egyénileg, a vér glükózsíntek alapján kell módosítani. Szükség esetén az inzulin adagját óvatosan kell csökkenteni a ketózis és a DKA elkerülése érdekében.

Ketontestek monitorozása a kezelés alatt:

A szotagliflozin-kezelés első-második hete alatt a ketontestszínteket rendszeresen ellenőrizni kell. A kezelés elkezdése után a (vér vagy vizelet) ketontestszint mérés gyakoriságát egyénileg, a beteg életmódja és/vagy rizikófaktorai alapján kell meghatározni (lásd 4.4 pont). A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy mit tegyenek emelkedett ketontestszíntek esetén. Az ajánlott teendőket az 1. táblázatban szerepelnek. Előnyösebb a vér ketontestszint meghatározása, mint a vizelet ketontestszint meghatározása.

1. táblázat: Teendők emelkedett ketontestszint esetén

Klinikai stádium	Ketontest (béta-hidroxi-butírat) szint a vérben	Ketontestszint a vizeletben	Teendők
Ketonaemia vagy ketonuria	0,6-1,5 mmol/l	Ketontestek nyomai, vagy enyhén emelkedett szint +	A betegnek vízre és extra gyors hatású inzulinra lehet szüksége. Ha a vér glükózsíntje normális vagy alacsony, fogyasszon extra szénhidrátot. A ketontestek szintjét két óra múlva ismét meg kell mérni. Gyakran ellenőrizze a glükózsínteket a hyperglycaemia vagy hypoglycaemia elkerülése érdekében. A beteg azonnal forduljon orvoshoz, és hagyja abba a szotagliflozin alkalmazását, ha a ketontestszint emelkedés fennáll és tünetekkel is jár.
Közeli DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Közepesen emelkedett ++	A beteg azonnal forduljon orvoshoz és hagyja abba a szotagliflozin alkalmazását. A betegnek vízre és extra gyors hatású inzulinra lehet szüksége. Ha a vér glükózsíntje normális vagy alacsony, fogyasszon extra

			szénhidrátot. A ketontestek szintjét két óra múlva ismét meg kell mérni. Gyakran ellenőrizze a glükózsztinteket a hyperglycaemia vagy hypoglycaemia elkerülése érdekében.
Lehetséges DKA	> 3,0 mmol/l	Magas – nagyon magas +++ / ++++	A beteg azonnal keressen fel egy sürgősségi osztályt, és hagyja abba a szotagliflozin A betegnek vízre és extra gyors hatású inzulinra lehet szüksége. Ha a vér glükózsztintje normális vagy alacsony, fogyasszon extra szénhidrátot.

Kihagyott adag

Ha egy adagot kihagytak, azt azonnal be kell venni, amint a betegnek eszébe jut, hogy az adagot kihagyta. Ugyanazon a napon dupla adagot nem szabad bevenni.

Speciális populációk

Idősek

Az életkor alapján nincs szükség adagmódosításra.

65 éves vagy idősebb betegeknél a veseműködést és a volumenhiány fokozott kockázatát figyelme kell venni (4.4 és 4.8 pont). A korlátozott terápiás tapasztalat miatt a szotagliflozin-kezelés elkezdése 75 éves vagy annál idősebb betegnél nem ajánlott.

Vesekárosodás

A szotagliflozin-kezelés elkezdése előtt ajánlott a veseműködés előzetes, majd azt követően rendszeres értékelése (lásd 4.4 pont).

A szotagliflozin-kezelés elkezdése nem ajánlott, ha az eGFR szint alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73m², és a szotagliflozin alkalmazását meg kell szakítani, ha az eGFR szint tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73m² (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A szotagliflozin nem alkalmazható súlyos vesekárosodásban, vagy végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő vagy dialízist igénylő betegeknél, mivel a szotagliflozin alkalmazását náluk nem vizsgálták (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség az adag módosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. A szotagliflozin nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A szotagliflozin biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél nem bizonyították. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A szotagliflozint naponta egyszer, a nap első étkezése előtt kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Diabeteses ketoacidosis

A nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2)-gátlók körültekintéssel alkalmazhatók fokozott DKA kockázatú betegeknél. A szotagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban (két 52 hetes, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat összesítése alapján), a diabeteses ketoacidosis (DKA) incidenciája a szotagliflozin-kezelési csoportban magasabb volt a placebo csoporttal összehasonlítva (lásd 4.8 pont).

A szotagliflozin elkezdése előtt

A kezelés elkezdése előtt értékelni kell a betegeket a DKA kockázat szempontjából. A szotagliflozint nem szabad elkezdni, ha a betegnél fokozott a DKA kockázata, azaz:

- A beteg inzulin igénye alacsony.
- A beteg inzulinadagja nem optimális, vagy akik a közelmúltban nem megfelelően kezelték állapotukat (non-compliant) vagy ismételten hibákat követettek el az inzulinadagolás során, és akik valószínűsíthetően nem fogják a megfelelő inzulinadagolást betartani.
- A betegek kórtörténetében közelmúltban lezajlott vagy visszatérő DKA szerepel (pl. a megelőző 3 hónapban 1-szer vagy a megelőző 6 hónapban több mint 1-szer fordult elő)
- Akut betegség vagy sebészeti beavatkozás miatt magasabb inzulinigényű betegek.
- A betegek ketontesztje emelkedett (BHB szint magasabb mint 0,6 mmol/l vagy a vizelet ketontesztje egy kereszt (+)). Ha a ketontestek szintje magasabb mint a 0,6 mmol/l, a szotagliflozin-kezelést nem szabad elkezdni a ketontestszintek normalizálódásáig (lásd 4.2 pont).
- A betegek nem képesek vagy nem hajlandók a ketontestszintek ellenőrzésére.
- A betegek, akik ragaszkodnak a kalória- és szénhidrátbevitel korlátozásához vagy a ketogén diétához, vagy az inzulint tartósan alacsonyabb adagban alkalmazzák (pl. a lipolízis fenntartása miatt).
- Nagy mennyiségű alkoholt fogyasztó vagy tiltott szereket használó betegek.

Az inzulin infúziós pumpát használó betegek DKA kockázata magasabb, és a betegeknél járatosnak kell lenniük a pumpa használatában, a pumpa inzulin leadásának megszakadásával (beadás helyével kapcsolatos panaszok, eltömődött csőrendszer, üres tartály stb.) kapcsolatos mindennapos hibaelhárítási tennivalókban és az injekciós tollal vagy fecskendővel beadandó kiegészítő inzulin alkalmazásában, amennyiben a pumpa hibája miatt ez szükséges. A betegeknél ellenőrizniük kell a ketontestszintjüket 3-4 órával a pumpa alkatrészeinek cseréje után. A pumpát használó betegeknél, a vércukorszintjüktől függetlenül, akkor is ellenőrizniük kell a ketontestek szintjét, ha fennáll az inzulinadagolás megszakadásának gyanúja. Tisztázatlan, magas vércukorérték esetén 2 órán belül inzulin injekciót kell alkalmazni, és a szotagliflozin-kezelést fel kell függeszteni. Magas ketontestszintek esetén kövesse a fenti, 1. táblázatban megadott utasításokat (lásd 4.2 pont).

Szotagliflozin csak olyan betegeknél alkalmazható, akik:

- hozzáférnek a ketontestek szintjét mérő eszközökhöz, és azonnal orvoshoz tudnak fordulni, ha a ketontestek szintje a vérben vagy a vizeletben emelkedett.
- képesek a ketontestek szintjét ellenőrizni, és akiket megtanítottak arra, hogy azt mikor a legmegfelelőbb elvégezni.

A kifejezetten ebből a célból egyeztetett tanácsadás során, a szotagliflozin első felírásakor adja át a betegeknél/gondozóknak szóló útmutatót és a betegfigyelmeztető kártyát, ami a QR kód segítségével vagy honlapon is elérhető. A betegfigyelmeztető kártyát a gyógyszer doboza is tartalmazza.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy

- hogyan ismerjék fel a ketózisra és a DKA-ra hajlamosító rizikófaktorokat (azaz többek között, de nem kizárólag a közelmúltban előfordult vagy ismételt előforduló DKA-t, a kihagyott vagy csökkentett inzulinadagokat, a csökkent kalóriabevitelt vagy súlyos dehidrációt, túlzott fizikai aktivitást, interkurrens betegséget, sebészeti beavatkozást, alkoholfogyasztást, és az inzulin infúziós pumpát használó betegeknél az inzulin infúzió megszakítását),
- hogyan ismerjék fel a DKA tüneteit, hangsúlyozva, hogy a DKA 14 mmol/l (250 mg/dl) vércukorszint alatt is jelentkezhet,
- mikor szakítsák meg a szotagliflozin-kezelést (lásd 4.2 pont),
- mit tegyenek, ha ketózis/DKA gyanúja áll fenn.

Ajánlott, hogy a betegeknél a szotagliflozin-kezelés elkezdése előtti 1-2 hetes időszakban több kiindulási vér- és vizelet ketontestszint mérést végezzenek, és a betegeknek ismerniük kell az emelkedett ketontestszintekkel kapcsolatos magatartási formákat/körülményeket, és tudniuk kell, hogy ezt hogyan tudják befolyásolni.

A DKA kockázatának kezelése

Gondolni kell a diabeteses ketoacidosis kockázatára olyan nem-specifikus tünetek esetén, mint a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, nagyfokú szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fájdalom vagy álmoság. Lehetséges, hogy a szotagliflozin okozta mellékhatások a DKA tüneteivel hasonlíthatnak. Ezen tünetek jelentkezésekor a beteget azonnal ki kell vizsgálni a ketoacidosis irányában, azaz a vér glükózsztintjétől függetlenül meg kell mérni a ketontestek szintjét a vizeletben és a vérben. A szotagliflozin szedése alatti DKA epizódok atípusosak is lehetnek, a betegeknél a vártól kevésbé magas vércukorszint értékek jelentkezhetnek. A DKA atípusos megjelenése (azaz a normális vagy kissé emelkedett vércukorszint értékek) késleltetheti a diagnózist és a kezelést.

A szotagliflozin-kezelés alatt

- A betegnek továbbra is az optimális inzulinadagolásnál kell maradnia.
- Ha a hypoglycaemia megelőzésére van szükség, az inzulin adagját óvatosan kell csökkenteni a ketosis és a DKA elkerülése érdekében (lásd 4.2 pont).
- A szotagliflozin leállítása megfontolandó, ha a kezelés alatt nem biztosítható a megfelelő inzulinellátás.

A szotagliflozin-kezelést meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akik nagyobb sebészeti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt kórházi kezelést kapnak.

