

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komst fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg sotagliflozin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, blá, filmuhúðuð tafla með „2456“ áprentað á annarri hliðinni með svörtu bleki (lengd töflu: 14,2 mm, breidd töflu: 8,7 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zynquista er ætlað sem viðbót við insúlínmeðferð til að bæta blóðsykursstjórnun hjá fullorðnum með sykursýki tegund 1 með líkamsþyngdarstuðul (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, sem ekki hafa náð viðunandi blóðsykursstjórnun þrátt við ákjósanlegustu insúlínmeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Zynquista skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð sykursýki tegund 1.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg sotagliflozin einu sinni á dag fyrir fyrstu máltíð dagsins. Eftir a.m.k. þrjá mánuði má ef þörf er á viðbótar blóðsykursstjórnun auka skammtinn í 400 mg einu sinni á dag, hjá sjúklingum sem þola sotagliflozin.

Áður en meðferð með sotagliflozini 200 mg er hafin og áður en skammtur er aukinn í sotagliflozin 400 mg:

- Leggja skal mat á áhættuþætti fyrir ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og ketóngildi eiga að vera eðlileg. Ef ketóngildi eru hækkuð (beta-hýdroxýbútýrat í blóði mælist hærra en 0,6 mmól/l eða ketónar í þvagi einn plús (+)) á hvorki að hefja meðferð með sotagliflozini né auka skammtinn í sotagliflozin 400 mg fyrr en ketóngildi eru orðin eðlileg (sjá kafla 4.4).
- Mælt er með að sjúklingar fái nokkrar mælingar á grunngildum ketóna í blóði eða þvagi í eina eða tvær vikur áður en meðferð með sotagliflozini er hafin og sjúklingar skulu læra að þekkja hvernig hegðun þeirra og aðstæður hafa áhrif á ketóngildi.
- Sjúklingar verða að geta séð um daglega sjálfsumönnun þ.á m. að fylgjast með gildum glúkósa og ketóna.

- Upplýsa á sjúklinga á sérstökum fræðslufundi um hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, hvernig megi þekkja áhættuþætti ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, um teikn og einkenni og hvernig og hvenær eigi að fylgjast með ketóngildum og aðgerðir sem á að grípa til við hækkuð ketóngildi (sjá kafla 4.4).
- Mælt er með að skert blóðrúmmál sé leiðrétt áður en meðferð með sotagliflozini er hafin hjá sjúklingum í þessu ástandi (sjá kafla 4.4).

Sotagliflozin má aðeins gefa sem viðbót við insúlín. Til að koma í veg fyrir blóðsykursfall við fyrsta skammt sotagliflozins má íhuga að minnka fyrsta skammt máltíðarinsúlíns um 20%.

Seinni máltíðarskammta skal stilla einstaklingsbundið í samræmi við gildi glúkósa í blóði. Ekki er mælt með að draga úr grunninsúlíni þegar meðferð með sotagliflozini er hafin. Síðan á að stilla grunninsúlín í samræmi við gildi glúkósa í blóði. Ef nauðsynlegt er að minnka insúlínskammtinn á að gæta varúðar til að koma í veg fyrir ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Eftirlit með ketónum meðan á meðferð stendur:

Fyrstu eina til tvær vikur meðferðar með sotagliflozini á að fylgjast reglulega með ketónum. Eftir að meðferð er hafin á tíðni eftirlits með gildum ketóna (annaðhvort í blóði eða þvagi) að vera einstaklingsbundin, í samræmi við lífsmáta og/eða áhættuþætti sjúklings (sjá kafla 4.4).

Upplýsa á sjúklinga um til hvaða aðgerða á að grípa ef ketóngildi eru hækkuð. Ráðlagðar aðgerðir eru taldar upp í töflu 1. Ketóngildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi.

Tafla 1: Aðgerðir sem grípa á til ef ketóngildi hækka

Klínískt ástand	Ketónar í blóði (beta-hýdroxýbútýrat)	Ketónar í þvagi	Aðgerðir
Ketónar í blóði eða þvagi	0,6-1,5 mmól/l	Í snefilmagni eða lítið +	Sjúklingurinn getur þurft að nota mjög skjótvirkt insúlín og drekka vatn. Ef glúkósagildi eru eðlileg eða lág skal neyta aukakolvetna. Ketóngildi á að mæla aftur eftir tvær klst. Mælið glúkósagildi oft til að forðast blóðsykurshækkun eða blóðsykursfall. Sjúklingurinn á tafarlaust að leita læknaðstoðar og hætta töku sotagliflozins ef gildin eru viðvarandi og einkenni til staðar.
Ketónblóðsýring af völdum sykursýki yfirvofandi	> 1,5-3,0 mmól/l	Í meðallagi ++	Sjúklingurinn á tafarlaust að leita læknaðstoðar og hætta töku sotagliflozins. Sjúklingurinn getur þurft að nota mjög skjótvirkt insúlín og drekka vatn. Ef glúkósagildi eru eðlileg eða lág skal neyta aukakolvetna. Ketóngildi á að mæla aftur eftir tvær klst. Mælið glúkósagildi oft til að forðast blóðsykurshækkun eða blóðsykursfall.

Sennilega ketónblóðsýring af völdum sykursýki	> 3,0 mmól/l	Mikið til mjög mikið +++ / ++++	Sjúklingurinn á að fara á bráðamóttöku án tafar og hætta töku sotagliflozin. Sjúklingurinn getur þurft að nota mjög skjótvirkt insúlín og drekka vatn. Ef glúkósagildi eru eðlileg eða lág skal neyta aukakolvetna.
---	--------------	------------------------------------	--

Skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir honum. Ekki skal taka tvöfaldan skammt á sama degi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun á grundvelli aldrs.

Hjá sjúklingum 65 ára og eldri skal taka tillit til nýrnastarfsemi og aukinnar hættu á skertu blóðrúmmáli (sjá kafla 4.4 og 4.8). Vegna takmarkaðrar reynslu af meðferð sjúklinga, 75 ára og eldri, er ekki ráðlagt að hefja meðferð með sotagliflozini.

Skert nýrnastarfsemi

Meta skal nýrnastarfsemi áður en meðferð með sotagliflozini er hafin og reglubundið eftir það (sjá kafla 4.4).

Meðferð með sotagliflozini er ekki ráðlögð þegar áætlaður gæðulsíunarhraði (eGFR) er minni en 60 ml/mín/1,73 m² og hætta skal meðferð ef eGFR er viðvarandi minni en 45 ml/mín/1,73 m² (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sotagliflozin má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða hjá sjúklingum í skilun vegna þess að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Sotagliflozin er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun sotagliflozins hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Sotagliflozin skal taka einu sinni á dag fyrir fyrstu máltíð dagsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla (sodium glucose co-transporter 2) hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Í klínísku rannsóknunum (tvær

sameinaðar 52 vikna samanburðarrannsóknir með lyfleysu) á sotagliflozini var tíðni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki hærrí í hópnum sem fékk sotagliflozin samanborið við í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð með sotagliflozini er hafin

Áður en meðferð er hafin á að meta sjúklinga með tilliti til hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Ekki á að hefja meðferð með sotagliflozini hjá sjúklingum í aukinni hættu á ketónblóðsýringu t.d.:

- Sjúklingum með litla insúlínþörf.
- Sjúklingum sem eru ekki á ákjósanlegasta insúlínskammti eða sem hafa nýlega átt í vandræðum með meðferðarhældni eða vegna endurtekinnna mistaka við skömmtun insúlíns og sem eru ólíklegir til þess að viðhalda fullnægjandi insúlínskömmtum.
- Sjúklingum með nýlega eða endurtekna sögu um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (t.d. 1 tilvik á undangengnum 3 mánuðum eða fleiri en 1 tilvik á undangengnum 6 mánuðum).
- Sjúklingum með aukna insúlínþörf vegna bráðs sjúkdóms eða skurðaðgerðar.
- Sjúklingum með hækkuð ketóngildi (beta-hýdroxýbútýrat gildi er hærri en 0,6 mmól/l eða ketónar í þvagi einn plús (+)). Ef ketóngildi eru hækkuð (beta-hýdroxýbútýrat í blóði er hærri en 0,6 mmól/l) á ekki að hefja meðferð með sotagliflozini fyrr en ketóngildi eru orðin eðlileg (sjá kafla 4.2).
- Sjúklingum sem eru ekki færir um eða vilja ekki fylgjast með ketóngildum.
- Sjúklingum sem krefjast þess að vera á fæði sem er hitaeininga- eða kolvetnaskert eða á ketófæði eða þeir sem undirskammta insúlín í sífellu (t.d. til þess að viðhalda niðurbroti fitu).
- Sjúklingum sem neyta áfengis í óhófi eða sem nota ólögleg lyf.

Sjúklingar sem nota insúlín innrennslisdælu eru í aukinni hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og eiga að hafa reynslu af notkun dælnnar, almennum úrræðum við bilanaleit þegar truflun verður á insúlíngjöf með dælnni (vandamál tengd stungustað, slangan stífluð, ílátíð tómt o.s.frv.) og notkun viðbótarinsúlíns með inndælingu með penna eða sprautu eftir þörfum ef dælan bilar. Sjúklingar eiga að íhuga að fylgjast með ketóngildum þremur til fjórum klst. eftir að skipt hefur verið um hluti í dælnni. Sjúklingar sem nota dælu eiga einnig að fylgjast með ketóngildum ef grunur er um truflun á insúlíngjöf, óháð glúkósagildi í blóði. Insúlíninndælingu á að gefa innan 2 klst. ef um er að ræða hátt gildi glúkósa í blóði sem ekki finnst skýring á og gera á hlé á meðferð með sotagliflozini. Ef gildi ketóna er hátt skal fylgja fyrirmælum sem gefin eru í töflu 1 hér á undan (sjá kafla 4.2).

Sotagliflozin á eingöngu að gefa sjúklingum:

- sem hafa aðgang að búnaði til að fylgjast með ketónum og sem hafa tafarlausan aðgang að lækni ef hækkan hefur orðið á ketónum í blóði eða þvagi.
- sem eru færir um að fylgjast með ketóngildum og hafa verið fræddir um hvenær sé hentugast að gera það.

Á sérstökum fræðslufundi með sjúklingnum við fyrstu ávísun sotagliflozins skal afhenda leiðbeiningar fyrir sjúklingumönnunaraðila og öryggiskort sjúklings, einnig aðgengilegt í gegnum QR-kóða eða vefsíðu. Öryggiskort sjúklings fylgir einnig með í pakkningu lyfsins.