A ketontestek ellenőrzése a kezelés alatt

A szotagliflozin elkezdése után az első egy-két hét során a ketontestszinteket rendszeresen ellenőrizni kell, ezt követően a mérés gyakoriságát egyénileg, a beteg életmódja és/vagy rizikófaktorai alapján kell meghatározni. Minden betegnél ajánlott a ketonok szintjének mérése, a szokásos napirend változásainak, köztük a csökkent szénhidrátbevitel, interkurrens betegség, a csökkent napi össz inzulin adag, fizikai aktivitás és stressz esetén. A ketontestek szintjét ismételt mérni kell a DKA-nak vagy az euglycaemiás DKA-nak megfelelő bármely tünet jelentkezésekor. A vér ketontestszintek meghatározását előnyben kell részesíteni a vizeletből történő ketontestszint meghatározásnál.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy mit tegyenek emelkedett ketontestszintek esetén. Az ajánlott tennivalók az 1. táblázatban szerepelnek (lásd 4.2 pont).

A DKA kezelése

Azoknál a betegeknél, akiknél a DKA gyanúja felmerül vagy a DKA fennáll, a szotagliflozin-kezelést azonnal meg kell szakítani.

Szotagliflozin alkalmazása mellett a DKA alacsony, normál vagy magas vércukorszint mellett is jelentkezhet. A DKA-t a szokásos módon kell kezelni. Vércukorszint alapján történő szénhidrát pótlásra is szükség lehet hidrállás és gyors hatású inzulin adása mellett.

A szotagliflozin-kezelés újraindítása nem ajánlott, csak akkor, ha a ketózis okát azonosították és kezelték (pl. pumpa meghibásodás, akutan fellépő társbetegség, inzulin nagymértékű csökkenése).

Vesekárosodás

A szotagliflozin-kezelés elkezdése után vesefunkció eltérések (emelkedett szérumban kreatinin szint és csökkent eGFR) jelentkezhetnek (lásd 4.8 pont). A hypovolaemiás betegek ezekre nézve sokkal fogékonyabbak.

A szotagliflozin-kezelés nem kezdhető el azoknál a betegeknél, akik eGFR szintje alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73m², és a szotagliflozin alkalmazását meg kell szakítani, ha az eGFR szint tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73m² (lásd 4.2 és 4.8 pont).

A szotagliflozin alkalmazás nem ajánlott súlyos vesekárosodásban, vagy végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő vagy dialízist igénylő betegeknél, mivel a szotagliflozin alkalmazását náluk nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

A vesefunkció ellenőrzése az alábbiak szerint ajánlott:

- A szotagliflozin-kezelés elkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen, legalább évente (lásd 4.2 pont).
- Olyan gyógyszerekkel történő egyidejű kezelés elkezdése előtt, amelyek ronthatják a vesefunkciót, majd azt követően rendszeresen.
- Gyakoribb, legalább évente 2 – 4 alkalommal javasolt a vesefunkció ellenőrzése azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR 60 ml/perc/1,73m² alatt van

Májkárosodás

Korlátozott mennyiségű klinikai vizsgálati tapasztalat áll rendelkezésre közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan. A szotagliflozin nem ajánlott közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel náluk a szotagliflozin-expozíció emelkedett (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Hypotensio/volumenhiány

A nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT-2) gátlók hatásmechanizmusa alapján, a glükóz vizelettel történő kiválasztódásának (UGE) fokozásával, a szotagliflozin ozmotikus diurézist indukál, ami csökkentheti az intravasculáris volument és a vérnyomást (lásd 4.8 és 5.1 pont). A szotagliflozin csökkentheti az intravasculáris volument (lásd 4.8 pont). A szotagliflozin-kezelés elkezdését követően tünetekkel járó hypotensio jelentkezhet, különösen vesekárosodásban szenvedő, idős, alacsony szisztolés vérnyomásértékű és diuretikum kezelést kapó betegeknél. A szotagliflozin-kezelés elkezdése előtt fel kell mérni a volumencsökkenés mértékét és a volumen státuszt szükség esetén korrigálni kell. A kezelés elkezdése után a betegeket monitorozni kell a hypotensio tüneteinek tekintetében.

A potenciálisan folyadékvesztéshez vezető állapotok (pl. gastrointestinalis betegség) esetén, a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, laborvizsgálatok, köztük haematocrit) és az elektrolitok szoros monitorozása javasolt a szotagliflozint kapó betegeknél. A szotagliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztését meg kell fontolni a folyadékhiány helyreállításáig.

Gombás genitális fertőzések

A fokozott UGE-vel járó SGLT 2 gátlás mechanizmusával összhangban, ahogy azt a klinikai vizsgálatokban is jelentették, a szotagliflozin növeli a gombás genitális fertőzések kockázatát (lásd 4.8 pont).

Azoknál a betegeknél, akik kórtörténetében krónikus vagy visszatérő genitális gombás fertőzések szerepelnek, nagyobb valószínűséggel jelentkeznek gombás genitális fertőzések. A betegeket ellenőrizni és szükség esetén kezelni kell.

Húgyúti fertőzések

A szotagliflozin-kezelés átmeneti felfüggesztését meg kell fontolni pyelonephritis és urosepsis kezelése esetén.

Idősek

Az időseknél fokozott lehet a volumen-deplécio kockázata (lásd 4.2 pont).

Alsó végtag amputációk

Alsó végtag (elsősorban lábujj) amputációk eseteinek emelkedését figyelték meg más SGLT2-inhibitorral végzett, folyamatban lévő, hosszú-távú klinikai vizsgálatban. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatásnak tulajdonítható-e. Mint minden diabetesben szenvedő betegnél, fontos tanácsot adni a betegeknek a rutin, megelőző lábápolásról.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangrena)

A gát nekrotizáló fasciitis-ével kapcsolatos eseteket jelentettek SGLT2 inhibitorokat szedő férfiaknál és nőknél a forgalomba hozatalt követően. Ez egy ritka, de súlyos és potenciálisan életveszélyes esemény, ami azonnali sebészeti beavatkozást és antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha az alábbi tünetegyüttest észlelik: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a genitális vagy perineális területen, lázzal vagy rossz közérzettel. Legyen tudatában annak, hogy mind az urogenitális, mind a perineális abscessusból kialakulhat nekrotizáló fasciitis. A Fournier-gangrena gyanújának fennállásakor a szotagliflozin-kezelést meg kell szakítani, és azonnal el kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikumot és a sebészeti ellátást is).

Laboratóriumi vizeletvizsgálat

A hatásmechanizmus miatt a szotagliflozint szedő betegek vizeletvizsgálata glükózra pozitív eredményt ad.

A gyógyszer/laboratóriumi vizsgálatok eredményeire kifejtett zavaró hatás

1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) mérése

Nem javasolt a glycaemiás kontroll monitorozása 1,5-AG méréssel, mivel a szénhidrátanyagcsere-egyensúly értékelése tekintetében az 1,5-AG mérések nem megbízhatók SGLT2 inhibitor szedő betegeknél. A szénhidrátanyagcsere-egyensúlyt más módszerekkel kell monitorozni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatásai a szotagliflozinra

A rifampicin, mely számos UGT és CYP metabolizáló enzim induktora, többszöri, együttes alkalmazása a szotagliflozin 400 mg-os egyszeri adagjával, a szotagliflozin $AUC_{0-\infty}$ (60%) és C_{max} (40%) értékének csökkenését eredményezte. A szotagliflozin expozíció ezen csökkenése csökkentheti a hatásosságot. Ha egy enziminduktort (pl. rifampicin, fenitoin, fenobarbitál, ritonavir) együtt kell alkalmazni a szotagliflozinnal, megfontolandó a glükózszt szint gyakori ellenőrzése.

Egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a szotagliflozinnak nincs klinikailag releváns hatása a metformin, metoprolol, midazolám, rozuvasztatin és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára.

A szotagliflozin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

400 mg szotagliflozinnal történő együttes alkalmazáskor a digoxin $AUC_{0-\infty}$ és C_{max} értéke emelkedik (27% és 52%), a szotagliflozin P-gp gátló hatása miatt. A szotagliflozint és a digoxint együtt szedő betegeket megfelelően ellenőrizni kell.

Szotagliflozinnal történő együttes alkalmazáskor a teljes rozuvasztatin expozíció kb. 1,2-szeres és a rozuvasztatin C_{max} értékének kb. 1,4-szeres emelkedését figyelték meg, amit nem tekintettek klinikailag relevánsnak. Az expozíció kismértékű emelkedésének hátterében lévő mechanizmus ugyakkor nem teljesen tisztázott, mivel a szotagliflozin és az M19 (szotagliflozin 3-O-glükuronid) *in vitro* BCRP-inhibitorok, és az M19 OATP1B3- és OAT3-gátló is. A rozuvasztatin ismert OATP-, BCRP- és OAT3 szubsztát. Nem zárható ki, hogy a szotagliflozin kölcsönhatásba lép egyéb szenzitív OAT3, OATP- és/vagy BCRP-szubsztátokkal (pl. fexofenadin, paklitaxel, bozentán, metotrexát, furoszemid, benzilpenicillin), a rozuvasztatinnál megfigyeltnél potenciálisan magasabb expozíciókat eredményezve. Fel kell mérni, szükség van-e kiegészítő biztonságossági monitorozásra ezen szubsztátok alkalmazásakor.

Az *in vitro* adatok alapján CYP2C9-, CYP2B6- és CYP1A2 indukció nem zárható ki. Ezen enzimek szűk terápiás indexű szubsztátjait a hatásosság csökkenése miatt monitorozni kell.

Egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a szotagliflozinak nincs klinikailag releváns hatása a metformin, metoprolol, midazolám és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára.

Inzulin

Az inzulin növelheti az hypoglycaemia kockázatát. Szotagliflozinnal kombinációban alkalmazva a hypoglycaemia kockázatának minimalizálása érdekében alacsonyabb inzulinadagokra lehet szükség (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A szotagliflozin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek azt mutatták, hogy a szotagliflozin átjut a placentán.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység és a terhesség tekintetében (lásd 5.3 pont). Farmakológiai eredetű reverzibilis veseelváltozásokat figyeltek meg egy patkányokkal végzett postnatalis vizsgálatban, ami a humán terhesség második és harmadik trimeszterének felel meg (lásd 5.3 pont). Ezért, a szotagliflozin nem ajánlott a terhesség második és harmadik trimeszterében.

Elővigyázatosságból, a terhesség megállapításakor a szotagliflozin-kezelést meg kell szakítani.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a szotagliflozin anyatejbe történő kiválasztódása tekintetében.

A rendelkezésre álló állatkísérletes, toxikológiai adatok a szotagliflozin anyatejbe történő kiválasztódását mutatták.