Fræða skal sjúklinginn um:

- hvernig megi þekkja áhættuþætti sem geta aukið líkur á ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (þ.m.t. en ekki takmarkað við, nýlega eða endurtekna ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, gleymda eða minnkaða insúlínskammta, minnkaða hitaeininganeyslu eða verulegan vökvaskort, öfluga hreyfingu, samtímis veikindi, skurðaðgerð, misnotkun áfengis og truflun á inndælingu insúlíns hjá sjúklingum sem nota insúlíndælu),
- hvernig megi þekkja teikn og einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, með áherslu á að ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram jafnvel þótt gildi glúkósa í blóði sé undir 14 mmól/l (250 mg/dl),
- hvenær eigi að hætta meðferð með sotagliflozini (sjá kafla 4.2),
- hvaða ráðstafanir eigi að gera þegar grunur er um ketósu/ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Mælt er með að sjúklingar fái nokkrar mælingar á grunn-gildum ketóna í blóði eða þvagi í eina eða tvær vikur áður en meðferð með sotagliflozini er hafin og sjúklingar skulu læra að þekkja hegðun/aðstæður sem tengjast hækkingu ketón-gilda og hvernig bregðast skuli við þeim.

Hvernig takast á við hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki

Hafa verður í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef ósértæk einkenni koma fram, svo sem ógleði, uppköst, lysterleysi, kviðverkir, mikill þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óvanaleg þreyta eða syfja. Mögulegt er að aukaverkanir sem koma fram koma með sotagliflozini geti verið svipaðar og einkenni sem koma fram við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Tafarlaust skal meta sjúklinga með tilliti til ketónblóðsýringar af völdum sykursýki ef þeir fá þessi einkenni með mælingu ketóna í þvagi eða blóði, óháð blóðsykursgildum. Tilvik ketónblóðsýringar af völdum sykursýki geta verið ódæmigerð, og blóðsykursgildi sjúklinga ekki eins há og við mætti búast. Þessi ódæmigerðu einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki (þ.e. eðlileg eða örliðið hækkuð blóðsykursgildi) geta seinkað greiningu og meðferð.

Meðan á meðferð með sotagliflozini stendur

- Sjúklingurinn skal halda áfram á ákjósanlegustu skömmtum insúlíns.
- Ef nauðsynlegt er að minnka insúlínskammta til þess að komast hjá blóðsykursfalli á að gæta varúðar til koma í veg fyrir ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjá kafla 4.2).
- Íhuga á að hætta meðferð með sotagliflozini ef ekki er hægt að ná viðunandi insúlín-gildum á meðferð.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem leggjast inn á sjúkrahús vegna stórra skurðaðgerða eða skyndilegra alvarlegra veikinda.

Eftirlit með ketónum meðan á meðferð stendur

Eftir að meðferð með sotagliflozini er hafin á að fylgjast með ketónum reglulega fyrstu eina til tvær vikurnar, síðan á tíðni eftirlits með gildum ketóna að vera einstaklingsbundin, í samræmi við lífsmáta og/eða áhættuþætti sjúklingsins. Ráðleggja skal öllum sjúklingum að mæla gildi ketóna við breytingar á almennum venjum, þ.á m. minnkaðri neyslu kolvetna, samtímis veikindum, minnkun á heildardagskammti insúlíns, líkamlegri virkni og streitu. Mæla skal gildi ketóna ef teikn eða einkenni koma fram sem bent geta til ketónblóðsýringar af völdum sykursýki eða ketónblóðsýringar af völdum sykursýki með eðlilegum blóðsykursgildum. Ketón-gildi á frekar að mæla í blóði en í þvagi.

Sjúklinga á að upplýsa um hvaða aðgerða eigi að grípa til við hækkuð gildi ketóna. Ráðlagðar aðgerðir eru taldar upp í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Meðferð á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki

Þegar grunur er á eða greining liggur fyrir um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki skal tafarlaust stöðva meðferð með sotagliflozini.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur verið til staðar með sotagliflozini við lág, eðlileg eða há gildi glúkósa í blóði. Ketónblóðsýringu af völdum sykursýki skal meðhöndla í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar. Á grundvelli glúkósagilda getur verið þörf á viðbótar inntöku kolvetna ásamt vökva og viðbótar skjótvirku insúlíni (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með sotagliflozini nema annar skýr orsakapáttur fyrir ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hafi verið greindur og hann lagfærður (t.d. bilun í dælu, bráð samtímis veikindi, mikil minnkun insúlíns).

Skert nýrnastarfsemi

Frávik á nýrnastarfsemi (hækkað kreatínín í sermi og minni eGFR) geta komið fyrir eftir að meðferð með sotagliflozini er hafin (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með blóðmagnsminnkun geta verið viðkvæmari fyrir þessum breytingum.

Ekki skal hefja meðferð með sotagliflozini hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín og stöðva skal meðferð ef eGFR er viðvarandi minni en 45 ml/mín (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Sotagliflozin má ekki nota fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða hjá sjúklingum í skilun vegna þess að lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Mælt er með að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt eftirfarandi:

- Áður en meðferð með sotagliflozini hefst og reglubundið eftirlit, að minnsta kosti árlega eftir það (sjá kafla 4.2).
- Áður en samhliðameðferð með lyfjum, sem geta skert nýrnastarfsemi, hefst og reglubundið eftir það.
- Tíðara eftirlit með nýrnastarfsemi, að minnsta kosti 2 til 4 sinnum á ári, er ráðlagt hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín/1,73 m².

Skert lifrarstarfsemi

Takmörkuð reynsla er af notkun í klínískum rannsóknum, hjá sjúklingum með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Sotagliflozin er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með miðlungsmikla og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, þar sem útsetning fyrir sotagliflozini eykst hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lágþrýstingur/skert blóðrúmmál

Á grundvelli verkunarmáta SGLT2-hemla veldur sotagliflozin, með aukningu á útskilnaði glúkósa í þvagi, osmótískri þvagræsingu sem getur minnkað rúmmál í æðum og lækkað blóðþrýsting (sjá kafla 4.8 og 5.1). Sotagliflozin gæti valdið minnkun blóðrúmmáls innan æða (intravascular volume contraction) (sjá kafla 4.8). Lágþrýstingur með einkennum getur komið fram eftir að meðferð með sotagliflozini er hafin, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, öldruðum, sjúklingum með lágan slagbilsþrýsting, og hjá sjúklingum á þvagræsilyfjum. Áður en meðferð með sotagliflozini er hafin skal meta minnkun blóðrúmmáls innan æða og leiðréttu skal vökvajafnvægi ef við á. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna lágþrýstings eftir að meðferð er hafin.

Ef upp koma tilvik sem leitt geta til vökvataps (t.d. meltingarkvillar), er ráðlagt að hafa náið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. líkamsskoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknastofupróf þ.m.t. blóðkornaskil) og eftirlit með blóðsöltum hjá sjúklingum sem nota sotagliflozin. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með sotagliflozini þar til vökvatap hefur verið leiðrétt.

Sveppasýkingar í kynfærum

Í samræmi við verkunarhátt SGLT2-hemla með auknum útskilnaði glúkósa í þvagi, eykur sotagliflozin hættu á sveppasýkingum kynfærum eins og greint er frá í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með sögu um langvinnar eða endurteknar sveppasýkingar í kynfærum eru líklegri til að fá sveppasýkingar í kynfærum. Hafa skal eftirlit með sjúklingum og meðhöndla eins og við á.

Þvagræfasýkingar

Íhuga skal tímabundið hlé á meðferð með sotagliflozini þegar verið er að meðhöndla nýrna- og skjóðubólgu og þvagsýklasótt (urosepsis).

Aldraðir

Aldraðir geta verið í meiri hættu á skertu blóðrúmmáli (sjá kafla 4.2).

Aflimun neðri útlíms

Aukning á tilvikum aflimunar neðri útlíms (fyrst og fremst táar) hefur sést í langtíma klínískum rannsóknum sem enn eru í gangi með öðrum SGLT2 hemli. Ekki er þekkt hvort þetta eru áhrif tengd lyfjaflokknum. Eins og á við um alla sykursýkisjúklinga er mikilvægt að veita sjúklingum ráðgjöf um reglubundna fyrirbyggjandi umhirðu fóta.

Drepmyndandi fellsbólga í spöng (Fourniers drep)

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik drepmyndandi fellsbólgu í spöng (einnig kallað Fourniers drep) hjá kvenkyns og karlkyns sjúklingum sem taka aðra SGLT2-hemla. Þetta er mjög sjaldgæf en alvarleg og hugsanlega lífshættuleg aukaverkun sem þarfnast bráðaskurðaðgerðar og sýklalyfjameðferðar.

Sjúklingum skal ráðlagt að leita til læknis ef þeir finna fyrir einkennum svo sem verkjum, eymslum, roða eða bólgu við kynfæri eða spangarsvæði (perineal area) ásamt hita eða lasleika. Hafa verður í huga að annaðhvort sýking í þvag- og kynfærum eða graftarkýli við spöng geta verið undanfari drepmyndandi fellsbólgu. Ef grunur vaknar um drepmyndandi fellsbólgu (Fourniers drep) á að hætta meðferð með sotagliflozini og hefja tafarlaust meðferð (þ.m.t. sýklalyfjameðferð og skurðaðgerð).

Þvagpróf

Vegna verkunarháttar lyfsins eru próf fyrir glúkósa í þvagi jákvæð hjá sjúklingum sem taka sotagliflozin.

Truflanir á lyfjaprófi/rannsóknaniðurstöðum

Truflanir á vatnsfríu 1,5-glúcitól (1,5-AG) prófi

Eftirlit með blóðsykursstjórn með 1,5-AG prófi er ekki ráðlagt vegna þess að mælingar á 1,5-AG eru óáreiðanlegar sem mælikvarði á blóðsykursstjórn hjá sjúklingum sem nota SGLT2 hemla. Nota skal aðrar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á sotagliflozin

Samhliða gjöf margskammta áætlunar fyrir rifampicin, sem er örvi ýmissa UGT og CYP umbrotsensíma, með stökum skammti af 400 mg sotagliflozini leiddi til minnkunar á AUC_{0-inf} (60%) og C_{max} (40%) fyrir sotagliflozin. Þessi minnkaða útsetningu fyrir sotagliflozini getur dregið úr verkun. Ef gefa þarf ensímörva (t.d. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) samhliða sotagliflozini á að íhuga eftirlit með glúkósagildum tíðar.

Milliverkanarannsóknir hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum sýndu að metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin og getnaðarvarnalyf til inntöku höfðu ekki áhrif á lyfjahlvörf sotagliflozins sem hafa klínískt mikilvægi.

Áhrif sotagliflozins á önnur lyf

Aukning er í AUC_{0-inf} og C_{max} fyrir digoxin (27% og 52%, tilgreint í sömu röð) við samhliða gjöf með sotagliflozini 400 mg, vegna hömlunar sotagliflozins á P-gp. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem taka sotagliflozin samhliða digoxini.

Sýnt var fram á aukningu á heildarútsetningu og C_{max} fyrir rosuvastatin u.þ.b. 1,2- og 1,4-falt, tilgreint í sömu röð, við samhliða gjöf með sotagliflozini og er það ekki talið hafa klínískt mikilvægi. Þó er verkunarháttur takmarkaðrar aukningar á útsetningu ekki fullkomlega þekktur vegna þess að sotagliflozin og M19 (sotagliflozin 3-O-glucuroníð) verka sem BCRP hemlar *in vitro* og M19 einnig sem hemill OATP1B3 og OAT3. Rosuvastatin er þekkt hvarfefni OATP, BCRP og OAT3. Ekki er hægt að útiloka að sotagliflozin geti milliverkað við önnur næm hvarfefni OAT3, OATP og/eða BSRP (t.d. fexofenadin, paclitaxel, bosentan, metotrexat, furosemid, benzylpenicillin) sem gæti hugsanlega

aukið útsetningu enn meir en sést með rosuvastatini. Meta skal hvort þörf sé á auknu öryggiseftirliti þegar þessi hvarfefni eru notuð.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er ekki hægt að útiloka virkjun CYP2C9, CYP2B6 og CYP1A2. Fylgjast á með hvarfefnum þessara ensíma með tilliti til minnkunar á verkun.

Milliverkunarrannsóknir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýna að sotagliflozin hefur ekki áhrif á lyfjahvörf metformins, metoprolols, midazolams og getnaðarvarnalyfja til inntöku sem hafa klínískt mikilvægi.

Insúlin

Insúlin gæti aukið hættu á blóðsykursfalli. Þörf gæti verið á minni skammti insúlíns til að lágmarka hættu á blóðsykursfalli við samhliðanotkun með sotagliflozin (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sotagliflozins á meðgöngu.

Dýratilraunir hafa sýnt að sotagliflozin berst yfir fylgju.

Dýratilraunir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa með tillit til frjósemi og meðgöngu (sjá kafla 5.3). Lyfjafræðilega tengdar afturkræfar breytingar á nýrum saust í rannsóknum á rottum eftir got, sem samsvarar öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Því er ekki mælt með notkun sotagliflozins á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu.

Til öryggis á að hætta meðferð með sotagliflozini þegar þungun er staðfest.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um útskilnað sotagliflozins í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að sotagliflozin skilst út í móðurmjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota sotagliflozin.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum sotagliflozins á frjósemi hjá mönnum. Dýratilraunir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa með tillit til frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sotagliflozin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó skal vara sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar sotagliflozin er notað í samsettri meðferð með insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sveppasýking í kynfærum, ketónblóðsýring af völdum sykursýki og niðurgangur.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram í tveimur sameinuðum 52 vikna klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem lýst var hér á undan. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp

hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla með aukaverkunum

Líffærakerfi	Tíðni		
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sveppasýkingar í kynfærum kvenna ^{a, †}	Sveppasýkingar í kynfærum karla ^{a, b, †} þvagfærasýkingar ^{a, †}	
Efnaskipti og næring		Ketónblóðsýring af völdum sykursýki ^{a, †}	
Æðar		Skert blóðrúmmál ^{a, c, †}	
Meltingarfæri		Niðurgangur, uppþemba	
Nýru og þvagfæri		Aukin þvaglát ^d hækkun kreatíníns í blóði/ minnkuð gaukulsíun [†]	
Rannsóknaniðurstöður		Aukning ketóna í blóði, aukin lípíð í sermi ^e , hækkun blóðkornaskil ^f	
* Sjá kafla 4.4 † Sjá undirkafla hér fyrir neðan varðandi viðbótar upplýsingar. ^a Flokkun aukaverkana, að meðtöldu en takmarkast ekki við, sveppasýkingu í sköpum og leggöngum, sýkingu í leggöngum, skapabólgu, hvítsveppasýkingu í sköpum og leggöngum, sýkingu í kynfærum, hvítsveppasýkingu í kynfærum, sveppasýkingu í kynfærum, skapa- og leggangabólgu, sveppasýkingu í þvag- og kynfærum. ^b Flokkun aukaverkana, að meðtöldu en takmarkast ekki við, reður- og forhúðarbólgu, sýkingu í kynfærum, lyppubólgu. ^c Flokkun aukaverkana, að meðtöldu en takmarkast ekki við, blóðmagnsminnkun, stöðubundnu sundli, stöðubundnum lágþrýstingi, lágþrýstingi, yfirliði og tilfinningu um yfirlið þegar tilkynnt í samhengi við skert blóðrúmmál. ^d Flokkun aukaverkana, að meðtöldu auknum þvaglátum, ofþorsta, bráðum þvaglátum, næturmigu, óeðlilega tíðum þvaglátum og ofsamigu. ^e Meðaltalsbreytingar í prósentum frá upphafsgildi fyrir sotagliflozin 200 mg og 400 mg samanborið við lyfleysu, talið í sömu röð, voru HDL-C 3,3% og 4,2% samanborið við 0,5%; LDL-C 5,0% og 6,1% samanborið við 3,3%; þríglyseríð 5,7% og 5,4% samanborið við 2,7%. ^f Hlutfall einstaklinga sem náðu viðmiðinu blóðkornaskil $>50\%$ var herra í hópnum sem fengu sotagliflozin 200 mg og 400 mg (6,7% og 8,2%) samanborið við lyfleysuhópinn (2,7%).			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og sotagliflozini var sjúklingum ráðlagt að fylgjast með ketónum í þvagi eða blóði ef grunur væri um einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki og leita ráða/aðstoðar hjá lækni ef mæling þeirra á ketónum í blóði var $>0,6$ mmól/l. Í samsöfnuðum upplýsingum eftir 52 vikur var tíðni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki aukin á skammtaháðan hátt fyrir sotagliflozin (2,9% og 3,8% fyrir sotagliflozin 200 mg og 400 mg, tilgreint í sömu röð) borið saman við lyfleysu (0,2%). Nýgengihlutfall aðlagð að útsetningu var 3,12 einstaklingar á hver 100 sjúklingaár fyrir sotagliflozin 200 mg, 4,19 á hver 100 sjúklingaár fyrir sotagliflozin 400 mg og 0,21 á hver 100 sjúklingaár fyrir lyfleysu. Fimmtán af 35 tilvikum (43%) ketónblóðsýringar af völdum

sykursýki voru með glúkósagildi í blóði á bilinu 8 til 14 mmól/l. Í stærra úrtaki, að meðtöldum öllum sjúklingum með sykursýki tegund 1 í 2. og 3. stigs rannsóknunum, var nýgengihlutfall aðlagð að útsetningu 3,07 einstaklingar á hver 100 sjúklingaár fyrir sotagliflozin 200 mg, 5,29 á hver 100 sjúklingaár fyrir sotagliflozin 400 mg og 0,76 á hver 100 sjúklingaár fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Skert blóðrúmmál

Sotagliflozin veldur osmótískri þvagræsingu, sem getur leitt til minnkun blóðrúmmáls innan æða og aukaverkana sem tengjast skertu blóðrúmmáli. Greint var frá aukaverkunum sem tengjast skertu blóðrúmmáli (t.d. blóðmagnsminnkun, lækun blóðþrýstings, lækun slagbilsþrýstings, vökvaskorti, lágþrýstingi, stöðubundnum lágþrýstingi og yfirliði) hjá 2,7% sjúklinga sem fengu meðferð með sotagliflozini 200 mg, 1,1% sjúklinga sem fengu meðferð með sotagliflozini 400 mg og 1,0% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Sotagliflozin gæti aukið hættu á lágþrýstingi hjá sjúklingum sem eru í hættu á minnkun blóðrúmmáls (sjá kafla 4.4).

Sveppasýkingar í kynfærum

Tíðni sýkinga í kynfærum kvenna (t.d. sveppasýkingar í sköpum og leggöngum, sýkingar í leggöngum, hvítsveppasýkingar í sköpum og leggöngum og skapabólgu) var aukin í hópnum sem fengu sotagliflozin 200 mg og 400 mg (15% og 17%, tilgreint í sömu röð) samanborið við lyfleysuhópinn (4,7%). Flest tilvikanna voru væg eða miðlungsslæm og ekki var greint frá neinum alvarlegum tilvikum. Töku lyfsins var hætt vegna sveppasýkinga í kynfærum hjá 1,2%, 1,1% og 0,8% sjúklinga sem fengu meðferð með sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð.

Tíðni sýkinga í kynfærum karla (t.d. reður- og forhúðarbólga, sveppasýking í kynfærum) var aukin með sotagliflozini 200 mg (3,0%), sotagliflozin 400 mg (6,3%) samanborið við lyfleysu (1,1%). Öll tilvikin voru væg eða miðlungsslæm og engin alvarleg tilvik. Töku lyfsins var hætt vegna sveppasýkinga í kynfærum hjá 0%, 0,4% og 0,4% sjúklinga sem fengu meðferð með sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð.

Þvagfærasýkingar

Heildartíðni þvagfærasýkinga sem greint var frá var 7,1% og 5,5% fyrir sotagliflozin 200 mg og sotagliflozin 400 mg samanborið við 6,1% fyrir lyfleysu. Tíðni þvagfærasýkinga hjá konum var 12%, 7,0% og 11% og tíðni þvagfærasýkinga hjá körlum var 2,3%, 4,0% og 1,8% fyrir sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Öll tilvik þvagfærasýkinga voru væg eða miðlungsslæm að undanskildu einu alvarlegu tilviki (karl í hópnum sem fékk sotagliflozin 400 mg). Tvö tilvik (tvö blöðrubólgu tilvik) voru alvarleg, bæði komu fram hjá körlum í hópnum sem fengu sotagliflozin 400 mg.

Auking kreatíníns í blóði/minnkun gaukulsíunarhraða og tilvik tengd nýrum

Sotagliflozin tengdist minnkun á eGFR í viku 4 (-4,0% og -4,3% fyrir sotagliflozin 200 mg og 400 mg) samanborið við lyfleysu (-1,3%) sem var yfirleitt afturkræf við samfellda meðferð. Meðaltals aukning á kreatíníni í sermi frá upphafsgildi að viku 4 var 4,0%, 4,3% og 1,4% fyrir sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og lyfleysu, tilgreint í sömu röð. Í viku 24 og 52 voru breytingar frá upphafsgildi kreatíníns jafnar eða minni en 0,02 mg/dl fyrir bæði sotagliflozin 200 mg og sotagliflozin 400 mg.

Tíðni tilvika tengdum nýrum var lág og svipuð í hópnum (1,5%, 1,5% og 1,3% fyrir sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg og lyfleysu).

Tafla 3: Breytingar frá upphafsgildi kreatíníns í sermi og eGFR í tveimur sameinuðum 52 vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu

		Lyfleysa (N=526)	Sotagliflozin 200 mg (N=524)	Sotagliflozin 400 mg (N=525)
Meðaltals upphafsgildi	N	526	524	525
	Kreatínín (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/mín/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Meðaltals breyting frá upphafsgildi í viku 4	N	511	502	505
	Kreatínín (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/mín/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Meðaltals breyting frá upphafsgildi í viku 24	N	481	479	477
	Kreatínín (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/mín/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Meðaltals breyting frá upphafsgildi í viku 52	N	374	392	380
	Kreatínín (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/mín/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Heilbrigðum sjálfboðaliðum voru gefnir margir skammtar af 800 mg einu sinni á dag og þessir skammtar þoldust vel.