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A szotagliflozin szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

A szotagliflozin humán termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A szotagliflozin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A betegeket ugyanakor figyelmeztetni kell a hypoglycaemia kockázatára, mivel a szotagliflozint inzulinval kombinációban alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a gombás genitális fertőzések, a diabeteses ketoacidosis és a hasmenés volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat a fent részletezett két 52 hetes, placebo kontrollos vizsgálat adatai alapján azonosították. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória (SOC) szerint kerültek osztályozásra. A gyakoriság meghatározása az alábbiak alapján történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ -< $1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ -< $1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ -< $1/1000$) és nagyon ritka (< $1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszünt

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Az előfordulás gyakorisága		
	nagyon gyakori	gyakori	nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gombás genitális fertőzések nőknél ^{a,†}	Gombás genitális fertőzések férfiaknál ^{b,†} húgyúti fertőzések ^{*†}	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Diabeteses ketoacidosis ^{*†}	
Érbetegségek és tünetek		Volumen deplécio ^{*c,†}	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés, flatulencia	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Fokozott vizeletürítés ^d , a vér emelkedett kreatinin szintje/ csökkent glomerularis filtráció [†]	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett ketontestszt, emelkedett szérumszint, lipidszint ^e , emelkedett haematocrit ^f a vérben	

* Lásd 4.4 pont

† További információkért lásd a következő alfejezeteket.

^a Nemkívánatos események, köztük, de nem kizárólag vulvovaginális gombás fertőzés, hüvelyfertőzés, vulvitis, vulvovaginális candidiasis, genitális fertőzés, genitális candidiasis, genitális gombás fertőzés, vulvovaginitis, urogenitális gombás fertőzés.

^b Nemkívánatos események, köztük, de nem kizárólag balanoposthitis, gombás genitális fertőzés, candidás balanitis, epididymitis.

^c Nemkívánatos események, köztük dehidratáció, hypovolaemia, posturalis szédülés, orthostaticus hypotensio, hypotensio, syncope és volumenhiánnyal összefüggő presyncope.

^d Nemkívánatos események, köztük megnövekedett vizeletmennyiség, polydipsia, sürgető vizelési inger, nocturia, pollakisuria vagy polyuria

^e A kiindulási értékhez képest mért %-os átlagos eltérések szotagliflozin 200 mg és 400 mg versus placebo esetében rendre a következők voltak: HDL-koleszterin 3,3% és 4,2% versus 0,5%; LDL-koleszterin 5,0% és 6,1% versus 3,3%; trigliceridek 5,7% és 5,4% versus 2,7%.

^f Az 50% feletti haematocrit küszöbértéket elérő alanyok aránya magasabb volt a szotagliflozin 200 mg és 400 mg csoportban (6,7% és 8,2%) a placebo csoporttal összehasonlítva (2,7%).

A kiválasztott mellékhatások leírása

Diabeteses ketoacidosis

Szotagliflozinnal végzett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban felhívták a betegek figyelmét arra, hogy DKA tünetek gyanúja esetén ellenőrizték a ketontestek szintjét a vizeletben és a vérben, és keressék fel kezelőorvosukat, ha a ketontestek vérszintje > 0,6 mmol/l. Az 52-hetes összesített adatok alapján a DKA incidenciája a szotagliflozin adagjától függően emelkedett (200 mg és 400 mg szotagliflozin esetében rendre 2,9% és 3,8%) a placebohoz képest (0,2%). Az expozícióval korrigált előfordulási arány sorrendben 3,12, 4,19 és 0,21 alany/100 betegév volt a 200 mg szotagliflozin, a 400 mg szotagliflozin és a placebo esetén. 35 esetből 15-nél (43%) jelentkezett DKA 8 és 14 mmol/l közötti glycaemiás tartományban lévő glükóz értékekkel. Szélesebb körből származó minden II. és III. fázisú vizsgálatban részt vevő, 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg adatai alapján az expozícióval korrigált előfordulási arány sorrendben 3,07, 5,29 és 0,76 alany/100 betegév volt a 200 mg szotagliflozin, a 400 mg szotagliflozin és a placebo esetén (lásd 4.4 pont).

Volumen deplécio

A szotagliflozin ozmotikus diurézist okoz, ami intravascularis volumencsökkenéshez és volumen deplécióval összefüggő mellékhatásokhoz vezethet. Volumen deplécióval összefüggő mellékhatásokat (pl. hypovolaemia, vérnyomáscsökkenés, a szisztolés vérnyomás értékének csökkenése, dehydration, hypotensio, orthostaticus hypotensio, és syncope) 2,7%, 1,1% és 1,0%-ban jelentettek a 200 mg szotagliflozint, a 400 mg szotagliflozint és a placebót kapó betegeknek. A szotagliflozin fokozhatja a hypotensio kockázatát az intravascularis volumencsökkenés kockázatának kitett betegeknek.

Gombás genitális fertőzések

A női genitális fertőzések (pl. vulvovaginális gombás fertőzés, vaginális fertőzés, vulvovaginális candidiasis és vulvitis) incidenciája emelkedett a 200 mg és 400 mg szotagliflozint kapó csoportban (rendre 15% és 17%) a placebót kapó csoporthoz képest (4,7%). A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, és súlyos esetet nem jelentettek. A kezelés gombás genitális fertőzések miatti abbahagyása sorrendben 1,2%, 1,1%, és 0,8% volt a 200 mg szotagliflozinnal, a 400 mg szotagliflozinnal és a placebóval kezelt betegeknek.

A férfi genitális fertőzések (pl. balanoposthitis, gombás genitális fertőzés) incidenciája emelkedett volt a 200 mg szotagliflozint kapó csoportban (3,0%) és a 400 mg szotagliflozint kapó csoportban (6,3%) a placebót kapó csoporthoz képest (1,1%). Az összes esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, és súlyos esetet nem jelentettek. A kezelés gombás genitális fertőzések miatti abbahagyása sorrendben 0%, 0,4%, és 0,4% volt a 200 mg szotagliflozinnal, a 400 mg szotagliflozinnal, és a placebóval kezelt betegeknek.

Húgyúti fertőzések

A húgyúti fertőzések összesített gyakorisága 7,1% volt a 200 mg szotagliflozint kapó csoportban, és 5,5% a 400 mg szotagliflozint kapó csoportban a placebo csoportban észlelt 6,1%-hoz képest. A női alanyoknál a húgyúti fertőzések incidenciája 12% volt a 200 mg szotagliflozint kapó betegeknek, 7,0% a 400 mg szotagliflozint kapó betegeknek és 11% a placebót kapó betegeknek, a férfi alanyoknál a húgyúti fertőzések incidenciája sorrendben 2,3%, 4,0% és 1,8% volt a 200 mg, a 400 mg szotagliflozint kapó illetve a placebót kapó betegeknek. Az összes húgyúti fertőzéssel kapcsolatos esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, egy súlyos eset kivételével (férfi alany a 400 mg szotagliflozint kapó csoportban). Két eset (2 cystitis-szel kapcsolatos eset) volt súlyos; mindkettő férfi alanyokat érintett a 400 mg szotagliflozint kapó csoportban.

Emelkedett szérum kreatinin szint/csökkent glomerularis filtráció és vesével kapcsolatos események

A szotagliflozin az átlagos eGFR csökkenésével (rendre -4,0% és -4,3% a 200 mg szotagliflozint és a 400 mg szotagliflozint kapó csoportban) járt a 4. héten a placebóval összehasonlítva (-1,3%). Ez a csökkenés a folyamatos kezelés mellett általában reverzibilis volt. A szérum kreatinin átlagos emelkedése a 4. héten a kiinduláshoz képest sorrendben 4,0%, 4,3%, és 1,4% volt a 200 mg szotagliflozint, a 400 mg szotagliflozint és a placebót kapó csoportban. A kreatinin változása a kiinduláshoz képest a 24. és az 52. héten 0,02 mg/dl vagy ennél kevesebb volt mind a 200 mg, mind a 400 mg szotagliflozin esetében.

A vesével kapcsolatos események incidenciája alacsony, és a csoportok között hasonló volt (sorrendben 1,5%, 1,5%, és 1,3% volt a 200 mg szotagliflozin, a 400 mg szotagliflozin, és a placebo esetében).

3. táblázat A szérum kreatinin és az eGFR változása a kiinduláshoz képest 2, 52 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban

		Placebo (n = 526)	Szotagliflozin 200 mg (n = 524)	Szotagliflozin 400 mg (n = 525)
Kiinduláskor mért átlagértékek	n	526	524	525
	kreatinin (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Átlagos változás a	n	511	502	505

kiinduláshoz képest a 4. héten	kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Átlagos változás a kiinduláshoz képest a 24. héten	n	481	479	477
	kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Átlagos változás a kiinduláshoz képest az 52. héten	n	374	392	380
	kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/perc/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Többszöri, napi egyszeri 800 mg-os adagokat alkalmaztak egészséges önkénteseknél. Ezeket az adagokat jól tolerálták.

Túlادagolás esetén, a beteg klinikai státusza alapján, megfelelő szupportív kezelést kell alkalmazni. A szotagliflozin haemodialysissal történő eltávolítását nem vizsgálták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerek, nátrium-glükóz kotranszporter 2 (sodium-glucose co-transporter 2; SGLT2) inhibitorok, ATC-kód: A10BK06

Hatásmechanizmus

A szotagliflozin a nátrium-glükóz kotranszporter 1 (sodium glucose co-transporter 1; SGLT1) és az SGLT2 kettős inhibitora. Az SGLT1, a glükózfelszívódás fontos glükóz transzporterének helyi, intestinalis gátlása késlelteti és csökkenti a glükóz felszívódását a proximális bélszakaszból, ami a postprandialis hyperglycaemia enyhítését és késleltetését eredményezi. Az SGLT2 a glükóz glomerularis filtrátumból a keringésbe történő reabszorpciójának legfontosabb transzportere. Az SGLT2 gátlásával a szotagliflozin csökkenti a filtrált glükóz reabszorpcióját és a glükóz renális küszöbértékét, és ezáltal fokozza a glükóz vizelettel történő kiválasztását.

Farmakodinámiás hatások

Vizelettel történő glükóz kiválasztás

Egy 12 hetes, dóziskereső vizsgálatban, összhangban az SGLT2 gátlással, a glükóz vizelettel történő kiválasztásának (Urinary Glucose Excretion, UGE) 24 órás, placebóra korrigált változása rendre 57,7 grammal ($p < 0,001$) és 70,7 grammal ($p < 0,001$) emelkedett a kiinduláshoz képest a 200 mg és 400 mg szotagliflozint szedő betegeknél, ami összhangban van az SGLT1 gátlással.

A postprandialis glükóz-szint csökkentése

Egy 12 hetes, dóziskereső vizsgálatban, összhangban az SGLT1 gátlással, a standardizált, vegyes étkezést követően mért 2 órás postprandialis glükóz (PPG) placebóra korrigált változása rendre

1,52 mmol/l-rel ($p = 0,15$) és 2,73 mmol/l-rel ($p = 0,006$) csökkent a kiinduláshoz képest a 200 mg és 400 mg szotagliflozint szedő betegeknél, ami összhangban van az SGLT1 gátlással.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A szotagliflozin hatásosságát és biztonságosságát a jelenlegi inzulin-kezeléssel nem megfelelően kontrollált, 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél 3 kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték. A Tandem 1 (1. vizsgálat) és Tandem 2 (2. vizsgálat) vizsgálatban a szotagliflozint kiegészítő kezelésként alkalmazták az optimális inzulin-kezelés mellé, és a Tandem 3 (3. vizsgálat) vizsgálatban pedig a szotagliflozint kiegészítő kezelésként alkalmazták bármilyen adagolású inzulin-kezelés mellé olyan betegeknél, akik HbA1c értéke nem volt optimális.