Komi til ofskömmtnunar skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð með hliðsjón af klínísku ástandi sjúklingsins.

Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt er að fjarlægja sotagliflozin með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, SGLT2-hemlar (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2), ATC-flokkur: A10BK06

Verkunarháttur

Sotagliflozin er tvíþættur SGLT1 og SGLT2 hemill. Staðbundin hömlun í þörmum fyrir tilstilli SGLT1 sem er aðalflutningsprótein fyrir frásog glúkósa tefur og minnkar frásog glúkósa í efri hluta þarma sem veldur því að blóðsykurshækkun eftir máltíð er lægri og kemur síðar fram. SGLT2 er aðalflutningsprótein sem stuðlar að endurfrásogi glúkósa úr gauksúun aftur í blóðrás. Með því að hamlar SGLT2 dregur sotagliflozin úr endurfrásogi síaðs glúkósa í nýrum og lækkar nýrnaþröskuld fyrir glúkósa og eykur þar með útskilnað glúkósa.

Lyfhrif

Útskilnaður glúkósa með þvagi

Í 12 vikna rannsókn á skömmtnum jókst útskilnaður glúkósa í þvagi á 24 klst. miðað við upphafsgildi, lyfleysu-leiðrétt, um 57,7 g ($p < 0,001$) hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 sem fengu 200 mg sotagliflozin og 70,5 g ($p < 0,001$) hjá þeim sem fengu 400 mg sotagliflozin sem kemur heim og saman við SGLT2 hömlun.

Lækkun glúkósa eftir máltíð

Í 12 vikna rannsókn á skömmtum varð lyfleysu-leiðrétt breyting frá upphafsgildi þar sem blóðsykur lækkaði 2 klst. eftir eftir staðlaða blandaða máltíð um 1,52 mmól/l ($p=0,15$) hjá sjúklingum sem fengu 200 mg sotagliflozin og 2,73 mmól/l ($p=0,006$) hjá sjúklingum sem fengu 400 mg sotagliflozin sem kemur heim og saman við SGLT2 hömlun.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi sotagliflozins hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 án fullnægjandi stjórnar á yfirstandandi insúlínmeðferð voru metnir í þremur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Í InTandem1 (rannsókn 1) og InTandem2 (rannsókn 2) var sotagliflozin notað sem viðbót við hámarks insúlínmeðferð og í InTandem3 (rannsókn 3) var sotagliflozin notað til viðbótar við hvaða insúlínmeðferð sem var hjá sjúklingum án ákveðins markmiðs með tilliti til HbA1c.

Rannsókn 1 og rannsókn 2

Við ákjósanlega bakgrunnsmeðferð með insúlíni, var verkun og öryggi sotagliflozin 200 mg og 400 mg einu sinni á dag metið miðað við insúlín eitt og sér í tveimur tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (rannsókn 1 og 2) hjá 1.575 sjúklingum með sykursýki tegund 1 sem notuðu insúlíndælu eða fengu meðferð með endurteknum daglegum inndælingum. Hver rannsókn stóð yfir í 52 vikur með aðal- og lykilaukaendapunkt eftir 24 vikur.

Sex (6) vikum fyrir slembiröðun var insúlínskammtur aðlagður (að ákjósanlegustum skammti) til þess að ná eftirfarandi markmiðum með tilliti til blóðsykurs fastandi/fyrir máltíð, glúkósagildi mælt af sjúklingi 4,4-7,2 mmól/l og 2 klst./hámarks glúkósi eftir máltíð mælt af sjúklingi <10 mmól/l. Sjúklingar héldu síðan áfram á ákjósanlegasta insúlínskammtinum og var slembiraðað og fengu sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg eða insúlín eingöngu. Fyrir fyrstu máltíðina á degi 1 fengu sjúklingar fyrirmæli um að minnka útreiknað (eða venjulegt) kolvetnamáltíðarinsúlín um 30%. Notkun áskjósanlegs skammts insúlíns var viðhaldið út rannsóknina.

Í rannsókn 1 voru alls 793 sjúklingar. Meðalaldur sjúklinga var 46 ár, 8,1% voru 65 ára eða eldri. Meðaltímalengd sykursýki var 24,4 ár, 60% sjúklinga notuðu insúlíndælu og 40% fengu nokkrar inndælingar á dag. Í rannsókninni voru 48% karlar, 92% voru hvítir og 84% slembivalinna sjúklinga luku rannsókninni. Meðalgildi eGFR var 87 ml/mín./1,73 m² og 5,7% sjúklinga voru með eGFR á bilinu 45 og 60 ml/mín./1,73 m². Meðallíkamsþyngdarstuðull var 30 kg/m² og 23% sjúklinga var með slagbilsþrýsting ≥ 130 mmHg. Við skimun var HbA1c 8,21% fyrir insúlín, 8,26% fyrir insúlín+sotagliflozin 200 mg og 8,20% fyrir insúlín+sotagliflozin 400 mg.

Í rannsókn 2 voru alls 782 sjúklingar. Meðalaldur sjúklinga var 41 ár, 4,2% voru 65 ára eða eldri. Meðaltímalengd sykursýki var 18 ár, 26% sjúklinga notuðu insúlíndælu og 74% fengu nokkrar inndælingar á dag. Í rannsókninni voru 52% karlar, 96,2% voru hvítir og 87% slembivalinna sjúklinga luku rannsókninni. Meðalgildi eGFR var 92 ml/mín./1,73 m² og 3,3% voru með eGFR á bilinu 45 og 60 ml/mín./1,73 m². Meðallíkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m² og 32% sjúklinga voru með slagbilsþrýsting ≥ 130 mmHg. Við skimun var HbA1c 8,42% fyrir insúlín, 8,35% fyrir insúlín+sotagliflozin 200 mg og 8,38% fyrir insúlín+sotagliflozin 400 mg.

Í viku 24 varð tölfræðilega marktæk lækkun á HbA1c (p -gildi <0,001) eftir meðferð með 200 mg eða 400 mg sotagliflozin miðað við insúlín eingöngu. Meðferð með sotagliflozini leiddi einnig til minnkaðrar líkamsþyngdar og minnkaðs fastandi blóðsykurs miðað við insúlín eingöngu (sjá töflu 4).

Meginniðurstöður fyrir insúlínskammt og spurningarlista fyrir ánægju með sykursýkismeðferð (DTSQ, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) og skimunarkvarði fyrir álag vegna sykursýki (DDSS, Diabetes Distress Screening Scale) eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Niðurstöður í 24 vikna rannsókn með sotagliflozini hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 þar sem stjórna á blóðsykri er ekki fullnægjandi með insúlíni (Rannsókn 1 – Rannsókn 2)

	Rannsókn 1			Rannsókn 2		
	Insúlín	Insúlín + sotagliflozin 200 mg	Insúlín + sotagliflozin 400 mg	Insúlín	Insúlín + sotagliflozin 200 mg	Insúlín + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Upphafsgildi, meðaltal (eftir 6 vikna meðferð með ákjósanlegasta skammti insúlíns)	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Í viku 24 (meðaltal)	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Breyting frá upphafsgildi LS meðaltal	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal [95%CI]	N/A	-0,36 * [-0,45; -0,27]	-0,41 * [-0,50; -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48; -0,25]	-0,35* [-0,47; -0,24]
HbA1c < 7,0% í viku 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123(46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Líkamsþyngd (kg)						
Upphafsgildi, meðaltal	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal [95%CI]	N/A	-2,35 * [-2,85; -1,85]	-3,45 * [-3,95; -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53; -1,44]	-2,58 * [-3,12; -2,04]
Skammtur máltíðarinsúlíns (einingar/sólarhring)						
Upphafsgildi, meðaltal	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47
% Mismunur miðað við insúlín eingöngu, aðlagð meðaltal [95%CI]	N/A	-5,70† [-12,82; 1,42]	-12,67 * [-19,79; -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50; -5,38]	-16,37* [-23,90; -8,83]
Spurningarlisti fyrir ánægju með sykursýkismeðferð (DTSQ)						
Upphafsgildi, meðaltal	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Mismunur miðað við lyfleysu, LS meðaltal [95%CI]	N/A	2,5 [1,7; 3,3]	2,5 [1,8; 3,3]	N/A	2,0 [1,3; 2,7]	1,7 [1,0; 2,4]

	Rannsókn 1			Rannsókn 2		
	Insúlín	Insúlín + sotagliflozin 200 mg	Insúlín + sotagliflozin 400 mg	Insúlín	Insúlín + sotagliflozin 200 mg	Insúlín + sotagliflozin 400 mg
Skimunarkvarði fyrir álag vegna sykursýki (DDSS)						
Upphafsskor, meðaltal	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Mismunur miðað við lyfleysu, LS meðaltal [95%CI]	N/A	-0,7* [-0,9; -0,4]	-0,8* [-1,0; -0,5]	N/A	-0,3 [-0,6; -0,0]	-0,4 [-0,7; -0,2]
Skammtur grunninsúlíns (einingar/sólarhring)						
Upphafsgildi, meðaltal	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% Mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal [95% CI]	N/A	-5,51* [-8,71; -2,30]	-9,12* [-12,32; -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04; -1,59]	-4,67 [-8,88; -0,47]
N: allir slembivaldir og meðhöndlaðir sjúklingar LS mean: Meðaltal minnstu fervika Meðaltal minnstu fervika eftir upphafsgildi, mismunur á meðaltali minnstu fervika, 95% öryggisbil (CI), og p-gildi fyrir hvora rannsókn fyrir sig voru fengin með uppfyllingu gagnagata (accounting for missing data) *p <0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

Enginn greinanlegur munur var á minnkuðu gildi HbA1c hjá undirhópum með tilliti til aldurs, kyns, kynþáttar, landssvæða, líkamsþyngdarstuðuls í upphafi, aldurs við greiningu, upphafsgildis HbA1c, eGFR, tímalengd sjúkdóms og aðferð við insúlínjöf.

Í sameinuðum rannsóknum 1 og 2 hafði 89,5% þeirra sem fengu insúlín eingöngu, 91,4% þeirra sem fengu sotagliflozin 200 og 90,7% þeirra sem fengu sotagliflozin 400 mg lokið rannsókn eftir 24 vikur. Eftir 52 vikur hafði 84,2% þeirra sem fengu insúlín eingöngu, 86,6% þeirra sem fengu sotagliflozin 200 mg og 85,3% þeirra sem fengu sotagliflozin 400 mg lokið rannsókninni.

Verkun á 52 vikna tímabili

Eftir 24 vikur hafði HbA1c lækkað um -0,36% með sotagliflozini 200 mg og -0,38% með sotagliflozini 400 mg og eftir 52 vikur um -0,23% með sotagliflozini 200 mg og -0,32% með sotagliflozini 400 mg. Hlutfall sjúklinga með A1C <7,0% eftir 24 vikur var 19,0% fyrir lyfleysu, 35,1% fyrir sotagliflozin 200 mg, 40,4% fyrir sotagliflozin 400 mg og eftir 52 vikur 18,3% fyrir lyfleysu, 28,6% sotagliflozin 200 mg og 31,6% fyrir sotagliflozin 400 mg. Eftir 52 vikur hélst lækkun líkamsþyngdar, meðalgildi dagskammts máltíðarinsúlíns, fastandi blóðsykur miðað við eftir insúlín eingöngu.