Az 1. és a 2. vizsgálat

Optimális inzulin-kezelés mellett értékelték a napi egyszeri 200 mg vagy 400 mg szotagliflozin hatásosságát és biztonságosságát az önmagában alkalmazott inzulinnal szemben két kettős vak, placebo-kontrollos, 1575, inzulin pumpát használó vagy naponta többszöri injekciós kezelést alkalmazó, 1-es típusú diabetesben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban (1. vizsgálat és 2. vizsgálat). Mindegyik vizsgálat 52 hétig tartott, elsődleges és fő másodlagos végpontokkal a 24. héten.

A randomizáció előtt 6 héttel kezdve, a következő glycaemiás célértékek elérése érdekében az inzulin adagot módosították (optimalizálták): éhomi/preprandialis, a beteg által mért vércukor érték (self-monitored blood glucose, SMBG): 4,4-7,2 mmol/l és 2 órás/postprandialis SMBG érték: < 10 mmol/l. A betegeket ezután, az optimalizált inzulin-kezelés megtartása mellett, 200 mg szotagliflozinra, 400 mg szotagliflozinra, vagy önmagában alkalmazott inzulinra randomizálták. Az 1. nap első étkezésére vonatkozóan a betegeket arra utasították, hogy a kiszámolt (vagy szokásos), étkezéskor alkalmazott szénhidrát bólus inzulin adagjukat csökkentsék 30%-kal. Az inzulin optimalizálása a vizsgálat teljes időtartama alatt folytatódott.

Az 1. vizsgálatba összesen 793 beteget vontak be. A betegek átlagéletkora 46 év volt, 8,1%-uk volt 65 éves vagy annál idősebb. A diabetes átlagosan 24,4 éve állt fenn, a betegek 60%-a inzulinpumpát, 40%-a napi többszöri injekciókat alkalmazott. A vizsgálati résztvevők 48%-a volt férfi, 92%-a fehér bőrű és a randomizált betegek 84%-a fejezte be a vizsgálatot. Az átlagos eGFR 87 ml/perc/1,73 m² volt, és a betegek 5,7%-ának eGFR értéke 45-60 ml/perc/1,73 m² között volt. A BMI átlagértéke 30 kg/m² volt, és a betegek 23%-ánál a szisztolés vérnyomás ≥ 130 Hgmm volt. Szűréskor a HbA1c érték az inzulint alkalmazó betegeknél 8,21%, az inzulint + 200 mg szotagliflozint alkalmazó betegeknél 8,26%, az inzulint + 400 mg szotagliflozint alkalmazó betegeknél pedig 8,20% volt.

A 2. vizsgálatba összesen 782 beteget vontak be. A betegek átlagéletkora 41 év volt, 4,2%-uk volt 65 éves vagy annál idősebb. A diabetes átlagosan 18 éve állt fenn, a betegek 26%-a inzulinpumpát, 74%-a napi többszöri injekciókat alkalmazott. A vizsgálati résztvevők 52%-a volt férfi, 96,2%-a fehér bőrű és a randomizált betegek 87%-a fejezte be a vizsgálatot. Az átlagos eGFR 92 ml/perc/1,73 m² volt, és a betegek 3,3%-ának eGFR értéke 45-60 ml/perc/1,73 m² között volt. A BMI átlagértéke 28 kg/m² volt, és a betegek 32%-ánál a szisztolés vérnyomás ≥ 130 Hgmm volt. Szűréskor a HbA1c érték az inzulint alkalmazó betegeknél 8,42%, az inzulint + 200 mg szotagliflozint alkalmazó betegeknél 8,35%, az inzulint + 400 mg szotagliflozint alkalmazó betegeknél 8,38% volt.

A 24. héten, a 200 mg vagy 400 mg szotagliflozin-kezelés statisztikailag szignifikáns HbA1c csökkenést eredményezett (p -érték $< 0,001$) az önmagában alkalmazott inzulin-kezeléssel összehasonlítva. A szotagliflozin-kezelés a testtömeget és az éhomi vércukorszintet (FPG) is csökkentette az önmagában alkalmazott inzulinnal összehasonlítva (lásd 4. táblázat).

A diabetes-kezeléssel kapcsolatos elégedettségi kérdőív (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) és a diabetes distressz szűrő skála (Diabetes Distress Screening Scale) főbb eredményei a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat Az inzulinnal nem megfelelően kontrollált 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett vizsgálati eredmények a 24. héten (1. vizsgálat – 2. vizsgálat)

	1. vizsgálat			2. vizsgálat		
	Inzulin	Inzulin + 200 mg szotagliflozin	Inzulin + 400 mg szotagliflozin	Inzulin	Inzulin + 200 mg szotagliflozin	Inzulin + 400 mg szotagliflozin
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Kiindulás (6 hetes inzulin optimalizáció után) átlag	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
24. héten, átlag	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Változás a kiinduláshoz képest, legkisebb négyzet (least squares; LS) átlag	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS átlag [95%-os CI]	N/A	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37 * [-0,48, -0,25]	-0,35 * [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0% a 24. héten, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Testtömeg (kg)						
Kiinduláskor mért, átlag	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Változás a kiinduláshoz képest, LS átlag	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS átlag [95%-os CI]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Bólus inzulin adag (egység/nap)						
Kiinduláskor mért, átlag	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
%-os változás a kiinduláshoz képest, LS átlag	3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47
%-os	N/A	-5,70†	-12,67 *	N/A	-12,95 *	-16,37 *

	1. vizsgálat			2. vizsgálat		
	Inzulin	Inzulin + 200 mg szotagliflozin	Inzulin + 400 mg szotagliflozin	Inzulin	Inzulin + 200 mg szotagliflozin	Inzulin + 400 mg szotagliflozin
különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, korrigált átlag [95%-os CI]		[-12,82, 1,42]	[-19,79, -5,55]		[-20,50, -5,38]	[-23,90, -8,83]
A diabetes-kezeléssel kapcsolatos elégedettségi kérdőív (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)						
Kiinduláskor mért átlag	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
LS átlag különbsége a placebóhoz képest [95%-os CI]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/A	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Diabetes distressz szűrő skála (Diabetes Distress Screening Scale)						
Kiinduláskor mért átlagérték	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Különbsége a placebóhoz képest, LS átlag [95%-os CI]	N/A	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/A	-0,3* [-0,6, -0,0]	-0,4* [-0,7, -0,2]
Bazális inzulinadag (egység/nap)						
Kiinduláskor mért, átlag	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
%-os változás a kiinduláshoz képest, LS átlag	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
%-os különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS átlag [95%-os CI]	N/A	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
n: az összes randomizált és kezelt beteg A kiindulást követő LS átlagok, az LS átlagok különbség, a 95%-os CI-ok, és p-értékek az egyes vizsgálatokra vonatkozóan a hiányzó adatok figyelembevételével gyűjtötték. *p < 0,001 † p 0,12 ‡ p = 0,034						

A HbA1c csökkenésre vonatkozóan az al csoportokban, köztük a kor, a nem, a rassz, a földrajzi régió, a kiindulási BMI, a diagnóziskori életkor, a kiindulási HbA1c érték, az eGFR, a betegség időtartama és az inzulinbeadás módja, nem volt kimutatható különbség.

Az 1. és 2. vizsgálatot kombinálva a vizsgálatot befejező betegek aránya a 24. héten 89,5% volt a kizárólag inzulint kapó betegeknél és rendre 91,4% és 90,7% volt a 200 mg és a 400 mg

szotagliflozint kapó betegekénél. A vizsgálatot teljesítő betegek aránya az 52. héten rendre, 84,2%, 86,6% és 85,5% volt.

Hatásosság az 52 hetes időszak során

A HbA1c csökkenése a 24. hét végén rendre -0,36% és -0,38% volt és az 52. héten pedig rendre -0,23% és -0,32% volt a 200 mg és 400 mg szotagliflozin esetében. A < 7,0% A1C szintű betegek aránya a 24. héten 19,0% volt a placebo csoportban és rendre 35,1% és 40,4% volt a 200 mg szotagliflozint és 400 mg szotagliflozint kapó csoportban. Az 52. héten ez rendre 18,3%, 28,6% és 31,6% volt a placebót, a 200 mg szotagliflozint és 400 mg szotagliflozint kapó csoportokban.

Az 52. hét végén a testtömeg, az átlag napi bólus inzulin adag és az FPG csökkenése fennmaradt az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest.

CGM alvizsgálat: az étkezés után 2 órával mért vércukorszint (postprandial glucose, PPG) és a céltartományban töltött idő

Az 1. és 2. vizsgálatból 2278 alany vett részt a vak, folyamatos vércukorszint-monitorozás (continuous glucose monitoring, CGM) alvizsgálatban (lásd 5. táblázat).

5. táblázat A CGM alvizsgálat eredményei a 24. héten (összesített adatok, 1. és 2. vizsgálat)

Jellemző	Inzulin	Inzulin + 200 mg szotagliflozin	Inzulin + 400 mg szotagliflozin
n	93	89	96
A 3,9 és 10,0 mmol/l közötti tartományban töltött idő százalékban			
Kiindulás (6 hetes inzulin optimalizáció után), LS átlag	52,30	52,19	50,66
Változás a kiinduláshoz képest, legkisebb négyzet (least squares; LS) átlag	-1,26	4,09	10,45
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS %-os átlag (p-érték)	N/A	5,35 (0026)*	11,71 (< 0,001) †
Étkezés után 2 órával mért vércukorszint a standardizált vegyes étkezés után mmol/l			
Kiindulás (6 hetes inzulin optimalizáció után), átlag	12,76	11,75	11,64
Változás a kiinduláshoz képest, legkisebb négyzet (least squares; LS) átlag	-0,44	-2,37	-2,71
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS átlag (p-érték)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35%-kal több idő a tartományban, ami megfelel 1,3 órának			
† 11,71%-kal több idő a tartományban, megfelel 2,8 órának			

3. vizsgálat

A Tandem 3. (3. vizsgálat) egy 24 hetes vizsgálat volt, amiben a már meglévő folyamatos inzulinkezelés mellett napi egyszeri 400 mg szotagliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelték az önmagában alkalmazott inzulinnal összehasonlítva olyan, 1-es típusú diabetesben szenvedő betegekénél, akiknél a szűrési HbA1c érték $\geq 7,0\%$ és $\leq 11,0\%$ között volt.

Az 1. nap első étkezésére vonatkozóan a betegeket arra utasították, hogy a kiszámolt (vagy szokásos), étkezéskor alkalmazott szénhidrát bólus inzulin adagjukat csökkentsék 30%-kal.