CGM undirrannsókn: Blóðsykur 2 klst. eftir máltíð og tímabil sem er innan marka (time in range)

Úr rannsókn 1 og rannsókn 2 tóku 278 einstaklingar þátt í blindaðri undirrannsókn þar sem samfelld eftirlit var með blóðsykri (CGM, continuous glucose monitoring) (sjá töflu 5).

Tafla 5: Niðurstöður úr CGM undirrannsókn í viku 24 (sameinaðar niðurstöður úr rannsókn 1 og rannsókn 2)

Eiginleikar	Insúlín	Insúlín + sotagliflozin 200 mg	Insúlín + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
% tímabils innan marka 3,9-10,0 mmól/l			
Upphafsgildi (eftir 6 vikna hámarksmeðferð með insúlíni), LS meðaltal	52,30	52,19	50,66
Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	-1,26	4,09	10,45
Mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal % (p-gildi)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
Blóðsykur 2 klst. eftir staðlaða blandaða máltíð, mmól/l			
Upphafsgildi (eftir 6 vikna hámarksmeðferð með insúlíni), meðaltal	12,76	11,75	11,64
Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	-0,44	-2,37	-2,71
Mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal (p-gildi)	N/A	-1,93 (0,004)	-2,27 (<0,001)
* 5,35% lengra tímabil innan marka, samsvarar 1,3 klst. † 11,71% lengra tímabil innan marka, samsvarar 2,8 klst.			

Rannsókn 3

InTandem 3 (rannsókn 3) var 24 vikna rannsókn, sem var gerð að auki við bakgrunnsmeðferð með fyrri insúlínmeðferðaráætlun hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 með HbA1c $\geq 7,0\%$ til $\leq 11,0\%$ við skimun, var verkun og öryggi sotagliflozin 400 mg einu sinni á dag metið miðað við insúlín eingöngu.

Fyrir fyrstu máltíðina á degi 1 fengu sjúklingar fyrirmæli um að minnka útreiknað (eða venjulegt) kolvetnamáltíðarinsúlín um 30%.

Meðalaldur sjúklinga var 43 ár, 7,2% voru 65 ára og eldri. Meðaltímalengd sykursýki var 20 ár, 39% sjúklinga notuðu insúlíndælu og hjá 61 % var um aðra insúlínmeðferð að ræða en með dælu.

Í rannsókninni voru 50% karlar og 88 % voru hvítir og 87% slembivalinna sjúklinga luku rannsókninni. Meðalgildi eGFR var 92 ml/mín./1,73 m² og 5 % voru með eGFR á milli 45 og 60 ml/mín./1,73 m². Meðallíkamsþyngdarstuðull var 28 kg/m² og 29% voru með slagbilsprýsting ≥ 130 mmHg.

Í viku 24 leiddi meðferð með 400 mg sotagliflozin fyrir fyrstu máltíð dagsins til þess að tölfræðilega marktækt fleiri sjúklingar náðu aðalendapunkti með tilliti til ávinnings (hlutfall sjúklinga með HbA1c $< 7,0\%$ í viku 24 og án tilviks alvarlegs blóðsykursfalls, og án ketónblóðsýringar af völdum sykursýki frá slembivali og fram að viku 24) miðað við insúlín eingöngu (28,6% á móti 15,2%) (p-gildi $< 0,001$) og gaf til kynna tölfræðilega marktæka meðallækkun HbA1c (p-gildi $< 0,001$).

Meðferð með sotagliflozini dró einnig úr líkamsþyngd og skammti máltíðarinsúlíns miðað við insúlín eingöngu (sjá töflu 6). Meðferð með sotagliflozini leiddi einnig til minnkaðrar líkamsþyngdar og lækkunar á slagbilsprýstingi (hjá sjúklingum með upphafsgildi slagbilsprýstings ≥ 130 mmHg) miðað við insúlín eingöngu (sjá töflu 6). Meginniðurstöður varðandi insúlínskammt má sjá í töflu 6.

Tafla 6: Verkunarniðurstöður í 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu með sotagliflozini sem viðbót við insúlínmeðferð hjá sjúklingum án markmiða með tilliti til HbA1c (Rannsókn 3):

Eiginleikar	Insúlín	Insúlín + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Upphafsgildi, LS meðaltal	8,21	8,26
Breyting frá upphafsgildi, meðaltal	-0,33	-0,79
Mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal [95% CI]	N/A	- 0,46† [-0,54; -0,38]
HbA1c < 7,0% í viku 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Líkamsþyngd (kg)		
Upphafsgildi, meðaltal	81,55	82,40
Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	0,77	-2,21
Breyting frá upphafsgildi insúlín eingöngu, LS meðaltal [95% CI]	N/A	- 2,98† [-3,31; -2,66]
Máltíðarinsúlín		
Upphafsgildi, meðaltal eininga	28,72	27,54
% breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	6,62	-5,71
% mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal	N/A	-12,32†
Grunninsúlín		
Upphafsgildi, meðaltal eininga/sólarhring	29,63	29,54
% breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	6,76	-3,11
% mismunur miðað við insúlín eingöngu, LS meðaltal	N/A	-9,88†
Slagbilsþrýstingur hjá þeim sem voru með upphafsgildi ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Upphafsgildi, meðaltal mmHg	139,9	140,5
Breyting frá upphafsgildi, LS meðaltal	-5,7	-9,2
Mismunur miðað við insúlín eingöngu, aðlagð meðaltal [95% CI]	N/A	-3,5‡ [-5,7; -1,3]
*Slagbilsþrýstingur var metinn í viku 16 † p < 0,001 ‡ p = 0,002		

Blóðsykursfall

Tíðni verulegs blóðsykursfalls og tíðni staðfesta tilvika blóðsykursfalls (heildar og að nóttu til) var minni með sotagliflozini miðað við insúlín eingöngu í 52 vikna rannsóknnum eins og fram kemur í töflu 7.

Tafla 7: Tíðni verulegs blóðsykursfalls og tíðni staðfesta tilvika blóðsykursfalls (heildar og að nóttu til) í sameinuðum niðurstöðum tveggja 52 vikna klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu

	Insúlín (N=526)	Insúlín + sotagliflozin 200 mg (N=524)	Insúlín + sotagliflozin 400 mg (N=525)
Tíðni verulegs blóðsykursfalls (%)*	7,4	5,7	4,4
Minnkuð hættu á verulegu blóðsykursfalli miðað við insúlín eingöngu (%)	-	24 ^a	41 ^b
Tíðni staðfests blóðsykursfalls† (tilvik fyrir hvert sjúklingaár) við mörkin ≤3,1 eða ≤3,9 mmól/l	≤3,1 mmól/l: 19,0 ≤3,9 mmól/l: 95,6	≤3,1 mmól/l: 14,9 ≤3,9 mmól/l: 81,3	≤3,1 mmól/l: 15,0 ≤3,9 mmól/l: 83,7
Minnkuð hættu á staðfestu blóðsykursfalli miðað við insúlín eingöngu við mörkin ≤3,1 mmól/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Tíðni staðfests blóðsykursfalls‡ (tilvik fyrir hvert sjúklingaár) við mörkin ≤3,1 eða ≤3,9 mmól/l	≤3,1 mmól/l: 2,7 ≤3,9 mmól/l: 12,2	≤3,1 mmól/l: 2,3 ≤3,9 mmól/l: 11,0	≤3,1 mmól/l: 2,3 ≤3,9 mmól/l: 11,1
* Skilgreint sem tilvik sem samræmist blóðsykursfalli þar sem sjúklingur þarf á hjálp að halda frá öðrum til þess að ná sér, meðvitundarleysi eða hefur fengið flog (án tillits til lífefnafræðilegrar staðfestingar á lágu glúkósagildi). Öll tilvik blóðsykursfalls sem voru veruleg voru ákvörðuð með öruggum hætti. † Skilgreint sem blóðsykursgildi mæld af sjúklingi eða gildi glúkósa í blóði undir eða jöfn mörkunum 3,1 eða 3,9 mmól/l. ‡ Skilgreint sem tilvik sem kemur fram á milli kl. 00:00 og 05:59. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01			

Í rannsókn 3 var tíðni verulegs blóðsykursfalls eftir 24 vikur 2,4% fyrir lyfleysu og 3,0% fyrir sotagliflozin 400 mg tíðni fækkunar tilvika blóðsykurslækkunar eftir 24 vikur (glúkósi í blóði ≤3,1 mmól/l) fyrir sotagliflozin 400 mg var 22% (p<0,001) miðað við insúlín eingöngu.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í 3. stigs slembuðu klínísku rannsóknunum þremur hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 voru sjúklingar með eGFR < 45 ml/mín./1,73 m² útilokaðir, 79 sjúklingar sem útsettir voru fyrir sotagliflozini voru með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² og 841 sjúklingur var með eGFR ≥ 60 til ≤ 90 ml/mín./1,73 m². Minnkað gildi HbA1c sem kom fram hjá sjúklingum með eGFR ≥ 60 til < 90 ml/mín./1,73 m² var sambærilegt minnkuðu gildi HbA1c sem kom fram hjá sjúklingum með eGFR ≥ 90 ml/mín./1,73 m². Hjá sjúklingum með eGFR < 60 ml/mín./1,73 m² varð töluleg lækkun á HbA1c. Enginn heildarmunur var á öryggi við meðferð með sotagliflozini miðað við insúlín eingöngu hjá þeim sem voru með eGFR á bilinu 45 og 60 ml/mín./1,73 m².

Fastandi blóðsykur

Í fyrirframskilgreindri greiningu á sameinuðum rannsóknum 1 og 2 leiddi meðferð með sotagliflozini sem viðbót við insúlín til breytinga á meðaltali minnstu fervika miðað við upphafsgildi á fastandi blóðsykri sem var -0,56 mmól/l fyrir sotagliflozin 200 mg og -0,87 mmól/l fyrir sotagliflozin 400 mg miðað við insúlín eingöngu (0,32 mmól/l) í viku 24.

Í rannsókn 3 varð marktæk lækkun á fastandi blóðsykri sem var 0,79 mmól/l (p<0,001) með sotagliflozin 400 mg eftir 24 vikur miðað við insúlín eingöngu.

Blóðþrýstingur

Í fyrirframskilgreindri greiningu á sameinuðum rannsóknnum 1 og 2 leiddi meðferð með sotagliflozini sem viðbót við insúlín til lækunar á slagbilsþrýstingi (-0,6 mmHg fyrir lyfleysu, -2,6 mmHg fyrir sotagliflozin 200 mg og -4,1 mmHg for sotagliflozin 400 mg) í viku 12. Sameinuð greining á breytingu á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum með upphafsgildi slagbilsþrýstings ≥ 130 mmHg sýndi fram á meiri lækun á slagbilsþrýstingi í viku 12 (-5,4 mmHg fyrir lyfleysu, -9,0 mmHg fyrir sotagliflozin 200 mg og -10,7 mmHg fyrir sotagliflozin 400 mg).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á Zynquista hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki tegund 1 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eiginleikar lyfjahvarfa sotagliflozins voru metin hjá heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum með sykursýki. Enginn klínískt marktækur munur var á þessum tveimur hópum.