A betegek átlagéletkora 43 év volt, 7,2%-uk volt 65 éves vagy idősebb. A diabetes átlagosan 20 éve állt fenn, a betegek 39%-a inzulinpumpát használt, 61%-a nem-inzulinpumpás inzulint alkalmazott.

A vizsgálati résztvevők 50%-a volt férfi, 88%-a fehér bőrű és a randomizált betegek 87%-a teljesítette a vizsgálatot.

Az átlagos eGFR 92 ml/perc/1,73 m² volt, és a betegek 5%-ának eGFR értéke 45-60 ml/perc/1,73 m² között volt. A BMI átlagértéke 28 kg/m² olt, és 29%-uknál volt a szisztolés vérnyomás ≥ 130 Hgmm.

A 24. héten, a nap első étkezése előtt 400 mg szotagliflozinnal kezelt betegeknél, statisztikailag szignifikánsan több beteg érte el az elsődleges végpont nettó előnyét (a 24. héten HbA1c < 7,0% értéket mutató betegek aránya, súlyos hypoglycaemiás epizód és DKA epizód jelentkezése nélkül a randomizálás és a 24. hét között) az önmagában inzulint alkalmazó betegekhez képest (28,6% versus 15,2%) (p-érték < 0,001), és a HbA1c átlagos csökkenése is statisztikailag szignifikáns volt (p-érték < 0,001).

A szotagliflozin-kezelés eredményeképp csökkent a testtömeg és a bólus inzulinadag is az önmagában alkalmazott inzulinnal összehasonlítva (lásd 6. táblázat). A szotagliflozin-kezelés eredményeképp csökkent a testtömeg és a szisztolés vérnyomás is (olyan betegeknél, akiknél a kiindulási érték ≥ 130 Hgmm) az önmagában alkalmazott inzulinnal összehasonlítva (lásd 6. táblázat). Az inzulinadagok átlagértékeire vonatkozó főbb eredményeket az 6. táblázat mutatja.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

6. táblázat: A HbA1c célértéket el nem érő betegek inzulin kezelésének kiegészítéseként alkalmazott szotagliflozinnal végzett, 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat eredményei (3. vizsgálat):

Jellemző	Inzulin	Inzulin + 400 mg szotagliflozin
n	703	699
HbA1c (%)		
Kiindulási, LS átlag	8,21	8,26
Változás a kiinduláshoz képest, átlag	-0,33	-0,79
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, átlag LS [95%-os CI]	N/A	-0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% a 24. héten, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Testtömeg (kg)		
Kiinduláskor mért, átlag	81,55	82,40
Változás a kiinduláshoz képest, legkisebb négyzet (least squares; LS) átlag	0,77	-2,21
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, átlag LS [95%-os CI]	N/A	-2,98† [-3,31, -2,66]
Bólus inzulin		
Kiinduláskor mért, átlag egységben	28,72	27,34
%-os változás a kiinduláshoz képest, LS átlag	6,62	-5,71
%-os különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS átlag	N/A	-12,32†
Bazális inzulin		
Kiinduláskor mért, átlag, egység/nap-ban	29,63	29,54
%-os változás a kiinduláshoz képest, LS átlag	6,76	-3,11
%-os különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, LS átlag	N/A	-9,88†
Szisztolés vérnyomás, a kiinduláskor $\geq$ 130 Hgmm szisztolés vérnyomású betegeknél		
n	203	203
Kiinduláskor mért, átlag, Hgmm-ben	139,9	140,5
Változás a kiinduláshoz képest, legkisebb négyzet (least squares; LS) átlag	-5,7	-9,2
Különbség az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, korrigált átlag [95%-os CI]	N/A	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
* A szisztolés vérnyomást a 16. héten értékelték		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hypoglycaemia

A súlyos hypoglycaemia incidenciája és a dokumentált hypoglycaemia (teljes és éjszakai) aránya alacsonyabb volt a szotagliflozin esetében az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest az 52 hetes vizsgálatokban, ahogy azt a 7. táblázat is mutatja.

7. táblázat A súlyos hypoglycaemia incidenciája és a dokumentált (teljes és éjszakai) hypoglycaemiás események aránya az összesített, 52 hetes vizsgálatokban

	Inzulin (n = 526)	Inzulin + 200 mg szotagliflozin (n = 524)	Inzulin + 400 mg szotagliflozin (n = 525)
A súlyos hypoglycaemia	7,4	5,7	4,4

incidenciája (%)*			
A súlyos hypoglycaemia kockázatának csökkenése az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest (%)	-	24 ^a	41 ^b
A dokumentált hypoglycaemia aránya† (esemény per betegév) a ≤ 3,1 és ≤ 3,9 mmol/l közötti küszöbértékeknél	≤ 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
A dokumentált hypoglycaemia kockázatának csökkenése, az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest a ≤ 3,1 mmol/l (%) küszöbértéknél	-	21	18 ^c
Az éjszakai‡, dokumentált hypoglycaemia aránya† (esemény per betegév) a ≤ 3,1 és ≤ 3,9 mmol/l közötti küszöbértékeknél	≤ 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
* Olyan, a hypoglycaemiának megfelelő esemény, ahol a betegnek valaki más segítségére volt szüksége a gyógyuláshoz, eszméletvesztés vagy roham jelentkezett (függetlenül attól, hogy az alacsony glükóz szintet biokémiai vizsgálattal dokumentálták-e). Minden súlyos hypoglycaemiát pozitív vizsgálattal igazoltak. † 3,1 és 3,9 mmol/l közötti küszöbértéket elérő vagy ez alatti, beteg által (self-monitored blood glucose, SMBG) vagy laboratóriumi vizsgálattal vércukor érték alapján meghatározva. ‡ Éjfél (00:00) és reggel 05:59 között jelentkezett események alapján meghatározva. ^a p = 0,28 ^b p = 0,04 ^c p < 0,01			

A 3. vizsgálatban a 24. héten a súlyos hypoglycaemia incidenciája rendre 2,4% és 3,0% volt a placebót és a 400 mg szotagliflozint kapó csoportban. A hypoglycaemiás események (szérum glükóz ≤ 3,1 mmol/l) arányának csökkenése a 24. héten 22% (p < 0,001) a 400 mg szotagliflozin esetében az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, összehasonlítva.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A 3 III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálatból kizárták a < 45 ml/perc/1,73 m²-es eGFR értékű 1-es típusú diabetes-es betegeket; 79 szotagliflozinnal kitett beteg eGFR értéke volt < 60 ml/perc/1,73 m², és 841 beteg eGFR értéke ≥ 60 és ≤ 90 ml/perc/1,73 m² között volt. A ≥ 60 és ≤ 90 ml/perc/1,73 m² eGFR értékű betegeknél megfigyelt HbA_{1c} érték csökkenése hasonló volt a ≥ 90 ml/perc/1,73 m² eGFR értékű betegeknél megfigyelt HbA_{1c} érték csökkenéséhez. A 60 ml/perc/1,73 m² alatti eGFR értékű betegeknél a HbA_{1c} számszerű csökkenését figyelték meg. A biztonságosságra vonatkozóan, a 45 és 60 ml/perc/1,73 m² közötti eGFR értékű betegeknél a szotagliflozin-kezelés esetében az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, összességében nem figyeltek meg különbséget.

Éhomi plazma glükóz

Az 1. és 2. vizsgálat előre definiált, összesített elemzése alapján, az inzulinhoz adott szotagliflozin-kezelés az önmagában alkalmazott inzulinhoz (0,32 mmol/l) összehasonlítva, a 200 mg szotagliflozin esetében a FPG LS átlag érték -0,56 mmol/l-es, és a 400 mg szotagliflozin esetében -0,87 mmol/l-es átlagos változását eredményezte a kiinduláshoz képest a 24. héten.

A 3. vizsgálatban a 400 mg szotagliflozin esetén az FPG 0,79 mmol/l-es (p < 0,001) szignifikáns csökkenését figyelték meg a 24. héten az önmagában alkalmazott inzulinhoz képest, összehasonlítva.

Vérnyomás

Az 1. és 2. vizsgálat előre definiált, összesített elemzése alapján az inzulinhoz adott szotagliflozin-kezelés a szisztolés vérnyomás csökkenését eredményezte (placebo kezelés esetén -0,6 Hgmm, -2,6 Hgmm a 200 mg szotagliflozin és -4,1 Hgmm 400 mg szotagliflozin esetében) a 12. héten. Olyan betegek szisztolés vérnyomásváltozásának összesített elemzése, akiknél a kiindulási érték ≥ 130 Hgmm volt, a szisztolés vérnyomás nagyobb mértékű csökkenését (-5,4 Hgmm a placebo, -9,0 Hgmm a 200 mg szotagliflozin, és -10,7 Hgmm a 400 mg szotagliflozin esetében) mutatta a 12. héten.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Zynquista vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 1-es típusú diabetes mellitus indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A szotagliflozin farmakokinetikáját (FK) egészséges önkénteseknél és diabetesben szenvedő betegeknél is vizsgálták. Nem észleltek klinikailag releváns különbséget a két populáció között.

Felszívódás

A medián t_{max} 1,25-3 óra között volt a 400-2000 mg-os tartományban, egyszeri adagok alkalmazása után. Többszöri (400 mg-os és 800 mg-os) adagok alkalmazása után a t_{max} értékek 2,5-4 óra között voltak.

A [^{14}C]-szotagliflozin egyszeri adagjának alkalmazása után felszívódott gyógyszerkoncentrációt legalább 71%-ra becsülték, a vizeletben detektált radioaktivitás százaléka és a székletben lévő szotagliflozin metabolitok radioaktivitás százaléka alapján.

Ha a szotagliflozin tablettát magas kalóriatartalmú reggelivel alkalmazták, az éhomi állapothoz képest, a szotagliflozin C_{max} és $AUC_{0-\infty}$ értékei alapján mért plazmaexpozíciója rendre 2,5- és 1,5-ször volt magasabb.

Eloszlás

Mind a szotagliflozin, mind pedig fő humán metabolitja a 3-O-glükuronid (M19) *in vitro* magas kötődést mutatott a humán plazmafehérjékhez (a fehérjéhez nem kötött frakció kb. 2%), ami nem függött a szotagliflozin és az M19 koncentrációjától. Klinikai vizsgálatokban igazolták a magas fehérjekötődést, és ezt a csökkent vese- vagy májfunkció nem befolyásolta.

A szotagliflozin látszólagos eloszlási térfogata, a [^{14}C]-szotagliflozin egyszeri, 400 mg-os orális alkalmazása után nagyon magas volt, átlagértéke 9392 l.

Biotranszformáció

Egészséges alanyoknál, a [^{14}C]-szotagliflozin egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazása a szotagliflozin gyors, elsősorban M19-cé történő metabolizációját mutatta, ami a radiokativitás 94%-át képviselte a plazmában.

A humán szotagliflozin-metabolizmus fő útja az uridin-5'-difoszfát-glükuroniltranszferázok, elsősorban az UGT1A9 és sokkal kisebb mértékben az UGT1A1 és UGT2B7 általi glükuronidáció, valamint a CYP3A4 általi oxidáció.

A szotagliflozin UGT1A9-cel történő inkubációjakor, az M19 volt a megfigyelt, fő konjugátum. Szotagliflozin acil-glükuronidot nem azonosítottak.

In vitro vizsgálatok során a szotagliflozin nem gátolta a CYP1A2-t, a 2C9-et, a 2C19-et, a 2D6-ot és a 3A4-et sem, és nem indukálta a CYP1A2-t, a 2B6-ot, vagy a 3A4-et sem.

A szotagliflozin és az M19 potenciálisan nem gátolja az OCT1-et, az OCT2-t, az OAT1-et, az OAT3-at, az OATP1B1-et és az OATP1B3-at sem.

Az M19 CYP3A4 induktor és inhibitor és CYP2D6 inhibitor.

A szotagliflozin *in vitro* gátló hatást mutatott a P-gp-vel és az emlőrák rezisztencia fehérjével (Breast Cancer Resistance Protein; BCRP) szemben. Az M19 *in vitro* gátló hatást mutatott az OATP1B1/B3-mal és az MRP2-vel szemben.

Elimináció/excretio

A [^{14}C]-szotagliflozin egyszeri, 400 mg-os adagjának alkalmazása után rendre a radiokativitás 57%-os és 37%-os kiválasztódását mérték a vizeletben és a székletben. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a gyógyszermetabolitok fő eliminációs útja a vese.

A fő, vizeletben detektált metabolit az M19 volt, ami az alkalmazott, teljes radioaktív dózis 33%-át képviselte. A széklet extraktumokban a radioaktivitás fő csúcsaként az alkalmazott teljes radioaktív dózis 23%-át képviselő változatlan [^{14}C]-szotagliflozint detektálták. Egészséges önkéntesekben a szotagliflozin látszólagos, teljes-test clearance-ének átlaga (CL/F) 261 és 374 l/óra között volt. A CL/F érték 239 l/óra, aminek becsléséhez, főleg 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeket értékelő populációs farmakokinetikát alkalmaztak. Az átlagos terminális $T_{1/2}$ a szotagliflozin esetében 21-35 óra, és az M19 esetében pedig 19-26 óra között volt.

Linearitás/nem-linearitás

A szotagliflozin farmakokinetikája napi egyszeri 200-400 mg terápiás dózistartományban dózisarányosnak mutatkozott.

Speciális populációk

Vesekárosodás

A szotagliflozin expozíciót egy külön, ezen célból végzett vizsgálat során enyhe (kreatinin-clearance [CL_{cr}]: 60 és < 90 ml/perc közötti) és közepesen súlyos (CL_{cr} : 30 és < 60 ml/perc között) vesekárosodásban szenvedő és normál veseműködésű alanyoknál értékelték. A vesekárosodásban szenvedő alanyok esetében, a 400 mg egyszeri adagot követően, a szotagliflozin expozíció a normál veseműködésű alanyokhoz képest az enyhe vesekárosodású alanyok esetében 1,7-szer, a közepesen súlyos vesekárosodású alanyok esetében legfeljebb 2,7-szor magasabb volt.

A szotagliflozin látszólagos clearance-e a veseműködés csökkenésével csökken. Egy, vesekárosodásban szenvedő és egészséges alanyok adatait is magában foglaló populációs farmakokinetikai modell azt állapította meg, hogy a normál veseműködésű alanyokkal összehasonlítva a 2. stádiumú krónikus vesebetegségben ($\text{eGFR} \geq 60$ és < 90 ml/perc/1,73 m²) és 3a. stádiumú krónikus vesebetegségben ($\text{eGFR} \geq 45$ és < 60 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegek esetében a szotagliflozin expozíció 1,5-szor magasabb. A 3b. stádiumú krónikus vesebetegségben ($\text{eGFR} \geq 30$ és < 45 ml/perc/1,73 m² között) és 4. stádiumú krónikus vesebetegségben ($\text{eGFR} \geq 15$ és < 30 ml/perc/1,73 m² között) szenvedő betegek esetében a szotagliflozin expozíció a normál veseműködésű alanyokkal összehasonlítva 1,95-szor és 2,25-szor magasabb volt.

Májkárosodás

Egy csökkent májműködésű betegekkel végzett vizsgálatban a szotagliflozin AUC értéke enyhe az májkárosodásban (Child Pugh A) szenvedő alanyok esetében nem emelkedett, de a közepesen súlyos (Child Pugh B) májkárosodásban szenvedő alanyok esetében ~3-szoros, a súlyos (Child Pugh C) májkárosodásban szenvedő alanyok esetében pedig ~6-szoros emelkedést mutatott. Nincs szükség az adag módosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása a szotagliflozin farmakokinetikájára.

Testtömeg

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a szotagliflozin expozíció a testtömeg emelkedésével csökken. Következésképpen alacsony testtömegű betegeknél az expozíció némiképp emelkedhet, magas testtömegű betegeknél pedig némiképp csökkenhet. Viszont az eltérő expozíciókat nem tekintették klinikailag jelentősnek, ezért a testtömeg alapján nincs szükség az adag módosítására.

Nem és rassz

Populációs FK elemzés alapján a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása a szotagliflozin farmakokinetikájára.

Gyermekek és serdülők

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egy patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban a follicularis pajzsmirigy carcinoma statisztikailag szignifikáns emelkedését figyelték meg hím patkányoknál 75 mg/kg/nap-os legmagasabb adag, az ajánlott maximális humán dózis (MRHD) kb. 14-szeresének alkalmazása esetén. Egy ismételt adagolású, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban megfigyelt pajzsmirigy carcinoma incidenciájának emelkedéséért felelős lehetséges mechanizmusokat értékelő vizsgálatban arra következtettek, hogy az incidencia emelkedése a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szotagliflozin okozta emelkedésével függött össze. Patkányoknál a másodlagos karcinogénként funkcionáló szotagliflozin mellett a TSH-t tekintették elsődleges karcinogénnek. Ezeket a változásokat embernél nem tekintették relevánsak, mivel a TSH embereknél nem karcinogén.

A szotagliflozin nem volt mutagén vagy klasztrogén.

Egy patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban a szotagliflozin nem volt hatással a reprodukciós képességre, a fertilitásra és az embryofoetalis életképességre.

Egy fiatal patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatban a vesét érintő változásokat figyelték meg, ha a szotagliflozint a vesefejlődés azon időszakában alkalmazták, ami a humán terhesség késői második és harmadik trimeszterének felel meg. Az expozíció az ajánlott maximális humán dózis (MRHD) klinikai expozíció kb. 5-szöröse volt (hímeknél) és 11-szerese volt (nőstényeknél), és reverzibilis vesetubulustágulatot okozott.

A patkányokon és nyulakon végzett embryofoetalis fejlődésvizsgálatokban a szotagliflozint szájon át alkalmazták patkányoknál legfeljebb 350 mg/kg, nyulaknál legfeljebb 200 mg/kg adagban. A patkányokon végzett vizsgálatban embryo-lethalitas, cardiovascularis és csontrendszeri rendellenességekkel járó, magzati növekedésre gyakorolt hatást figyelték meg humán expozíció 158-szorosát többszörösen meghaladó, 400 mg/nap-os expozíciónál. A 350 mg/kg/nap adagnál jelentkező, embryofoetalis fejlődésre gyakorolt nemkívánatos hatások az anyai toxicitással voltak összefüggésben (testtömeg csökkenése, csökkent testtömeg-emelkedés, és csökkent táplálékfogyasztás a gesztáció 6. és 8. napja között). Patkányoknál a megfigyelhető hatást nem okozó expozíció az MRHD expozíció 40-szerese volt. Nem figyelték meg fejlődésre gyakorolt toxicitást a nyulaknál alkalmazott, legfeljebb 200 mg/kg/nap adagoknál, ami az MRHD humán expozíció legfeljebb 9-szerese.

Pre- és postnatális fejlődési vizsgálatban nem figyelték meg a vemhes és szoptató patkányokra és utódaik fejlődésére gyakorolt nemkívánatos hatást.

Egy, a szotagliflozin fiatal patkányok fejlődésére gyakorolt lehetséges hatásait értékelő vizsgálatban nem figyelték meg szotagliflozin okozta toxicitást a hím és nőstény patkányoknak oralisan adagolt, legfeljebb körülbelül 18-szoros és 31-szeres MRHD (400 mg/nap) adagok esetében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz (E460i)
Kroszkarmellóz-nátrium
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát
Talkum

Filmbevonat

Poli (vinil-alkohol)
Makrogol
Titán-dioxid (E171)
Talkum
Indigókármin alumínium lakk (E132).

Jelölőfesték

Sellak
Fekete vas-oxid (E172)
Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz(ök) a használathoz, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

PVC/PCTFE/alumínium átlátszatlan buboréksomagolás.
10, 20, 30, 60, 90, 100, és 180 filmtablettát tartalmazó kiszerelési egység és 200 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 db, 100 filmtablettát tartalmazó kiszerelési egység).
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Zynquista 200 mg filmtabletta:
EU/1/19/1363/001 10 filmtabletta
EU/1/19/1363/002 20 filmtabletta
EU/1/19/1363/003 30 filmtabletta

EU/1/19/1363/004 60 filmtabletta
EU/1/19/1363/005 90 filmtabletta
EU/1/19/1363/006 100 filmtabletta
EU/1/19/1363/007 180 filmtabletta
EU/1/19/1363/008 200 (2 × 100) filmtabletta (gyűjtőcsomagolás)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 26 Április 2019

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján <http://www.ema.europa.eu/> érhető el.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc Cedex
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A Zynquista (szotagliflozin) – ami az inzulin kezelés mellé javallott olyan 1-es típusú diabetes mellitus-ban szenvedő, ≥ 27 kg/m² testtömeg-indexszel (BMI) rendelkező felnőtteknek, akiknél az optimális inzulin kezelés ellenére a megfelelő glycaemiás kontroll nem biztosított – forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban el kell fogadtatnia a szotagliflozin oktatóanyagok tartalmát és formáját az illetékes nemzeti hatósággal, beleértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztés módját és a program bármely más szempontját. Az oktatóanyagok célja, hogy útmutatást nyújtson a diabeteses ketoacidosis (DKA) kockázatának kezeléséhez 1-es típusú diabetes mellitus-ban szenvedő betegeknél.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a szotagliflozin forgalmazták, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja és/vagy kiadja a szotagliflozint, illetve a betegek/gondozók megkapják a következőket:

- Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató, felíróknak készült ellenőrző listával
- Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató
- Betegfigyelmeztető kártya

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató, beleértve a felíróknak készült ellenőrző listát is, az alábbi kulcselemeket kell, hogy tartalmazza:

- A szotagliflozin nem helyettesíti az inzulint (és nem befolyásolja az inzulinérzékenységet).
- A szotagliflozin-kezelés alatt a DKA kockázata emelkedett.
- A szotagliflozin-kezelés alatt a glükóz szintek nem tükrözik megfelelően az inzulinszükségletet, és DKA akár azoknál a szotagliflozinnal kezelt betegeknél is jelentkezhet, akiknek a vércukorszintje 14 mmol/l (250 mg/dl) alatt van. Ezért, a glükóz szintek ellenőrzése mellett, a ketonok szintjét is ellenőrizni kell.
- Euglycaemiás DKA-ban szenvedő betegeknek glükózra is szükségük lehet a DKA szokásos kezelése mellett, és a szotagliflozin kezelést meg kell szakítani, ha DKA jelentkezik.
- Útmutató a kezelőorvos számára annak értékelésére, hogy a betegnek felírható-e a szotagliflozin, pl. a beteg kiválasztás szempontjait, beleértve az inzulin-kezelés és az inzulin-kezelési küszöbértékek betartását, a betegnél fennálló < 0,6 mmol/l-es béta-hidroxi-butirát (BHB) szintet, vagy < 1 „kereszt”-es vizelet ketonteszt szintet, BMI ≥ 27 kg/m²-et, a DKA rizikófaktorai nélkül.
- Útmutató a kezelőorvos számára annak értékelésére, hogy a beteg felkészült és önállóan elvégzi a ketonteszt szintek mérését a kezelés előtt és alatt.
- Az ajánlások összefoglalóját a betegek számára, különösen a ketontestek vérszintjének mérésével kapcsolatban és a tennivalókra vonatkozóan azokon a napokon, amikor rosszul érzi magát.
- Pumpát használóknak: a szotagliflozint csak a pumpa használatában és a pumpa inzulin leadásának megszakadásakor, a pumpa meghibásodása esetén alkalmazandó mindennapos hibaelhárítási tennivalókban jártas betegeknek írja fel.
- Konzultáljon a beteggel, és 1-2 héttel a kezelés előtt, a kiindulási ketonteszt szintek vizsgálata során értékelje, hogy a beteg betartja-e a ketontestek ellenőrzésére vonatkozó utasításokat, és győződjön meg róla, hogy a beteg
 - o Megtanulta a ketontestek mérésének folyamatát és azt, hogy hogyan értékelje az eredményeket és azok alapján milyen teendők vannak.
 - o Képes és hajlandó megmérni a ketontestek szintjét az utasításoknak megfelelően.
 - o Kellő információval rendelkezik arra vonatkozóan, hogy mi a teendője, ha rosszul érzi magát.
- A szotagliflozin-kezelés elkezdése előtt győződjön meg róla, hogy a beteg inzulin-kezelése megfelelő.
- A szotagliflozin-kezelést átmenetileg le kell állítani sebészeti beavatkozások előtt, vagy akut, súlyos betegség miatti kórházi kezelés esetén.
- Ha a kiegészítő szotagliflozin-kezelés az inzulinigény jelentős csökkenését eredményezi, meg kell fontolni a szotagliflozin felfüggesztését a magas DKA kockázat elkerülése érdekében.

A betegeknek/gondozóknak szóló útmutató az alábbi kulcselemeket kell, hogy tartalmazza:

- A szotagliflozin nem helyettesíti az inzulint.
- A DKA azoknál a szotagliflozinnal kezelt betegeknél is jelentkezhet, akiknek a vércukorszintje 14 mmol/l (250 mg/dl) alatt van, pl. az euglycaemiás DKA-ra vonatkozó magyarázat.
- A DKA jelei/tünetei - a nem megfelelően kezelt DKA súlyos és halálos kimenetelű is lehet.
- A ketontestek mérésre, az eredmények interpretálásra vonatkozó utasítások és hogy mi a teendő hyperketonaemia/DKA esetén (azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha a BHB szintje > 0,6 mmol/l és a DKA tünetei is jelentkeztek, vagy ha a BHB szintje > 1,5 mmol/l a DKA tüneteivel vagy anélkül).
- A kezelés alatt az inzulin adagját csak a hypoglycaemia elkerülése érdekében szabad csökkenteni, és óvatosan kell csökkenteni a ketózis és a DKA elkerülése érdekében.
- Ne kezdje el a kalória- és szénhidrátbevitel korlátozását a szotagliflozin-kezelés alatt.

A betegfigyelmeztető kártya az alábbi kulcselemeket kell, hogy tartalmazza:

- A betegfigyelmeztető kártyát meg kell mutatni minden, beteget kezelő orvosnak.
- A DKA azoknál a szotagliflozinnal kezelt betegeknél is jelentkezhethet, akiknek a vércukorszintje 14 mmol/l (250 mg/dl) alatt van.
- A DKA jelei/tünetei.
- Euglycaemiás DKA-ban szenvedő betegeknek glükózra, inzulinra és folyadékra lehet szükségük a DKA miatt, és a szotagliflozin kezelést meg kell szakítani.
- A szotagliflozin-kezelést átmenetileg le kell állítani sebészeti beavatkozások előtt vagy akut, súlyos betegség miatti kórházi kezelés során.
- A szotagliflozint 'felíró' elérhetőségei és a 'beteg neve'.
- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A forgalomba hozatali engedély jogosultjának el kell végeznie egy megfigyelési kohorsz vizsgálatot a DKA incidenciájának felmérésére szotagliflozinnal kezelt 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél és az Európában bevezetett kockázatcsökkentő eszközök hatásosságának értékelésére azon európai országok elérhető adatait felhasználva, ahol a szotagliflozint az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek részére forgalomba hozzák, és az eredményeket be kell nyújtania.	2024.12.31

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ (Blue Box-szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynquista 200 mg filmtabletta
szotagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szotagliflozint tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

10 filmtabletta

20 filmtabletta

30 filmtabletta

60 filmtabletta

90 filmtabletta

100 filmtabletta

180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zynquista

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON DOBOZ gyűjtőcsomagolás (Blue Box-szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynquista 200 mg filmtabletta
szotagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szotagliflozint tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 200 (2 db, 100 filmtablettát tartalmazó kiszervezési egység) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt beteg tájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1363/008 200 filmtabletta (2 db, 100 filmtablettát tartalmazó kiszerezési egység)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zynquista

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BELSŐ FALTKARTON Blue Box nélkül****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Zynquista 200 mg filmtabletta
szotagliflozin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szotagliflozint tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

100 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1363/008 (200 mg - 2 db, 100 filmtablettát tartalmazó kiszerezési egység)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zynquista

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynquista 200 mg filmtabletta
szotagliflozin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Guidehouse Germany GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegfigyelmeztető kártya

Betegfigyelmeztető kártya

Ez a kártya fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz a diabéteszes ketoacidózissal (DKA) kapcsolatban

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével: [Az érintett országtól függően módosítani szükséges (telefonszám megadandó...)]

Információk a beteg számára:

Mindig tartsa magánál ezt a kártyát, és mutassa meg az Önt kezelő bármely orvosnak, hogy ő is tudja, hogy Ön ZYNQUISTA-kezelést kap.

Ha Zynquista-kezelésről és a DKA kockázatáról további információkra van szüksége, beszéljen kezelőorvosával a betegeknek/gondozóknak szóló útmutatóról. Az alkalmazással kapcsolatos részletes információért és használati útmutatásért olvassa el a Zynquista betegtájékoztatóját.

Egészségügyi szakembereknek szóló információk:

Ez a beteg ZYNQUISTA®-kezelést kap az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) kezelésére. Ez a gyógyszer a glycaemiás kontroll javítására javallott az inzulin-kezelés mellé kiegészítésként olyan, I-es típusú diabetes mellitus-ban szenvedő felnőtteknek, akik BMI értéke $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, és az optimális inzulin-kezelés ellenére a megfelelő glycaemiás kontroll nem biztosított.

- A ZYNQUISTA növeli a DKA kockázatát. A DKA azon, Zynquista-val kezelt betegeknél is jelentkezhet, akik vércukorszintje 14 mmol/l (250 mg/dl) alatt van. A DKA atípusos megjelenése késleltetheti a diagnózist és a kezelést.
- ZYNQUISTA-val kezelt betegeknél a glükóz a DKA nem megbízható indikátora, ezért a ketontestek szintjét is ellenőrizni kell.
- A DKA tünetei lehetnek:
 - hányinger, hányás, vagy hasi fájdalom
 - étvágytalanság
 - túlzott szomjúság
 - szokatlan fáradékonyság vagy álmoság
 - légzési nehézség
 - zavartság
- Azonnal állítsa le a Zynquista-kezelést, ha a beteg BHB szintje $> 0,6 \text{ mmol/l}$. (vizelet ketontestszint 1 „kereszt”) és tünetek is jelentkeztek, vagy ha a BHB szint $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (vizelet ketontestszint 2 „kereszt”), tünetekkel vagy anélkül.
- Euglycaemiás DKA-ban szenvedő betegeknek glükózt, inzulint és folyadékot kell kapniuk a DKA kezelésére, és a szotagliflozin-kezelést abba kell hagyni.
- ZYNQUISTA-t átmenetileg le kell állítani sebészeti beavatkozások előtt, vagy akut, súlyos betegség miatti kórházi kezelés során.

A beteg neve:-----

A ZYNQUISTA első felírásának dátuma:-----

Intézmény neve:-----

Kezelőorvos neve:-----

Kezelőorvos telefonszáma:-----

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zynquista 200 mg filmtabletta szotagliflozin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynquista és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zynquista szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zynquista-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zynquista-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynquista és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zynquista szotagliflozin nevű hatóanyagot tartalmaz, ami egy, a vér glükóz (vércukor) szintjét csökkentő gyógyszer. A szotagliflozin úgy hat, hogy csökkenti a cukor felszívódását a táplálékból, és növeli a vizelettel a szervezetéből kiürülő cukor mennyiségét. Ezek a hatások együtt segítik csökkenteni a cukorbeteg megemelkedett vércukorszintjét.

A Zynquista-t inzulin-kezeléssel együtt, kiegészítésként alkalmazzák 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőtteknél, akik testtömeg indexe (BMI-je) 27 vagy magasabb. A BMI az Ön testtömegét, az Ön magasságának függvényében mérő mérőszám. Az 1-es típusú cukorbetegség egy olyan betegség, ahol az Ön immunrendszere elpusztítja a hasnyálmirigy inzulintermelő sejtjeit, és a szervezet kevés inzulint termel vagy egyáltalán nem termel inzulint. Az inzulin az Ön vércukorszintjét csökkentő hormon.

Fontos, hogy kövesse kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy az egészségügyi szakszemélyzet tanácsait a diétára és testmozgásra vonatkozóan.

2. Tudnivalók a Zynquista szedése előtt

Ne szedje a Zynquista-t:

- ha allergiás a szotagliflozinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A diabéteszes ketoacidózis (DKA) egy súlyos, akár az életet is veszélyeztető probléma, amely a cukorbetegségben a vizeletben vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki. Ezt vizsgálatokkal lehet kimutatni. Ha tünetek jelentkeznek Önnél, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy keresse fel a legközelebbi kórházat.

A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata nagyobb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kábítószerfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése vagy egy nagyobb műtét, súlyos betegség vagy fertőzés miatti magasabb inzulinszükséglet következtében. Lásd a 4. pontot is.

A betegtájékoztató mellé a dobozba egy betegfigyelmeztető kártyát is melléeltünk, ami olyan, fontos gyógyszerbiztonsági információkat tartalmaz, amelyeket tudnia kell a Zynquista-kezelés előtt és alatt. Kezelőorvosa időpontot fog egyeztetni Önnel egy oktatási célú találkozóhoz, ahol elmagyarázza a DKA kockázatait, azt, hogy hogyan ismerje fel a DKA rizikófaktorait és tüneteit, hogy mikor ellenőrizze a ketonok szintjét, és hogy mi a teendő, ha a ketonok szintje megemelkedett.

A Zynquista szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha az alábbi tünetek jelentkeznek Önnél, amelyek egy ritka, de súlyos állapot, a diabéteszes ketoacidózis tünetei lehetnek (**lásd a 4. pontot is**):
 - hányinger, hányás, vagy hasi fájdalom
 - túlzott szomjúság
 - folyamatos fáradtságérzés
 - magas ketontesztízint a vizeletben vagy magas béta-hidroxibutirátszint (BHB) szint a vérben
 - légzési nehézség/szopora, mély légzés
 - acetonos (gyümölcsös) illatú lehelet
 - nehéz koncentrációs képesség, vagy zavartság
 - gyors fogyás
- akut betegség vagy műtét esetén
- ha nem fér hozzá a ketonok mérésére szolgáló eszközökhöz, vagy nem tud azonnal orvoshoz fordulni, ha a vérében vagy a vizeletében magas a ketonok szintje
- ha alacsony inzulin adagot alkalmaz
- ha alacsony kalóriatartalmú, alacsony szénhidrátartalmú vagy ketogén diétát folytat
- ha a közelmúltban vagy ismételten diabéteszes ketoacidózisa volt (pl. a megelőző 3 hónapban 1-szer vagy a megelőző 6 hónapban több mint 1-szer)
- ha Önnél vesebetegsége van
- ha Önnél májbetegsége van
- ha Önnél vese- vagy húgyúti fertőzése van. Kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy hagyja abba a Zynquista szedését, amíg meg nem gyógyul
- ha Önnél hosszán tartó (krónikus) vagy visszatérő, a nemi szerveket érintő gombás fertőzése van/volt
- ha fennállhat Önnél a dehidráció (kiszáradás) veszélye (például, ha Ön a vizeletkiválasztást fokozó gyógyszereket [diuretikumok] vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szed vagy elmúlt 65 éves). Kérdezze meg, milyen módon lehet megelőzni a kiszáradást.
- ha az alábbi tünetegyüttes jelentkezik Önnél: fájdalom, érzékenység, kipirosodás vagy duzzanat a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen, lázzal vagy általános rossz közérzettel együtt. Ezek a tünetek egy ritka, de akár életveszélyes fertőzés, a gát (perineum, a végbélnyílás és a külső nemi szervek területe) nekrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna tünetei lehetnek, ami károsítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénát azonnal kezelni kell.

Lábápolás

Minden diabéteszben szenvedő betegnél fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait, és kövesse kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó további tanácsait.

Glükóz a vizeletben

A Zynquista hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt az Ön vizeletének cukorvizsgálati eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

A Zynquista alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára nem javasolt, mert azt ezeknél a betegeknél nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Zynquista

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- digoxin vagy digitoxin (szívbetegségek kezelésére használt gyógyszerek). Szükség lehet a vér digoxin vagy digitoxin szintjének ellenőrzésére, ha a Zynquista mellett ezeket a gyógyszereket szedi.
- fenitoin vagy fenobarbitál (epilepszia kezelésében a görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek)
- ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszer)
- rifampicin (tuberkulózis és néhány egyéb fertőzés kezelésére használt antibiotikum)

Mivel a szotagliflozint inzulinnal együtt alkalmazzák, a kezelés alatt hipoglikémia jelentkezhet. Kezelőorvosa csökkentheti az inzulin adagját.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy terhessége alatt hogyan ügyeljen vércukorszintjére. A Zynquista a terhesség utolsó 6 hónapja alatt nem alkalmazható.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a gyógyszer bevétele előtt beszéljen kezelőorvosával. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Ez a gyógyszer nem alkalmazható szoptatás ideje alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Zynquista hatással van a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A Zynquista-t ugyanakkor inzulinnal együtt alkalmazzák, ami miatt az ön vércukorszintje túl alacsonyra csökkenhet (hipoglikémia). Ez olyan tüneteket, köztük remegést, izzadást és látászavart eredményezhet, ami hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ha Ön szedül a cukorbetegség kezelése alatt, ne vezessen és ne használjon eszközöket vagy ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Zynquista-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szednie?

A Zynquista ajánlott adagja egy 200 mg-os tableta naponta egyszer, a napi első étkezést megelőzően. Kezelőorvosa fogja eldönteni, ha az Ön adagját naponta egyszer 400 mg-ra kell emelni. Kezelőorvosa az Önnek megfelelő adagot fogja felírni. Ne változtasson az adagján, hacsak kezelőorvosa erre nem utasította.

A gyógyszer szedése

- A Zynquista-t naponta egyszer, szájon át kell bevenni.
- A tablettát a nap első étkezése előtt kell bevenni.
- Kövesse kezelőorvosa utasításait az inzulin adagolására vonatkozóan a Zynquista szedése alatt.

Kezelőorvosa a Zynquista-t az inzulinnal együtt fogja felírni, hogy csökkentse az Ön vérében lévő cukor mennyiségét. Az egészsége szempontjából legjobb eredmény elérése érdekében kövesse kezelőorvosa utasításait.

Ha az előírtnál több Zynquista-t vett be

Ha az előírtnál több Zynquista tablettát vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy azonnal menjen kórházba. A gyógyszer dobozát vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni a Zynquista-t

Ha egy adagot kihagytak, azt azonnal be kell venni, amint Önnek eszébe jut, hogy az adagot kihagyta. Ne vegyen be kétszeres adag Zynquista-t az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zynquista szedését

Ne hagyja abba a Zynquista szedését anélkül, hogy megbeszélne kezelőorvosával. Ha abbahagyja a Zynquista szedését, vérében a vércukorszint emelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal lépjen kapcsolatba egy orvossal vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

Diabéteszes ketoacidózis (DKA), gyakran fordul elő (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések” alatt):

- o hányinger, hányás, vagy hasi fájdalom
- o túlzott szomjúság
- o folyamatos fáradtságérzés
- o magas ketontest szint a vizeletben vagy magas béta-hidroxibutirát (BHB) szint a vérben
- o légzési nehézség/szapora, mély légzés
- o gyümölcsös illatú lehelet
- o nehéz koncentrációs képesség, vagy zavartság
- o gyors fogyás.

A Zynquista-kezelés alatt magasabb a DKA kockázata, amely alacsony, normális és magas vércukorszint mellett is jelentkezhet. Rendszeresen ellenőrizze a ketonok szintjét a Zynquista-kezelés elkezdése után első két héten. Ha Önnél ezen tünetek bármelyike jelentkezik, vagy ha olyan helyzetben van, hogy Önnél emelkedhet a DKA kockázata, meg kell mérnie a ketonok szintjét a vérében és a vizeletében is. Ha Ön inzulin pumpát használ, ellenőrizze a ketonok szintjét a pumpa alkatrészeinek cseréje után három-négy órával. Lehetséges DKA esetén, vagy ha a ketontestek szintje magas Önnél, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy keresse fel a legközelebbi kórházat. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy átmenetileg leállítja a Zynquista-kezelést.

Az egyeztetett konzultáció alatt beszélje meg kezelőorvosával hogyan kezelje az emelkedett ketontest szinteket, hogy elkerülje a DKA kialakulását (lásd 2. pont)

Mindig tartsa magánál a gyógyszer dobozába mellékelt betegfigyelmeztető kártyát, amit kezelőorvosa adott át Önnek. Mutassa meg azt minden kezelőorvosának, gyógyszerésznek vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha Önnek bármilyen kezelésre van szüksége. A betegfigyelmeztető kártya az alábbi QR kódon vagy honlapon keresztül is elérhető:

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a hüvely gombás fertőzése (tünetek az alábbiak lehetnek: irritáció, viszketés, szokatlan folyás vagy szag)

Gyakori (100-ból több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés
- magasabb ketontestszint a vérben
- a hímvessző gombás fertőzése (tünetek az alábbiak lehetnek: irritáció, viszketés, szokatlan folyás vagy szag)
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vagy gyakoribb vizelet ürítés
- húgyúti fertőzés, a tünetek közé tartozik az égő érzés vizeletürítés közben, zavaros vizelet, kismencedei fájdalom vagy fájdalom a hát középső részén (vesét érintő fertőzés esetén)
- kiszáradás (dehidráció, túl sok folyadékvesztés, amelynek tünetei: szájszárazság, szédülés, bizonytalanság érzés vagy gyengeség különösen felálláskor, ájulás)
- bélgázosság
- a vérvizsgálat a rossz koleszterin (LDL nevű koleszterin – a zsír egy típusa a szervezetben) emelkedett szintjét mutathatja
- a vérvizsgálat a vörösvérsejtek emelkedett szintjét mutathatja (hematokrit)
- a vérvizsgálat a veseműködéssel kapcsolatos értékek (pl. a kreatinin) emelkedését mutathatja.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a **hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül*. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zynquista-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje be a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy rongálás jeleit mutatja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zynquista?

- A készítmény hatóanyaga a szotagliflozin
200 mg szotagliflozint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460i), kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes koloid szilícium-dioxid; magnézium-sztearát; talkum.
 - filmbevonat: poli (vinil-alkohol); makrogol; titanium dioxide (E 171); talkum; indigókármin alumínium lakk (E132).
 - Festékanyag: sellak; fekete vas-oxid (E172); propilén-glikol.

Milyen a Zynquista külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zynquista 200 mg filmtabletta ovális alakú, kék színű tabletták, egyik oldalán fekete színű „2456” felirattal (tabletták hossza: 14,2 mm, tabletták szélessége: 8,7 mm)

A Zynquista PVC/PCTFE/alumínium átlátszatlan buborékcsoomagolásban érhető el.
10, 20, 30, 60, 90, 100, és 180 filmtablettát tartalmazó kiszerelési egység, és 200 filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás (2 db, 100 filmtablettát tartalmazó kiszerelési egység).

Nem feltétlenül minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Forgalomba hozatali engedély jogosultja

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Németország

Gyártó

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Franciaország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

<http://www.ema.europa.eu/> található