Frásög

Miðgildi T_{max} var á bilinu 1,25 til 3 klst. á einu skammtabili sem var 400 til 2.000 mg. Eftir gjöf endurtekna skammta (400 og 800 mg) var miðgildi T_{max} á bilinu 2,5 til 4 klst. Hluti frásogaðs lyfs eftir gjöf staks skammts af [^{14}C]-sotagliflozini var samkvæmt mati minnst 71% byggt á hlutfalli geislavirks skammts sem greindist í þvagi og umbrotsefna sotagliflozins í hægðum. Þegar sotagliflozin töflur voru gefnar með orkuríkum morgunmat var útsetning fyrir sotagliflozini í plasma aukin þar sem C_{max} var u.þ.b. 2,5-falt og AUC_{0-inf} u.þ.b. 1,5-falt miðað við fastandi ástand.

Dreifing

Bæði sotagliflozin og aðalumbrotsefni þess hjá mönnum 3-O-glucuronid (M19) leiddi í ljós mikla bindingu við plasmaprótein hjá mönnum *in vitro* (óbundið u.þ.b. 2%) sem var ekki háð þétni sotagliflozins og M19. Í klínískum rannsóknum var mikil plasmabinding staðfest og skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafði ekki áhrif þar á. Í ljós kom að dreifingarrúmmál sotagliflozins eftir gjöf staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sotagliflozini til inntöku var mjög mikið og meðalgildi var 9.392 lítrar.

Umbrot

Gjöf staks 400 mg skammts af [^{14}C]-sotagliflozini hjá heilbrigðum einstaklingum bendir til að sotagliflozin er mikið umbrotið aðallega í M19 sem stendur fyrir 94% af geislavirkni í plasma. Aðalumbrotsleið sotagliflozins hjá mönnum er glucuroníðmyndun með uridín 5'-diphospho-glucuronosyltransferösum aðallega með UGT1A9 og í mikið minni mæli með UGT1A1 og UGT2B7 sem og oxun með CYP3A4. Þegar sotagliflozin verður fyrir áhrifum af UGT1A9 er M19 aðal samtengda efnið sem kom í ljós. Engin acyl glucuroníðmyndun varð með sotagliflozini.

Í *in vitro* rannsóknum hamlaði sotagliflozin ekki CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4, eða virkjaði CYP 1A2, 2B6 eða 3A4.

Geta sotagliflozins og M19 til þess að hamla OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 og OATP1B3 er óveruleg.

M19 er CYP3A4 virkir og hemill og CYP2D6 hemill.

Í *in vitro* var sýnt fram á að sotagliflozin hafi hamlandi áhrif á P-gp og BCRP. Sýnt var fram á hamlandi áhrif M19 á OATP1B1/B3 og MRP2 *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir gjöf staks 400 mg [¹⁴C]-sotagliflozin skammts var sýnt fram á 57% geislavirkni eftir útskilnað í þvagi og 37% í hægðum. Þessar niðurstöður benda til að aðalútskilnaðarleið efna sem tengjast lyfinu sé um nýru.

Aðalumbrotsefnið sem greindist í þvagi var M19 sem stendur fyrir að meðaltali 33% af gefnum geislavirkum skammti. Öbreytt [¹⁴C]-sotagliflozin var aðal geislavirka efnið sem greindist í hægðum og stendur fyrir að meðaltali 23% af öllum geislavirka skammtinum sem gefinn var. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var heildarúthreinsun (CL/F) sotagliflozins á bilinu 261 til 374 l/klst. Mat á CL/F samkvæmt lyfjahvörfum sem voru aðallega metin hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 var 239 l/klst. Meðalgildi lokahelmingunartíma $T_{1/2}$ var á bilinu 21 til 35 klst. fyrir sotagliflozin og 19 til 26 klst. fyrir M19.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf sotagliflozins virðast vera í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 200 mg til 400 mg einu sinni á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir sotagliflozini var metin í sérstakri rannsókn með þar sem þátttakendur voru með vægt skerta (kreatínínúthreinsun [CL_{cr}]: 60 til minna en 90 ml/mín.) og meðalskerta (CL_{cr} : 30 till minna en 60 ml/mín.) nýrnastarfsemi og eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá þeim sem voru með skerta nýrnastarfsemi var útsetning fyrir sotagliflozini eftir stakan 400 mg skammt u.þ.b. 1,7-falt meiri hjá þeim sem voru með vægt skerta nýrnastarfsemi og allt að 2,7-falt meiri hjá þeim sem voru með meðalskerta nýrnastarfsemi miðað við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Greinileg úthreinsun sotagliflozins minnkar með skertri nýrnastarfsemi. Samkvæmt mati með lyfjahvarfalíkani með upplýsingum frá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum kom fram að hjá þeim sem voru með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 2 ($eGFR \geq 60$ og < 90 ml/mín./1,73 m²) og langvinnan nýrnasjúkdóm stig 3a ($eGFR \geq 45$ og < 60 ml/mín./1,73 m²) að útsetning fyrir sotagliflozin væri 1,5-falt meiri miðað við hjá þeim eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá þeim sem voru með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 3b ($eGFR \geq 30$ og < 45 ml/mín./1,73 m²) og langvinnan nýrnasjúkdóm stig 4 ($eGFR \geq 15$ og < 30 ml/mín./1,73 m²) var útsetning fyrir sotagliflozini 1,95 og 2,25-falt meiri miðað við hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Í rannsókn á þátttakendum með skerta lifrastarfsemi var AUC fyrir sotagliflozin ekki aukið hjá þeim sem voru með vægt skerta (Child Pugh A) lifrastarfsemi en u.þ.b. ~3-föld aukning var hjá þeim sem voru með meðalskerta (Child Pugh B) og ~6 föld aukning hjá þeim sem voru með verulega skerta (Child Pugh C) lifrastarfsemi.

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá þeim sem eru með vægt skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hefur aldur engin áhrif á lyfjahvörf sotagliflozins sem skipta máli klínískt.

Líkamsþyngd

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum dregur úr útsetningu fyrir sotagliflozini með aukinni líkamsþyngd. Þess vegna getur útsetning verið svolítið aukin hjá léttum sjúklingum og minnkuð hjá þyngri sjúklingum. Þó er ekki talið að mismunur á útsetningu hafi klíníska þýðingu og því þarf ekki að aðlaga skammta út frá þyngd.

Kyn og kynþáttur

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum er enginn munur á lyfjahvörfum sotagliflozins með tilliti til kyns og kynþáttar.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum varð tölfræðilega marktæk aukning á skjaldbúskrabbameini hjá karldýrum við gjöf 75 mg/kg/sólarhring sem er u.þ.b. 14-föld útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum, stærsti skammtur metinn. Í rannsókn á endurteknum skömmtum þar sem mat var lagt á hugsanlegan verkunarhátt sem veldur þessari aukningu á tíðni skjaldkirtilskrabbameins sem sást í þessari krabbameinsrannsókn hjá rottum var talið að aukningin væri í tengslum við sotagliflozintengda aukningu á skjaldkirtilörvandi hormóni (TSH). Hjá rottum var talið að TSH væri frumkrabbameinsvaldur og sotagliflozin sem afleiddur krabbameinsvaldur. Þessar breytingar eru ekki taldar skipta máli hjá mönnum þar sem TSH er ekki krabbameinsvaldur hjá mönnum.

Sotagliflozin hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif.

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum hafði sotagliflozin hvorki áhrif á æxlun og frjósemi né á lífvænleika fósturvísis/fósturs.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum komu breytingar á nýru fram þegar sotagliflozin var gefið á tímabili nýrnaþroska sem samsvarar síðari hluta annars þriðjungs og seinasta þriðjungi meðgöngu hjá mönnum. Útsetning var u.þ.b. 5-föld (karldýr) og 11-föld (kvendýr) klínísk útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum og olli tímabundinni útvíkkun nýrnapipla. Í rannsóknum á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum og kaninum var sotagliflozin gefið til inntöku í skömmtum allt að 350 mg/kg hjá rottum og 200 mg/kg hjá kaninum. Í rannsókninni hjá rottum kom dauði fósturvísa, áhrif á vöxt fósturs ásamt frávikum með tilliti til hjarta og æða og beinagrindar fram við útsetningu sem var margfeldi 158-faldrar útsetningar hjá mönnum miðað við 400 mg/sólarhring. Aukaverkanir á þroska fósturvísis/fósturs við 350 mg/kg/sólarhring var tengt eiturverkun á móðurdýr (minnkuð líkamsþyngd/minnkuð þyngdaraukning og minnkuð fæðutaka meðgöngudag 6 til 8). Útsetning hjá rottum við mörk þar sem engin áhrif koma fram var 40-föld útsetning miðað við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum. Engar eiturverkanir á þroska komu fram við skammta allt að 200 mg/kg/sólarhring hjá kaninum sem var allt að 9-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu komu engar aukaverkanir sem tengjast sotagliflozini fram hjá unगाfullum og mjólkandi rottum eða á þroska afkvæma.

Í rannsókn þar sem lagt var mat á hugsanleg áhrif sotagliflozins á þroska hjá ungum rottum komu engin eituráhrif sem tengjast sotagliflozini fram eftir gjöf 18-falds (karldýr) og 31-falds (kvendýr) ráðlagðs hámarksskammts hjá mönnum (400 mg/sólarhring) sem gefnir voru með inntöku.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Kroskaramellósi natríum

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesium stearat

Talkúm

Filmuhúð

Poly(vinyl alcohol)

Macrogol
Titandíoxíð (E171)
Talkúm
Indígótín (E132).

Prentblek

Shellac
Svart járnóxíð (E172)
Propylen glycol

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE/ál ógagnsæjar þynnur.

Pakkningar með 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmuhúðuðum töflum og fjölpakkning með 200 filmuhúðuðum töflum (2 pakkningar með 100 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur:

EU/1/19/1363/001 10 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/002 20 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/003 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/004 60 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/005 90 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/006 100 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/007 180 filmuhúðaðar töflur

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmuhúðaðar töflur (fjölpakkning)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26 Apríl 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG > FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÍÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu Zynquista (sotagliflozin), til viðbótar við insúlínmeðferð til að bæta blóðsykursstjórnun hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 1 með líkamsþyngdarstuðul (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, sem ekki hafa náð viðunandi blóðsykursstjórnun þrátt við ákjósanlegustu insúlínmeðferð, þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi varðandi innihald og útlit fræðsluefnisins fyrir sotagliflozin, þ.m.t. samskiptaáætlun, dreifingarleið og alla aðra þætti áætlunarinnar, við þar til bær yfirvöld í hverju aðildarríki.

Fræðsluefninu er ætlað að veita leiðbeiningar um hvernig eigi að meðhöndla hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (DKA) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Markaðsleyfishafa ber að tryggja að í hverju aðildarríki þar sem sotagliflozin er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, afhendi eða noti lyfið aðgang að:

- Leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn þ.m.t gátlista fyrir lækna
- Leiðbeiningum fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- Öryggiskorti fyrir sjúkling

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn, þ.m.t. gátlisti fyrir lækna, skulu innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Sotagliflozin kemur ekki í staðinn fyrir insúlín (og hefur ekki áhrif á insúlínnæmi).
- Hættan á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eykst við sotagliflozinmeðferð.
- Meðan á meðferð með sotagliflozini stendur munu glúkósagildi ekki endurspegla insúlínþörf nægilega vel, og ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með sotagliflozini jafnvel þótt glúkósagildi í blóði séu lægra en 14 mmól/l (250 mg/dl). Þess vegna þarf að bæta ketónmælingum við glúkósamælingar.
- Sjúklingar með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki við eðlilegt magn blóðsykurs gætu þurft glúkósa sem viðbót við venjubundna meðferð við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og stöðva skal meðferð með sotagliflozini ef ketónblóðsýring af völdum sykursýki kemur fram.
- Leiðbeiningar fyrir lækni til að meta hvort ávísun sotagliflozins henti sjúklingnum, t.d. viðmið við val á sjúklingum fela m.a. í sér meðferðarhældni með insúlíni og greinimörkum (thresholds) insúlíns, beta-hýdroxýbútýrat (BHB) < 0,6 mmól/l eða ketónar í þvagi < 1+, BMI ≥ 27 kg/m², áhættuþættir ketónblóðsýringar af völdum sykursýki ekki til staðar.
- Leiðbeiningar fyrir lækni til að meta hvort sjúklingur sé tilbúinn og vilji mæla ketóna sjálfur fyrir meðferð og meðan á henni stendur.
- Samantekt á ráðleggingum fyrir sjúklinga, sérstaklega hvað varðar mælingu ketóna í blóði og hvernig eigi að bregðast við veikindadögum.
- Fyrir þá sem nota dælu: takmarkið ávísun sotagliflozins við sjúklinga sem hafa reynslu af notkun dæla, almennum úrræðum við bilanaleit þegar truflun verður á insúlínjöf með dælu ef dælan bilar.
- Ráðleggja skal sjúklingi og meta aðhældni þeirra hvað varðar mælingar á ketónum með því að ákvarða grunnildi ketóna 1 til 2 vikum áður en meðferð hefst og tryggja að sjúklingur:
 - Hafi fengið fræðslu/þjálfun í mælingum ketóna, og geti túlkað/brugðist við niðurstöðum mælinga.
 - Geti/vilji framkvæma mælingar ketóna samkvæmt fyrirmælum.
 - Sé nægilegur upplýstur um hvernig eigi að bregðast við veikindadögum.
- Tryggja skal að sjúklingar séu á ákjósanlegustu insúlínmeðferð áður en meðferð með sotagliflozini hefst.
- Stöðva skal meðferð með sotagliflozini tímabundið fyrir skurðaðgerðir eða við sjúkrahúsinnlögn vegna bráðra alvarlegra veikinda.
- Ef viðbót sotagliflozins leiðir til marktækt minni insúlínþarfar skal íhuga að stöðva meðferð sotagliflozins til að forðast mikla hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila skulu innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Sotagliflozin kemur ekki í staðinn fyrir insúlín.
- Ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með sotagliflozini jafnvel þótt glúkósagildi í blóði séu lægri en 14 mmól/l (250 mg/dl), þ.e. útskýring á hugtakinu ketónblóðsýring af völdum sykursýki við eðlilegt magn blóðsykurs.
- Teikn/einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki – ef ekki næst fullnægjandi stjórn á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki getur það verið alvarlegt og banvænt.
- Hvernig mæla á ketóna, hvernig túlka eigi niðurstöðurnar og hvað eigi að gera við hækkun ketóna í blóði/ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (hafa samstundis samband við heilbrigðisstarfsmann ef BHB > 0,6 mmól/l ásamt einkennum eða ef BHB > 1,5 mmól/l með eða án einkenna).
- Einungis skal minnka skammt insúlíns meðan á meðferð stendur ef nauðsyn krefur til að koma í veg fyrir blóðsykursfall og það skal gera með varúð til að forðast ketósu og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.
- Ekki byrja á kaloríu- eða kolvetnaskertu mataræði meðan á meðferð með sotagliflozini stendur.

Öryggiskort fyrir sjúkling skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

- Öryggiskortið skal sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem leitað er til.
 - Ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með sotagliflozini jafnvel þótt glúkósagildi í blóði séu lægri en 14 mmól/l (250 mg/dl).
 - Teikn/einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki
 - Sjúklingar með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki við eðlilegt magn blóðsykurs eiga að fá glúkósa, insúlín og vökva við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, stöðva skal meðferð með sotagliflozini.
 - Stöðva skal meðferð með sotagliflozini tímabundið fyrir skurðaðgerðir eða við sjúkrahúsinnlögn vegna bráðra alvarlegra veikinda.
 - Tengiliðaupplýsingar þess sem ávísar lyfinu og „Nafn sjúklings“.
- **Skylða til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að meta tíðni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki hjá notendum sotagliflozins með sykursýki tegund 1 (T1DM) til að leggja mat á notagildi fræðsluefnis sem innleitt er í Evrópu, skal markaðsleyfishafinn framkvæma og senda inn niðurstöður úr áhorfs-ferilrannsókn þar sem notaðar eru fyrirliggjandi upplýsingar í Evrópulöndum þar sem sotagliflozin verður markaðssett við sykursýki tegund 1.	31/12/2024

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA með blue box****1. HEITI LYFS**

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur
sotagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg sotagliflozin.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur

20 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Þýskalandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zynquista

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA fjölpakkning (með blue box)

1. HEITI LYFS

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur
sotagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg sotagliflozin.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölpakkning: 200 (2 pakkningar með 100) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Þýskalandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1363/008 200 filmuhúðaðar töflur (2 pakkningar með 100)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Zynquista

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA án blue box****1. HEITI LYFS**

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur
sotagliflozin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 200 mg sotagliflozin.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD****Filmuhúðuð tafla**

100 filmuhúðaðar töflur
Ekki má selja hluta af fjölpakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Þýskalandi

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 pakkningar með 100 filmuhúðuðum töflum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zynquista

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Zynquista 200 mg töflur
sotagliflozin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Guidehouse Germany GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Öryggiskort sjúklings

Öryggiskort sjúklings

Þetta kort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (diabetic ketoacidosis, DKA)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram.

[To be adjusted per Country (include phone number...)]

Upplýsingar handa sjúklingnum:

Hafðu kortið alltaf meðferðis og sýndu það öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem þú leitar til svo þeir fái upplýsingar um að þú ert á meðferð með ZYNQUISTA.

Lestu leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila til að fá frekari upplýsingar um það sem lækningin hefur rætt við þig um notkun Zynquista og hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Lestu fylgiseðil Zynquista til að fá heildarupplýsingar um lyfið og leiðbeiningar um notkun.

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

Sjúklingurinn notar ZYNQUISTA sem meðferð við sykursýki tegund 1. Meðferðin er ætluð sem viðbót við insúlínmeðferð til að bæta blóðsykursstjórn hjá fullorðnum með sykursýki tegund 1 með líkamsþyngdarstuðul (BMI) ≥ 27 kg/m² sem ekki hafa náð fullnægjandi blóðsykursstjórn þrátt fyrir ákjósanlegustu insúlínmeðferð.

- ZYNQUISTA eykur hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki. Ketónblóðsýring af völdum sykursýki getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með Zynquista, jafnvel þó að magn blóðsykurs sé undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Þessi ódæmigerða birtingarmynd ketónblóðsýringar af völdum sykursýki getur seinkað sjúkdómsgreiningu og meðferð.
- Hjá sjúklingum sem nota ZYNQUISTA er glúkósi ekki áreiðanlegt merki fyrir ketónblóðsýringu af völdum sykursýki og því skal til viðbótar mæla ketóna.
- Teikn og einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki eru meðal annars:
 - ógleði, uppköst og kviðverkur
 - lystarleysi
 - óhóflegur þorsti
 - óeðlileg þreyta eða syfja
 - öndunarerfiðleikar
 - ringlun
- Stöðvið notkun Zynquista tafarlaust ef gildi beta-hýdroxybútýrats (BHB) er $> 0,6$ mmól/l (1+ ketónar í þvagi) með einkennum eða ef BHB $> 1,5$ mmól/l (2+ ketónar í þvagi) með eða án einkenna.
- Sjúklingar með ketónblóðsýringu af völdum sykursýki með eðlilegan blóðsykur eiga að fá glúkósa, insúlín og vökva sem meðferð við ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, hætta á meðferð með sotagliflozini.
- Notkun ZYNQUISTA á að stöðva tímabundið fyrir skurðaðgerðir eða vegna sjúkrakrúsinnlagnar við bráðum, alvarlegum sjúkdómi.

Nafn sjúklings:-----

Dagsetning þegar ZYNQUISTA var fyrst ávísað:-----

Nafn sjúkrastofnunar:-----

Nafn meðferðarlæknis:-----

Símanúmer meðferðarlæknis:-----

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur sotagliflozin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zynquista og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zynquista
3. Hvernig nota á Zynquista
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zynquista
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zynquista og við hverju það er notað

Zynquista inniheldur virka efnið sotagliflozin, lyf sem lækkar blóðsykur (glúkósa í blóði). Sotagliflozin verkar með því að hægja á og draga úr frásogi glúkósa úr fæðu og með því að auka magn glúkósa sem skilst út með þvagi. Saman hjálpa þessir verkunarhættir til við að lækka aukið magn af glúkósa í blóði eins og verður hjá sjúklingum með sykursýki.

Zynquista er notað sem viðbót við insúlínmeðferð hjá fullorðnum með sykursýki tegund 1 sem eru með líkamsþyngdarstuðul (BMI) 27 eða hærri. Líkamsþyngdarstuðull er reiknaður út frá þyngd og hæð. Sykursýki tegund 1 er sjúkdómur þegar ónæmiskerfi líkamans eyðir þeim frumum í braskirtlinum sem framleiða insúlín og líkaminn framleiðir lítið eða ekkert insúlín, sem er hormón sem venjulega stjórnar gildum blóðsykurs.

Það er mikilvægt að þú haldir einnig áfram ráðlögðu mataræði og áætlun um hreyfingu og insúlínmeðferð samkvæmt samkomulagi við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

2. Áður en byrjað er að nota Zynquista

Ekki má nota Zynquista:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir sotagliflozini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ketónblóðsýring af völdum sýkursýki (diabetic ketoacidosis, DKA) getur verið lífshættulegt ástand sem þú getur fengið vegna aukins magns ketóna í þvagi eða blóði sem sjá má með prófum. Hafðu samband við lækninn og farðu tafarlaust á næsta sjúkrahús.

Hætta á ketónblóðsýringu getur aukist við langvarandi föstu, óhóflega neyslu áfengis, misnotkun lyfja, vökvaskort, skyndilega minnkun á insúlínskammti eða aukna insúlínþörf vegna meiriháttar skurðaðgerðar, alvarlegs sjúkdóms eða sýkingar. Sjá einnig kafla 4.

Til viðbótar við þennan fylgiseðil fylgir öryggiskort sjúklings með í þakkingunni sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að fá áður en meðferð með Zynquista er hafin og meðan á henni stendur. Læknirinn bókar tíma fyrir fræðslu til þess að ræða hættuna á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki, hvernig þekkja má áhættuþættina, vísbendingar og einkenni, hvernig og hvenær á að fylgjast með ketónmagni og til hvaða ráðstafana á að grípa þegar ketónmagn hefur aukist.

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn áður en þú byrjar að nota Zynquista og meðan á meðferðinni stendur:

- ef þú færð eftirfarandi einkenni, sem geta verið vísbending um alvarlegt ástand, ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (**sjá einnig kafla 4**):
 - ógleði, uppköst eða kviðverkur
 - óhóflegur þorsti
 - stöðug þreytutilfinning
 - mikið ketónmagn í þvagprófum eða af beta-hýdroxybútýrati (BHB) í blóðprófum
 - öndunarerfiðleikar/hröð, djúp öndun
 - andardráttur með ávaxtalykt
 - einbeitingarerfiðleikar eða ringlun
 - hröð þyngdarminnkun
- ef þú færð bráðan sjúkdóm eða ferð í skurðaðgerð
- ef þú hefur ekki aðgang að prófunarefnum fyrir ketóna eða ekki tafarlausan aðgang að lækni ef ketónmagn í blóði eða þvagi hefur aukist
- ef þú notar lítinn skammt af insúlíni
- ef þú ert á hitaeningaskertu fæði, kolvetnaskertu (lágkolvetna) fæði eða ketófæði
- ef þú hefur nýlega fengið eða ert með sögu um endurtekna ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (t.d. 1 tilvik síðastliðna 3 mánuði eða fleiri en 1 tilvik síðastliðna 6 mánuði)
- ef þú ert með nýrnvandamál
- ef þú ert með lifrарvandamál
- ef þú ert með nýrnasýkingu eða þvagfærasýkingu. Læknirinn getur beðið þig um að stöðva notkun Zynquista þar til þér hefur batnað
- ef þú ert með sögu um langvinnar eða endurteknar sveppasýkingar á kynfærum (þruska)
- ef hættu gæti verið á vökvaskorti (til dæmis ef þú notar lyf sem auka þvagmyndun [þvagræsilyf] eða lækka blóðþrýsting eða ef þú ert eldri en 65 ára). Þú skalt spyrja um leiðir til að koma í veg fyrir vökvaskort.
- ef þú færð samsett einkenni af verk, eymslum, roða eða þrota á kynfærum eða á svæðinu frá kynfærasvæði að endanum með hita eða almenntri vanlíðan. Þessi einkenni geta verið vísbending um mjög sjaldgæfa en alvarlega eða jafnvel lífshættulega sýkingu sem kallast fellsbólga í spöng með drepri eða Fournier drep sem skemmir vefina undir húð. Fournier drep verður að meðhöndla tafarlaust.

Umhirða fóta

Mikilvægt er fyrir alla sjúklinga með sykursýki að athuga fætur reglulega og fylgja öllum ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins varðandi umhirðu fóta.

Glúkósi í þvagi

Vegna verkunarháttar Zynquista verður þvagpróf fyrir sykri jákvætt meðan á notkun þessa lyfs stendur.

Börn og unglingar

Zynquista er ekki ráðlagt handa börnum og unglingum undir 18 ára aldri þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingahópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Zynquista

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækinn sérstaklega vita ef þú notar einhver eftirfarandi lyf:

- digoxín eða digitoxín (lyf notuð við hjartasjúkdómum). Vera má að mæla þurfi magn digoxíns eða digitoxíns í blóði ef þessi lyf eru notuð samhliða Zynquista
- phenytoin eða phenobarbital (flogaveikilyf notuð til að stjórna flogaköstum)
- ritonavir (lyf notað við meðferð á HIV-sýkingu)
- rifampicin (sýklalyf notað við meðferð á berklum og nokkrum öðrum sýkingum).

Þar sem sotagliflozin er notað samhliða insúlíni getur orðið blóðsykursfall meðan á meðferð stendur. Læknirinn gæti minnkað insúlínskammtinn.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Talaðu við lækinn um bestu leiðina til að stjórna blóðsykrinum meðan þú ert þunguð. Zynquista á ekki að nota síðustu sex mánuði þungunar.

Talaðu við lækinn áður en þú notar þetta lyf ef þú vilt hafa barn á brjósti eða ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjól. Þú skalt ekki nota lyfið ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Zynquista hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar er Zynquista notað samhliða insúlíni sem getur valdið því að blóðsykurinn verði of lítill (blóðsykursfall) sem leiði til einkenna svo sem skjálfta, svitamyndunar og sjónbreytinga og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota tæki eða vélar ef þig sundlar meðan á meðferð við sykursýki stendur.

3. Hvernig nota á Zynquista

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkunarfræðingi.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur af Zynquista er ein 200 mg tafla einu sinni á dag fyrir fyrstu máltíð dagsins.

Læknirinn ákveður hvort skammturinn verði aukinn í 400 mg einu sinni á dag.

Læknirinn ávísar þeim skammti sem hentar þér. Ekki breyta skammtinum nema að læknirinn hafi sagt þér að gera það.

Taka lyfsins

- Zynquista er til muntöku og á að taka einu sinni á dag.
- Töfluna á að taka fyrir fyrstu máltíð dagsins.
- Fylgið fyrirmælum læknisins um insúlínskammt meðan á notkun Zynquista stendur.

Læknirinn ávísar Zynquista ásamt insúlínmeðferð til að minnka magn sykurs í blóði. Fylgdu fyrirmælum læknisins um notkun lyfjanna til að ná sem bestum árangri, heilsu þinnar vegna.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri Zynquista töflur en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust tala við lækni eða fara á sjúkrahús. Taktu lyfjaumbúðirnar með þér.

Ef gleymist að nota Zynquista

Ef skammtur gleymist skaltu taka hann um leið og þú manst eftir skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp Zynquista skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zynquista

Ekki hætta að nota Zynquista án þess að tala fyrst við lækinn. Blóðsykurinn gæti hækkað þegar þú hættir að nota Zynquista.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki, algeng aukaverkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Þetta eru vísbendingar um og einkenni ketónblóðsýringar af völdum sykursýki (sjá einnig „**Varnaðarorð og varúðarreglur**“ í kafla 2):

- ógleði, uppköst eða kviðverkur
- óhóflegur þorsti
- stöðug þreytutilfinning
- mikið ketónmagn í þvagprófum eða af beta-hýdroxýbútýrati (BHB) í blóðprófum
- öndunarerfiðleikar/hröð, djúp öndun
- andardráttur með ávaxtalykt
- einbeitingarerfiðleikar eða ringlun
- hröð þyngdarminnkun.

Meðan á meðferð með Zynquista stendur er hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki aukin og getur komið fram þegar glúkósi í blóði (blóðsykur) er lítill, eðlilegur eða mikill. Athugaðu ketóna reglulega fyrstu tvær vikurnar eftir að notkun Zynquista er hafin. Ef þú ert með einhver þessara einkenna eða ef aðstæður þínar eru þannig að þær gætu aukið hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki verður þú að athuga ketóna, annaðhvort í blóði eða þvagi. Ef þú notar insúlíndælu skaltu athuga ketónmagn þremur til fjórum klukkustundum eftir að þú hefur skipt um hluti í dæluinni. Við hugsanlega ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eða aukið ketónmagn skaltu tafarlaust hafa samband við lækniinn eða fara á næsta sjúkrahús. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Zynquista tímabundið.

Ræðið á sérstökum fundi sem læknirinn gæti boðað hvernig takast skal á við hækkuð ketóngildi til að koma í veg fyrir ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (sjá kafla 2).

Athugaðu að hafa alltaf meðferðis Öryggiskort sjúklings, sem þú fékkst hjá læknum og sem fylgir einnig með lyfjapakningunni. Sýndu það öllum læknum, hjúkrunarfræðingum og lyfjafræðingum þegar þú þarft einhverja umönnun. Þú getur einnig fengið Öryggiskort sjúklings með því að skanna QR kóðann eða með því að heimsækja vefsíðuna hér fyrir neðan:

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sveppasýking (þruska) í leggöngum (einkenni geta verið erting, kláði, óvenjuleg útferð eða lykt)

Algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- niðurgangur
- hækkuð ketóngildi í blóði
- sveppasýking (þruska) á typpi (einkenni geta verið erting, kláði, óvenjuleg útferð eða lykt)
- meira magn þvags en venjulega eða aukin tíðni þvagláta
- þvagfærasýking, einkenni meðal annars sviðatilfinning við þvaglát, þvag virðist skýjað, verkur í grindarholi eða vægur bakverkur (þegar sýking er í nýrum)
- vökvaskortur (of mikið vatn fer úr líkamanum, einkenni meðal annars munnþurrkur, sundl, vönskun eða máttleysi, sérstaklega þegar staðið er upp, yfirlið)
- vindgangur
- blóðpróf geta sýnt aukið magn af slæmu kólesteróli (kallað LDL – fitute Gund í blóðinu)

- blóðpróf geta sýnt aukið magn af rauðkornum í blóðinu (kallað blóðkornaskil)
- blóðpróf geta sýnt aukningu sem tengist nýrnastarfsemi (t.d. kreatínín).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zynquista

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef þú tekur eftir því að pakkningin er skemmd eða ber þess merki að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zynquista inniheldur

- Virka innihaldsefnið er sotagliflozin.
- Hver tafla inniheldur 200 mg sotagliflozin.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), natríum krosskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða; magnesíumsterat; talkúm.
 - filmuhúð: pólý(vínýlaklóról), macrogol, títantvíoxíð (E 171), talkúm, indigótín (E132).
 - Prentblek: shellac, svart járnóxíð (E172), própýlenglýkól.

Lýsing á útliti Zynquista og pakkningastærðir

Zynquista 200 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru spöröskjulaga, bláar með „2456“ prentað á aðra hliðina með svörtu bleki (töflulengd: 14,2 mm, töflubreidd: 8,7 mm).

Zynquista er pakkað í PVC/PCTFE/ál ógagnsæjar þynnur.

Pakkningar með 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmuhúðuðum töflum og í fjölpakkningu með 200 filmuhúðuðum töflum (2 pakkningar með 100 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Marketing Authorisation Holder:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Þýskalandi

Framleiðandi:

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
F – 33565 Carbon Blanc
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi