

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 200 mg sotagliflozin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Oval, blå, filmdragerad tablett märkt med "2456" i svart bläck på ena sidan (tablettlängd: 14,2 mm, tablettbredd: 8,7 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zynquista är avsett, som ett komplement till insulin, för behandling av vuxna med typ 1-diabetes och kroppsmasseindex (BMI) ≥ 27 kg/m² för att förbättra den glykemiska kontrollen hos de patienter som, trots optimal insulinbehandling, inte når uppsatta glykemiska mål.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Zynquista ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av diabetes mellitus typ 1.

Dosering

Rekommenderad dos är 200 mg sotagliflozin en gång dagligen, före dagens första måltid. Efter minst tre månader kan dosen ökas till 400 mg dagligen om ytterligare glykemisk kontroll behövs, hos de patienter som tolererar sotagliflozin 200 mg.

Innan behandling påbörjas med sotagliflozin 200 mg och innan dosökning till sotagliflozin 400 mg sker:

- Riskfaktorer för diabetesketoacidosis (DKA) ska bedömas och ketonnivåer ska vid utvärdering vara normala. Om ketonnivåerna är förhöjda (betahydroxybutyrat i blodet (BHB) är högre än 0,6 mmol/l eller urinketonerna visar ett plus (+)) ska behandling med sotagliflozin inte påbörjas och dosen ska inte heller ökas till sotagliflozin 400 mg förrän ketonnivåerna är normala (se avsnitt 4.4).
- Det rekommenderas att patienten samlar in flera utgångsvärden för blod- eller urinketonnivåer under en till två veckor innan behandlingsstart med sotagliflozin och patienten ska känna till hur både deras beteende och omständigheter påverkar ketonnivåerna.
- Patienten måste kunna sköta om sin sjukdom i vardagen med egen uppsikt över glukos- och ketonvärden.
- Patienterna ska under ett särskilt utbildningstillfälle informeras om risken för DKA, hur man känner igen riskfaktorer för DKA, tecken eller symtom, hur och när man ska övervaka ketonnivåerna och vilka åtgärder som ska vidtas när ketonnivåerna är förhöjda (se avsnitt 4.4).
- Korrigering av hypovolemi före initiering med sotagliflozin rekommenderas hos patienter med detta tillstånd (se avsnitt 4.4).

Sotagliflozin ska endast administreras som ett tillägg till insulin. För att undvika hypoglykemi efter första dosen sotagliflozin kan en 20 %-ig minskning av första dosen måltidsinsulin övervägas. Efterföljande måltidsinsulindos justeras sedan individuellt baserat på blodglukosvärden. När sotagliflozin sätts in rekommenderas ingen minskning av basinsulindosen. Basinsulin justeras efter hand baserat på blodglukosvärden. Vid behov av minskning av insulindos ska detta ske med försiktighet för att undvika ketos och DKA.

Ketonkontroll under behandling

Under de första en till två behandlingsveckorna med sotagliflozin ska ketonnivåerna kontrolleras regelbundet. Efter behandlingsstart ska frekvensen av ketonnivåprovtagningar (antingen i blod eller urin) individualiseras utifrån patientens livsstil och/eller riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Patienter ska informeras om vilka åtgärder de ska vidta om ketonnivåerna ökar. Rekommenderade åtgärder är listade i tabell 1. Mätning av blodketonnivåer föredras framför mätning i urin.

Tabell 1: Åtgärder som ska vidtas i händelse av förhöjda ketonnivåer

Klinisk nivå	Ketonerna i blodet (betahydroxybutyrat)	Ketonerna i urin	Åtgärder
Ketonemi eller ketonuri	0,6-1,5 mmol/l	Spår av eller låg nivå +	Patienten kan behöva intag av extra snabbverkande insulin och dricka vatten. Extra kolhydrater ska intas om glukosnivåerna är normala eller låga. Ketonnivåerna ska mätas igen efter två timmar. Kontrollera glukosnivåerna ofta för att undvika hyperglykemi eller hypoglykemi. Om ketonnivåerna kvarstår och symtom uppkommer ska patienten omedelbart uppsöka sjukvård samt sluta ta sotagliflozin.
Nära förestående DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Måttlig nivå ++	Patienten ska omedelbart uppsöka sjukvård och sluta ta sotagliflozin. Patienten kan behöva intag av

			extra snabbverkande insulin och dricka vatten. Extra kolhydrater ska intas om glukosnivåerna är normala eller låga. Ketonnivåerna ska mätas igen efter två timmar. Kontrollera glukosnivåerna ofta för att undvika hyperglykemi eller hypoglykemi.
Sannolik DKA	> 3,0 mmol/l	Hög till mycket hög nivå +++ / ++++	Patienten ska omedelbart uppsöka akutmottagning och sluta ta sotagliflozin. Patienten kan behöva intag av extra snabbverkande insulin och dricka vatten. Extra kolhydrater ska intas om glukosnivåerna är normala eller låga.

Glömd dos

Om en dos glöms ska den tas så snart patienten kommer ihåg att dosen missats. Dubbel dos ska inte tas under samma dag.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas baserat på ålder.

Hos patienter som är 65 år eller äldre ska njurfunktion och en ökad risk för hypovolemi beaktas (se avsnitt 4.4. och 4.8). På grund av begränsad terapeutisk erfarenhet hos patienter 75 år eller äldre, rekommenderas inte insättning av behandling med sotagliflozin.

Nedsatt njurfunktion

Bedömning av njurfunktionen rekommenderas innan sotagliflozin sätts in och därefter regelbundet (se avsnitt 4.4).

Insättning med sotagliflozin rekommenderas inte när eGFR är lägre än 60 ml/min/1,73 m² och ska avbrytas om eGFR kvarstår på en nivå lägre än 45 ml/min/1,73 m² (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Sotagliflozin ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, terminal njursjukdom (ESRD) eller till patienter i dialys, eftersom det inte studerats hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Sotagliflozin rekommenderas inte till patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för sotagliflozin hos barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Oral användning.

Sotagliflozin ska tas en gång dagligen, före dagens första måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Diabetesketoacidosis

Natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter med ökad risk för DKA. I kliniska studier (sammanslagning av två 52-veckors placebokontrollerade studier) med sotagliflozin var incidensen för diabetesketoacidosis (DKA) högre i gruppen som behandlades med sotagliflozin jämfört med placebogruppen (se avsnitt 4.8).

Före behandlingsstart med sotagliflozin

Innan behandling påbörjas ska patienter utvärderas med avseende på DKA-risk. Sotagliflozin ska inte ges när patienter har större risk för DKA, såsom:

- Patienter med lågt insulinbehov.
- Patienter som inte står på optimal insulindos eller som nyligen haft problem med behandlingsfölsamhet eller har upprepade problem med felaktig insulindosering och som troligen inte förmår upprätthålla adekvat insulindosering.
- Patienter med nyligen eller återkommande anamnes av DKA (t.ex. 1 händelse de senaste 3 månaderna eller mer än 1 händelse de senaste 6 månaderna).
- Patienter med ökat insulinbehov på grund av akut medicinskt tillstånd eller operation.
- Patienter med förhöjda ketonnivåer (BHB-värde högre än 0,6 mmol/l eller urinketoner på ett plus (+)). Om ketonnivåerna är förhöjda (BHB-värde högre än 0,6 mmol/l) ska behandling med sotagliflozin inte påbörjas förrän ketonnivåerna åter är normala (se avsnitt 4.2).
- Patienter som inte kan eller vill kontrollera sina ketonnivåer
- Patienter som insisterar på att ha ett begränsat kaloriintag, begränsat kolhydratintag eller inta ketogen kost eller som ständigt underdoserar insulin (t.ex. för att förbli i ett lipolytiskt tillstånd).
- Patienter med överdriven alkoholkonsumtion eller som använder illegala droger.

Patienter som använder en insulinfusionspump har en större risk för DKA och ska ha erfarenhet av pumpanvändning, vanliga problemlösningstrategier vid avbrott i insulintillförsel via pump (problem vid injektionsstället, igentäppt kanyl, tom behållare, etc.) och vid fel på pumpen kunna använda kompletterande insulininjektioner med injektionspenna eller spruta. Patienter bör mäta ketonnivåer tre till fyra timmar efter byte av pumpmaterial. Patienter med insulinpump ska också kontrollera sina ketonnivåer vid varje misstänkt insulinuppehåll, oavsett blodglukosnivåer. Insulininjektioner ska ges inom 2 timmar efter ett oväntat högt blodglukosvärde och sotagliflozinbehandling ska avbrytas. Om ketonnivåerna är för höga, följ instruktionerna i tabell 1 ovan (se avsnitt 4.2).

Sotagliflozin ska endast ges till patienter:

- med tillgång till utrustning för mätning av ketonnivåer samt möjlighet att omedelbart nå sjukvården om ketonnivåerna stiger i blod eller urin.
- som har möjlighet att mäta ketonnivåer samt vilka har blivit tränade i när mätning är befogat

Under ett särskilt avsatt läkarbesök vid första ordinationen av sotagliflozin, ska en gemensam genomgång av patient-/vårdgivarguiden och patientkortet göras med patienten. Dessa finns även tillgängliga via QR-kod eller hemsida. Patientkortet medföljer även läkemedelsförpackningen.

Patienten ska informeras om:

- kännetecken för de riskfaktorer som kan öka risken för ketos och DKA (inkluderat, men inte begränsat till, nyligen eller återkommande anamnes på DKA, glömd eller reducerad insulindos, minskat kaloriintag eller allvarlig dehydrering, hård motionsträning, tillfällig annan sjukdom, operation, alkoholmissbruk, och för patienter med insulininfusionspump, avbrott av insulininfusion),
- hur man känner igen tecken eller symtom på DKA, samt betona att DKA kan utvecklas även när blodglukosnivåerna är under 14 mmol/l (250 mg/dl),
- när sotagliflozinbehandling ska avbrytas (se avsnitt 4.2)
- vilka åtgärder som ska vidtas vid misstänkt ketos/DKA.

Det rekommenderas att patienter samlar in flera utgångsvärden för blod- eller urinketonnivåer under en period på en till två veckor innan behandlingsstart med sotagliflozin och att patienterna ska känna till de beteenden/omständigheter som förknippas med ökade ketonnivåer och hur man hanterat dem.

Åtgärd vid risk för DKA

Risken för diabetesketoacidosis ska beaktas vid icke-specifika symtom såsom illamående, kräkningar, anorexi, buksmärta, överdriven törst, andningssvårigheter, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet. Det är möjligt att biverkningar som förekommer med sotagliflozin kan likna symptomen för DKA. Patienter ska omedelbart bedömas avseende ketoacidosis om dessa symtom uppstår genom att mäta urin- eller blodketoner oavsett blodglukosnivån. Episoder med DKA kan vara atypiska vid behandling med sotagliflozin, med patienter som inte har så höga blodsockernivåer som förväntas. Denna atypiska bild av DKA (t.ex. normala eller lätt ökade blodglukosnivåer) kan försena diagnos och behandling.

Under behandling med sotagliflozin

- Patienten ska stå kvar på optimal insulindosering.
- Vid behov, för att undvika hypoglykemi, ska sänkning av insulindos ske med försiktighet för att undvika ketos och DKA (se avsnitt 4.2).
- Beakta utsättning av sotagliflozin om adekvat insulinisering inte uppnås med behandling.

Behandling med sotagliflozin ska avbrytas hos patienter som är inlagda på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller allvarliga medicinska akuttillstånd.

Ketonkontroll under behandling

Efter behandlingsstart med sotagliflozin ska ketonnivåerna mätas regelbundet under de första en till två veckorna. Därefter ska frekvensen av ketonnivå-mätningar individualiseras efter patientens livsstil och/eller riskfaktorer. För samtliga patienter rekommenderas att ketoner ska mätas vid förändring av normala rutiner, inklusive minskat kolhydratintag, tillfällig annan sjukdom, sänkning av total dygnsdos insulin, fysisk aktivitet och stress. Ketoner ska mätas upprepade gånger vid varje tecken eller symtom förenligt med DKA eller vid tillstånd med euglykemisk DKA. Mätning av ketonnivå i blodet är att föredra framför mätning i urin.

Patienter ska informeras om vilka åtgärder som ska vidtas om ketonnivåerna är förhöjda. Rekommenderade åtgärder listas i tabell 1 (se avsnitt 4.2).

Hantering av DKA

Hos patienter med misstänkt eller diagnosticerad DKA ska behandling med sotagliflozin omedelbart avbrytas.

Vid behandling med sotagliflozin kan DKA uppkomma vid låga, normala eller höga blodglukosnivåer. DKA ska behandlas enligt standardbehandling. Ytterligare kolhydratintag kan krävas baserat på glukosnivåerna utöver hydrering och tillägg av snabbverkande insulin (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Återinsättning av sotagliflozinbehandling rekommenderas inte såvida inte orsaken till ketoacidosis är identifierad och åtgärdad (t.ex., fel på insulinpump, akut tillfällig annan sjukdom, överdriven minskning av insulin).

Nedsatt njurfunktion

Avvikelse i njurfunktionen (ökat serumkreatinin och minskat eGFR) kan uppkomma efter insättning av sotagliflozin (se avsnitt 4.8). Patienter med hypovolemi kan vara mer känsliga för dessa förändringar.

Sotagliflozinbehandling ska inte sättas in till patienter med ett eGFR < 60 ml/min och ska avbrytas vid eGFR som kvarstår på en nivå lägre än 45 ml/min (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Sotagliflozin ska inte ges till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, terminal njursjukdom (ESRD) eller till patienter i dialys, eftersom det inte studerats i dessa patientgrupper (se avsnitt 4.2).

Kontroll av njurfunktion rekommenderas enligt följande:

- Före behandlingsstart med sotagliflozin och därefter regelbundet, minst en gång per år (se avsnitt 4.2).
- Före insättning av samtidig läkemedelsbehandling som kan minska njurfunktionen och därefter regelbundet.
- För patienter med ett eGFR under 60 ml/min/1,73 m² rekommenderas kontroll av njurfunktionen oftare, minst 2 till 4 gånger per år.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier på patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion. Sotagliflozin rekommenderas inte till patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion, eftersom sotagliflozinexponering är förhöjd hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypotoni/hypovolemi

Baserat på natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmares verkningsmekanism med ökad glukosutsöndring i urinen, inducerar sotagliflozin osmotisk diures som kan minska den intravaskulära volymen och sänka blodtrycket (se avsnitt 4.8 och 5.1). Sotagliflozin kan orsaka minskad intravaskulär volym (se avsnitt 4.8). Symtomatisk hypotoni kan uppkomma efter initiering av sotagliflozin, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, äldre, patienter med lågt systoliskt blodtryck och hos patienter som behandlas med diuretika. Före behandlingsstart med sotagliflozin ska förekomst av eventuell hypovolemi utredas och volymstatus ska korrigeras om det behövs. Efter behandlingsstart ska patienter bedömas för tecken och symtom på hypotoni.

Vid tillstånd som kan leda till vätskeförlust (t.ex. sjukdom i magtarmkanalen), rekommenderas noggrann övervakning av volymstatus (t.ex. fysisk undersökning, blodtrycksmätningar, laborietester inklusive hematokrit) och elektrolyter hos patienter som får sotagliflozin. Tillfälligt behandlingsavbrott med sotagliflozin ska övervägas tills vätskeförlusten korrigerats.

Genitala svampinfektioner

Som en följd av natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmares verkan med ökad glukosutsöndring i urinen, ökar sotagliflozin risken för genitala svampinfektioner enligt rapporter från kliniska studier (se avsnitt 4.8).

Patienter med anamnes på kroniska eller återkommande genitala svampinfektioner är mer benägna att utveckla genitala svampinfektioner. Patienter ska övervakas och ges lämplig behandling med avseende på detta.

Urinvägsinfektioner

Tillfälligt behandlingsavbrott med sotagliflozin ska övervägas vid behandling av pyelonefrit och urosepsis.

Äldre patienter

Äldre kan ha ökad risk för hypovolemi (se avsnitt 4.2).

Amputering av nedre extremiteter

En ökning i antalet fall av amputationer i de nedre extremiteterna (främst tår) har observerats i pågående kliniska långtidsstudier med en annan SGLT2-hämmare. Det är inte känt om detta utgör en klasseffekt. Liksom för alla diabetespatienter är det viktigt att ge patienten råd om regelbunden förebyggande fotvård.

Nekrotiserande fasciit i perineum (Fourniers gangrän)

Fall av nekrotiserande fasciit i perineum (även kallat Fourniers gangrän) har rapporterats, efter marknadsgodkännande, hos kvinnliga och manliga patienter som tagit andra SGLT2-hämmare. Detta är ett sällsynt men allvarligt och potentiellt livshotande tillstånd som kräver brådskande kirurgiskt ingrepp och antibiotikabehandling.

Patienter ska rådaskas att uppsöka läkarvård om de upplever en kombination av symptom som smärta, ömhet, hudrodnad eller svullnad av könsorgan eller perineum, med feber eller sjukdomskänsla. Notera att antingen urogenital infektion eller perineal abscess kan föregå nekrotiserande fasciit. Vid misstänkt Fourniers gangrän ska sotagliflozinbehandling avbrytas och omedelbar behandling (inkluderat antibiotika och kirurgisk rensning) ska sättas in.

Bedömning av urinprov

På grund av sotagliflozins verkningsmekanism kommer patienter testas positivt för uringlukos.

Påverkan på läkemedels- och laboratorieprov

Interferens med analys av 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG)-analys

Övervakning av glykemisk kontroll med 1,5 AG-analys rekommenderas inte eftersom mätningar av 1,5-AG inte är tillförlitliga för bedömning av den glykemiska kontrollen hos patienter som tar SGLT2-hämmare. Alternativa metoder ska användas för att övervaka den glykemiska kontrollen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels påverkan på sotagliflozin

Samtidig administrering med upprepade doser rifampicin, en inducerare av flera UGT- och CYP-metaboliserande enzymer, och en engångsdos på 400 mg sotagliflozin resulterade i en sänkning i sotagliflozins AUC_{0-inf} (60%) och C_{max} (40%). Denna sänkning i exponering för sotagliflozin kan minska effekten. Om en enzyminducerare (t.ex. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, ritonavir) behöver ges samtidigt som sotagliflozin, ska man beakta att glukosnivån behöver kontrolleras ofta.

Interaktionsstudier på friska frivilliga försökspersoner visade att metformin, metoprolol, midazolam, rosuvastatin och p-piller inte hade någon kliniskt relevant effekt på sotagliflozins farmakokinetik.

Sotagliflozins påverkan på andra läkemedel

Det sker en ökning av digoxins AUC_{0-inf} och C_{max} (27% respektive 52%) vid samtidig administrering med sotagliflozin 400 mg, på grund av sotagliflozins hämning av P-gp. Patienter som tar sotagliflozin samtidigt med digoxin ska monitoreras på lämpligt sätt.

En 1,2- respektive 1,4-faldig ökning i rosuvastatins totala exponering och C_{max} visades vid samtidig administrering med sotagliflozin, men bedöms inte vara kliniskt relevant. Mekanismen bakom den begränsade exponeringsökningen är dock inte fullständigt klarlagd eftersom sotagliflozin och M19 (sotagliflozin-3-O- glukuronid) utmärks som BCRP-hämmare *in vitro* och M19 även som hämmare av OATP1B3 och OAT3. Rosuvastatin är ett känt OATP-, BCRP- och OAT3-substrat. Det kan inte uteslutas att sotagliflozin kan interagera med andra känsliga OAT3-, OATP- och/eller BCRP-substrat

(t.ex.: fexofenadin, paklitaxel, bosentan, metotrexat, furosemid, bensylpenicillin) och leda till potentiellt större exponeringsökning än vad som setts för rosuvastatin. Det ska utvärderas om ytterligare säkerhetsövervakning behövs vid användning av dessa substrat.

Baserat på *in vitro*-data kan induktion av CYP2C9, CYP2B6 och CYP1A2 inte uteslutas. Dessa enzyms substrat ska övervakas avseende effektsänkning.

Interaktionsstudier på friska frivilliga försökspersoner visade att sotagliflozin inte hade någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för metformin, metoprolol, midazolam och p-piller.

Insulin

Insulin kan öka risken för hypoglykemi. Det kan krävas en lägre dos insulin för att minska risken för hypoglykemi när det ges samtidigt som sotagliflozin (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data saknas från användning av sotagliflozin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat att sotagliflozin passerar placenta.

Djurstudier visar inte på direkt eller indirekt skadlig effekt på fertilitet och graviditet (se avsnitt 5.3).

Reversibla farmakologi-relaterade renala förändringar observerades i en postnatal studie på råttor, vilket motsvarar andra och tredje trimestern i graviditet hos människa (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas inte sotagliflozin under graviditetens andra och tredje trimester. Som försiktighetsåtgärd ska behandling med sotagliflozin sättas ut vid påvisad graviditet.

Amning

Inga humandata finns tillgängliga beträffande utsöndring av sotagliflozin i bröstmjolk.

Tillgängliga djurtoxikologidata har visat på utsöndring av sotagliflozin i mjölk.

Risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Sotagliflozin ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av sotagliflozin på fertilitet hos människa har inte studerats. Djurstudier påvisar inte direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sotagliflozin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter ska dock vara uppmärksamma på risken för hypoglykemi eftersom sotagliflozin används i kombination med insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var genitala svampinfektioner, diabetesketoacidosis och diarré.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats från sammanslagning av två 52-veckors placebokontrollerade kliniska studier beskrivna ovan. Biverkningar listade nedan är klassade enligt frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna definieras enligt följande konvention: mycket vanliga

($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Lista över biverkningar

Organsystem	Frekvens		
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
<i>Infektioner och infestationer</i>	Genitala svampinfektioner hos kvinnor ^{*,a,†}	Genitala svampinfektioner hos män ^{*,b,†} urinvägsinfektioner ^{*,†}	
<i>Metabolism och nutrition</i>		Diabetesketoacidosis ^{*,†}	
<i>Blodkärl</i>		Hypovolemi ^{*,c,†}	
<i>Magtarmkanalen</i>		Diarré, gaser	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Ökad urinering ^d förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet [†]	
<i>Undersökningar</i>		Ökning av ketonkroppar i blodet, ökning av serumlipider ^e , hematokritökning ^f	

* Se avsnitt 4.4.

† Se nedanstående delavsnitt för mer information.

^a Gruppering av biverkningar, inkluderat men inte begränsat till, vulvovaginal svampinfektion, vaginal infektion, vulvit, vulvovaginal kandidos, genital infektion, genital kandidos, genital svampinfektion, vulvovaginit, urogenital svampinfektion.

^b Gruppering av biverkningar, inkluderat men inte begränsat till, balanopostit, genital svampinfektion, svamporsakad balanit, bitestikelinflammation.

^c Gruppering av biverkningar, inkluderat dehydrering, hypovolemi, postural yrsel, ortostatisk hypotoni, hypotoni, synkope och presynkope rapporterat i samband med hypovolemi.

^d Gruppering av biverkningar, inkluderat ökad urinproduktion, polydipsi, akut behov av att urinera, nokturi, pollakiuri och polyuri

^e Genomsnittlig procentuell förändring från utgångsvärden för sotagliflozin 200 mg och 400 mg jämfört med placebo var för HDL-kolesterol 3,3% och 4,2% jämfört med 0,5%; LDL-kolesterol 5,0% och 6,1% jämfört med 3,3%; triglycerider 5,7% och 5,4% jämfört med 2,7%.

^f Antalet försökspersoner med hematokritkriterium $>50\%$ var fler i grupperna för sotagliflozin 200 mg och 400 mg (6,7% och 8,2%) jämfört med placebogruppen (2,7%)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Diabetesketoacidosis

I placebokontrollerade kliniska studier med sotagliflozin råddes patienter att kontrollera sina urin eller blodketoner vid misstänkta symtom på DKA och uppsöka medicinsk rådgivning/sjukvård om deras egenkontrollerade blodketonvärden var $> 0,6$ mmol/l. I den sammanslagna 52-veckorsdatan var incidensen DKA på ett dosberoende sätt ökad med sotagliflozin (2,9% och 3,8% för sotagliflozin 200 mg respektive 400 mg) jämfört med placebo (0,2%). Den exponeringsjusterade incidensen var 3,12, 4,19 och 0,21 per 100 patientår för sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg och placebo. Femton av de 35 fallen (43%) hade DKA med glukosvärden inom det glykemiska området 8 till 14 mmol/l. I den bredare gruppen, inkluderat alla patienter med typ 1-diabetes mellitus i fas 2- och 3-

studier, var den exponeringsjusterade incidensen 3,07, 5,29 och 0,76 per 100 patientår för sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg och placebo (se avsnitt 4.4).

Hypovolemi

Sotagliflozin orsakar osmotisk diures, som kan leda till minskad intravaskulär volym och biverkningar relaterade till hypovolemi. Biverkningar relaterade till hypovolemi (t.ex. sänkt blodtryck, sänkt systoliskt blodtryck, dehydrering, hypotoni, ortostatisk hypotoni och synkope) rapporterades hos 2,7%, 1,1% och 1,0 % av patienterna som fick 200 mg sotagliflozin, 400 mg sotagliflozin och placebo. Sotagliflozin kan öka risken för hypotoni hos patienter med risk för hypovolemi (se avsnitt 4.4).

Genitala svampinfektioner

Incidensen genitala svampinfektioner hos kvinnor (t.ex. vulvovaginal svampinfektion, vaginal infektion, vulvovaginal kandidos och vulvit) var högre i gruppen med sotagliflozin 200 mg respektive 400 mg (15% respektive 17%) jämfört med placebo (4,7%). De flesta fall var lindriga eller måttliga och inga allvarliga tillstånd rapporterades. Utsättning på grund av genital svampinfektion skedde hos 1,2%, 1,1% respektive 0,8% av patienterna som behandlades med sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg respektive placebo.

Incidensen genitala svampinfektioner hos män (t.ex. balanopostit, genital svampinfektion) var högre i gruppen med sotagliflozin 200 mg (3,0%), sotagliflozin 400 mg (6,3%) jämfört med placebo (1,1%). Alla fall var lindriga eller måttliga i sin intensitet och inga tillstånd var allvarliga. Utsättning på grund av genital svampinfektion skedde hos 0%, 0,4% respektive 0,4% av patienterna som behandlades med sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg respektive placebo.

Urinvägsinfektioner

Den genomsnittliga frekvensen urinvägsinfektion som rapporterats var 7,1% och 5,5% för sotagliflozin 200 mg och 400 mg jämfört med 6,1% för placebo. Incidensen för UVI hos kvinnliga försökspersoner var 12%, 7,0% och 11% och incidensen för UVI hos manliga patienter var 2,3%, 4,0% och 1,8% för sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg respektive placebo. Samtliga fall med UVI var lindriga eller måttliga i sin intensitet med undantag av ett svårt fall (manlig försöksperson i gruppen med sotagliflozin 400 mg). Två fall (2 fall med cystit) var allvarliga; båda drabbade manliga försökspersoner i gruppen med sotagliflozin 400 mg.

Förhöjt blodkreatinin/sänkt glomerulär filtrationshastighet och njurrelaterade händelser

Sotagliflozin förknippades med en minskning i medel-eGFR vid vecka 4 (-4,0% och -4,3% för sotagliflozin 200 mg och 400 mg) jämfört med placebo (-1,3%) som i allmänhet var reversibel vid upprepade behandling. Genomsnittsökningen av serumkreatinin från utgångsvärdet till vecka 4 var 4,0%, 4,3% och 1,4% för sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg respektive placebo. Vid vecka 24 och 52 var förändringen från utgångsvärdet för kreatinin lika med eller lägre än 0,02 mg/dl för både sotagliflozin 200 mg och sotagliflozin 400 mg.

Incidensen njurrelaterade händelser var låg och liknande mellan grupperna (1,5%, 1,5% och 1,3% för sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg och placebo).

Tabell 3: Förändringar från utgångsvärdet för serumkreatinin och eGFR från sammanslagning av två 52-veckorsplacebokontrollerade studier

		Placebo (N=526)	Sotagliflozin 200 mg (N=524)	Sotagliflozin 400 mg (N=525)
Utgångsmedelvärden	N	526	524	525
	Kreatinin (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Medelförändring från utgångsvärdet vid vecka 4	N	511	502	505
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR	-1,15	-3,57	-3,81

	(ml/min/1,73 m ²)			
Medelförändring från utgångsvärdet vid vecka 24	N	481	479	477
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Medelförändring från utgångsvärdet vid vecka 52	N	374	392	380
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Upprepade doser på 800 mg administrerades en gång dagligen till friska frivilliga försökspersoner och tolererades väl.

I händelse av överdosering ska lämplig understödande behandling ges med hänsyn till patientens kliniska status.

Eliminering av sotagliflozin med hemodialys har inte studerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmare, ATC-kod: A10BK06

Verkningsmekanism

Sotagliflozin är en hämmare av både natriumglukoskotransportör typ 1 (SGLT1) och SGLT2. Lokal hämning i tarmen av SGLT1, den huvudsakliga transportören för glukosabsorption där, fördröjer och minskar glukosabsorptionen i den proximala delen av tarmen, med utplanad postprandiell topp och fördröjd postprandiell hyperglykemi till följd. SGLT2 är den viktigaste transportören som ansvarar för återabsorption av glukos från glomerulusfiltratet tillbaka till blodcirkulationen. Genom att hämma SGLT2 minskar sotagliflozin den renala återabsorptionen av filtrerat glukos och sänker den renala tröskeln för glukos, och ökar därigenom utsöndringen av glukos via urinen.

Farmakodynamisk effekt

Glukosutsöndring i urin

I en 12-veckors dosintervallstudie, som överensstämde med SGLT2-hämning, ökade 24-timmars placebokorrigerad förändring från utgångsvärdet av glukosutsöndringen i urinen (UGE) med 57,7 gram ($p < 0,001$) och 70,5 gram ($p < 0,001$) hos patienter med typ 1-diabetes som fick 200 mg respektive 400 mg sotagliflozin, vilket är förenligt med SGLT2-hämning.

Postprandiell glukosminskning

I en 12-veckors dosintervallstudie, som överensstämde med SGLT1-hämning, reducerades placebokorrigerad förändring från utgångsvärdet för 2-timmars postprandiellt glukos (PPG), uppmätt efter en varierad standardmåltid, med 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) och 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) hos patienter som fick 200 mg respektive 400 mg sotagliflozin, vilket är förenligt med SGLT1-hämning.

Klinisk effekt och säkerhet

Sotagliflozins effekt och säkerhet hos patienter med typ 1-diabetes, som inte var adekvat kontrollerade på pågående insulinbehandling, utvärderades i tre dubbelblinda, placebokontrollerade studier. I Tandem1 (studie 1) och i Tandem2 (studie 2) gavs sotagliflozin som tillägg för att optimera insulin och i Tandem3 (studie 3) gavs sotagliflozin som tillägg till insulinbehandling hos patienter som inte uppnått uppsatta HbA1c-mål.

Studie 1 och studie 2

Med en bakgrundsbehandling av optimerat insulin, utvärderades sotagliflozins effekt och säkerhet för 200 mg eller 400 mg en gång dagligen jämfört med insulin i monoterapi, i två dubbelblinda, placebokontrollerade studier (studie 1 och 2). De utfördes på 1575 typ 1-diabetespatienter som använde insulinpump eller behandlades med upprepade injektioner dagligen. Dessa studier pågick under 52 veckor, med primärt och huvudsakligt sekundärt effektmått efter 24 veckor.

Från 6 veckor före randomisering justerades insulindosen (optimerades) för att uppnå följande glykemiska blodglukosmålvärden (SMBG), tagna på egen hand, för fasta/preprandiellt på 4,4–7,2 mmol/l och 2-timmar/maximal postprandial SMBG-glukos <10 mmol/l.

Patienterna bibehölls på en optimal insulinnivå och randomiseras till sotagliflozin 200 mg, sotagliflozin 400 mg eller till insulin i monoterapi. För den första måltiden dag 1 instruerades patienter att sänka sin kolhydratberäknade (eller vanliga) måltids-bolusinsulindos med 30%. Insulinoptimeringen fortsatte under hela studien.

I studie 1 deltog totalt 793 patienter. Genomsnittsåldern på patienterna var 46 år, 8,1% var 65 år eller äldre. Den genomsnittliga sjukdomstiden för diabetes var 24,4 år, 60% av patienterna använde insulinpump och 40% tog istället flera insulininjektioner dagligen. I studien var 48% män och 92% vita och 84% av de randomiserade patienterna fullföljde studien. Medel-eGFR var 87 ml/min/1,73 m² och 5,7% av patienterna hade eGFR mellan 45 och 60 ml/min/1,73 m². Medel-BMI var 30 kg/m² och 23% av patienterna hade systoliskt blodtryck $\geq$ 130 mmHg. Vid screening var HbA1c 8,21%, 8,26% och 8,20% för insulin, insulin+sotagliflozin 200 mg och insulin+sotagliflozin 400 mg.

I studie 2 deltog totalt 782 patienter. Genomsnittsåldern på patienterna var 41 år, 4,2% var 65 år eller äldre. Den genomsnittliga sjukdomstiden för diabetes var 18 år, 26% av patienterna använde insulinpump och 74% tog istället flera insulininjektioner dagligen. I studien var 52% män och 96,2% vita och 87% av de randomiserade patienterna fullföljde studien. Medel-eGFR var 92 ml/min/1,73 m² och 3,3% hade eGFR mellan 45 och 60 ml/min/1,73 m². Medel-BMI var 28 kg/m² och 32% av patienterna hade systoliskt blodtryck $\geq$ 130 mmHg. Vid screening var HbA1c 8,42%, 8,35% och 8,38% för insulin, insulin+sotagliflozin 200 mg och insulin+sotagliflozin 400 mg.

Vid vecka 24 gav behandling med 200 mg eller 400 mg sotagliflozin statistiskt signifikanta sänkningar i HbA1c (p-värde <0,001) jämfört med insulin i monoterapi. Behandling med sotagliflozin ledde också till viktnedgång och sänkt fasteplasmaglukos jämfört med insulin i monoterapi (se tabell 4).

Huvudsakliga resultat för insulindosering, frågeformulär om tillfredsställande diabetesbehandling och undersökningskala för diabetespåfrestning presenteras i tabell 4.

Table 4: Resultat vid 24-veckors klinisk studie med sotagliflozin hos patienter med typ 1-diabetes mellitus otillräckligt kontrollerade med insulin (studie 1 – studie 2)

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Utgångsmedel- värde (efter 6 veckors insulin- optimering)	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Vid vecka 24, medelvärde	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Förändring från utgångsvärdet, LS-medelvärde	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Skillnad mot insulin som monoterapi, LS- medelvärde [95%KI]	Ej tillämpbart	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	Ej tillämpbart	-0,37 * [-0,48, -0,25]	-0,35 * [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0% vid vecka 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Kroppsvikt (kg)						
Utgångs- medelvärde	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Förändring från utgångsvärde, LS-medelvärde	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Skillnad mot insulin i monoterapi, LS- medelvärde [95%KI]	Ej tillämpbart	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	Ej tillämpbart	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Bolusdos insulin (enheter/dag)						
Utgångs- medelvärde	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% Förändring från utgångsvärdet, LS- medelvärde	-3,89	-1,80	-8,78	5,90	-7,04	-10,47
% Skillnad mot insulin i monoterapi, justerat medelvärde [95%KI]	Ej tillämpbart	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67 * [-19,79, -5,55]	Ej tillämpbart	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
Frågeformulär om tillfredsställelse diabetesbehandling						
Utgångsmedel- värde	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Skillnad mot placebo, LS- medelvärde [95%KI]	Ej tillämpbart	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	Ej tillämpbart	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Undersökningsskala för diabetespåfrestning						
Utgångs- medelvärde	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
Skillnad mot placebo, LS-medelvärde [95% KI]	Ej tillämbart	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	Ej tillämbart	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Basinsulindos (enheter/dag)						
Utgångs-medelvärde	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% Förändring från utgångsvärdet LS-medelvärde	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% Skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde [95% KI]	Ej tillämbart	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	Ej tillämbart	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: samtliga randomiserade och behandlade patienter LS-medelvärde, efter-utgångsvärde. skillnad i LS-medelvärde, 95% KI-värden och p-värden för varje enskild studie erhöles med hänsyn taget till saknade data *p <0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

Ingen skillnad kunde ses i sänkning av HbA1c mellan undergrupperna inkluderat ålder, kön, etnicitet, geografiskt område, utgångsvärde för BMI, ålder vid diagnos, utgångsvärde för HbA1c, eGFR, sjukdomsduration och metod för insulintillförsel.

För studie 1 och 2 i kombination var andelen som fullföljde 24 veckor 89,5% för patienter med insulin i monoterapi och 91,4% respektive 90,7% för patienter som fick 200 mg respektive 400 mg sotagliflozin. Andelen som fullföljde 52 veckor var 84,2%, 86,6%, respektive 85,3%.

Effekt under en 52-veckosperiod

Vid slutet av 24 veckor var sänkningen i HbA1c -0,36% och -0,38% och vid 52 veckor -0,23% och -0,32% med sotagliflozin 200 mg respektive 400 mg. Andelen patienter med A1C <7,0% var vid 24 veckor 19,0% för placebo, 35,1% för sotagliflozin 200 mg, 40,4% för sotagliflozin 400 mg och vid 52 veckor 18,3%, 28,6% och 31,6% för placebo, sotagliflozin 200 mg respektive 400 mg.

Vid slutet av 52 veckor var viktneđgång, daglig genomsnittlig insulinbolusdos och fasteplasmaglukos bibehållna jämfört med insulin i monoterapi.

Subgruppsstudie för CGM: 2-timmars postprandiellt glukos och tidsintervall

Från studie 1 och studie 2 deltog 278 försökspersoner i en blindad subgruppsanalys om kontinuerlig glukosövervakning (CGM) (se tabell 5).

Tabell 5: Resultat från CGM subgruppsstudie vid vecka 24 (sammanslagen data, studie 1 och studie 2)

Egenskaper	Insulin	Insulin + sotagliflozin 200 mg	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	93	89	96
Tid i procent i intervallet 3,9–10,0 mmol/L			
Utgångsvärde (efter 6 veckors insulinoptimering), LS-medelvärde	52,30	52,19	50,66
Förändring från utgångsvärdet, LS-medelvärde	-1,26	4,09	10,45
Skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde % (p-värde)	Ej tillämbart	5,35 (0,026)*	11,71 (<0,001) †
2-timmars postprandiellt glukos efter en varierad standardmåltid mmol/l			
Utgångsvärde (efter 6 veckors insulinoptimering), LS-medelvärde	12,76	11,75	11,64
Förändring från utgångsvärdet, LS-medelvärde	-0,44	-2,37	2,71
Skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde (p-värde)	Ej tillämbart	-1,93 (0,004)	2,27 (<0,001)
* 5,35% mer tid i intervallet, motsvarar 1,3 timmar † 11,71% mer tid i intervallet, motsvarar 2,8 timmar			

Studie 3

I Tandem 3 (studie 3) utfördes en 24-veckors lång studie med aktuell insulinbehandling som bas hos patienter med typ 1-diabetes med HbA1c på $\geq 7,0\%$ till $\leq 11,0\%$ för att utvärdera effekt och säkerhet med sotagliflozin 400 mg en gång dagligen jämfört med insulin i monoterapi.

För den första måltiden på dag 1 instruerades patienter att sänka sin kolhydratberäknade (eller vanliga) måltids-bolusinsulindos med 30%.

Genomsnittsåldern på patienterna var 43 år, 7,2% var 65 år eller äldre. Den genomsnittliga sjukdomstiden för diabetes var 20 år, 39% av patienterna använde insulinpump och 61 % använde annan behandling. I studien var 50% män och 88 % vita och 87% av de randomiserade patienterna fullföljde studien.

Medel-eGFR var 92 ml/min/1,73 m² och 5 % hade eGFR mellan 45 och 60 ml/min/1,73 m². Medel-BMI var 28 kg/m² och 29% hade systoliskt blodtryck ≥ 130 mmHg.

Vid vecka 24 resulterade behandling med 400 mg sotagliflozin före dagens första måltid i statistiskt signifikant fler patienter som uppnådde det primära effektmåttet nettonytta (andel av patienter med HbA1c $<7,0\%$ vid vecka 24 och inga fall med allvarlig hypoglykemi samt inga tillstånd med DKA från randomisering till vecka 24) jämfört med insulin i monoterapi (28,6% jämfört med 15,2%) (p-värde $<0,001$) och gav statistiskt signifikant genomsnittsminskning i HbA1c (p-värde $<0,001$).

Behandling med sotagliflozin resulterade också i viktninskning och sänkt bolusinsulindos jämfört med insulin i monoterapi (se tabell 6). Behandling med sotagliflozin resulterade även i viktninskning och sänkt systoliskt blodtryck (hos patienter med utgångsvärde på systoliskt blodtryck ≥ 130 mm Hg) jämfört med insulin i monoterapi (se tabell 6). Huvudsakliga resultat beträffande insulindos presenteras i tabell 6.

Tabell 6: Effektergebnat från en 24-veckors placebokontrollerad studie med sotagliflozin som tillägg till insulinbehandling hos patienter utan adekvat HbA1c (studie 3):

Egenskaper	Insulin	Insulin + sotagliflozin 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Utgångsvärde, LS-medelvärde	8,21	8,26
Förändring från utgångsvärdet	-0,33	-0,79
Skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde [95% KI]	Ej tillämbart	- 0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% vid vecka 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde	81,55	82,40
Förändring från baslinjen, LS-medelvärde	0,77	-2,21
Skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde [95% KI]	Ej tillämbart	- 2,98† [-3,31, -2,66]
Bolusinsulin		
Utgångsvärde, i antal enheter	28,72	27,34
% förändring från utgångsvärdet, LS-medelvärde	6,62	-5,71
% skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde	Ej tillämbart	-12,32†
Basinsulin		
Utgångsvärde, i antal enheter/dag	29,63	29,54
% förändring från utgångsvärdet, LS-medelvärde	6,76	-3,11
% skillnad mot insulin i monoterapi, LS-medelvärde	Ej tillämbart	-9,88†
Systoliskt blodtryck hos de med utgångsvärde för systoliskt blodtryck ≥ 130 mm Hg*		
N	203	203
Utgångsvärde i mm Hg	139,9	140,5
Förändring från utgångsvärdet, LS-medelvärde	-5,7	-9,2
Skillnad mot insulin i monoterapi, justerat medelvärde [95% KI]	Ej tillämbart	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
*Systoliskt blodtryck justerades vecka 16		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hypoglykemi

Incidensen allvarlig hypoglykemi och frekvens dokumenterad hypoglykemi (generell och nattlig) var lägre med sotagliflozin jämfört med insulin i monoterapi i 52-veckorsstudierna, se tabell 7).

Tabell 7 Incidens av allvarlig hypoglykemi och frekvens dokumenterad (generell och nattlig) hypoglykemi från sammanslagning av två 52-veckors placebokontrollerade kliniska studier

	Insulin (N=526)	Insulin + sotagliflozin 200 mg (N=524)	Insulin + sotagliflozin 400 mg (N=525)
Incidens av allvarlig hypoglykemi (%)*	7,4	5,7	4,4

Riskreduktion i allvarlig hypoglykemi jämfört med insulin i monoterapi (%)	-	24 ^a	41 ^b
Frekvens dokumenterad hypoglykemi† (händelser per patientår) vid tröskel på ≤3,1 eller ≤3,9 mmol/l	≤3,1 mmol/l: 19,0 ≤3,9 mmol/l: 95,6	≤3,1 mmol/l: 14,9 ≤3,9 mmol/l: 81,3	≤3,1 mmol/l: 15,0 ≤3,9 mmol/l: 83,7
Riskreduktion i dokumenterad hypoglykemi jämfört med insulin i monoterapi vid tröskelvärde ≤3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Frekvens nattlig‡ dokumenterad hypoglykemi† (händelser per patientår) vid tröskel på ≤3,1 eller ≤3,9 mmol/l	≤3,1 mmol/l: 2,7 ≤3,9 mmol/l: 12,2	≤3,1 mmol/l: 2,3 ≤3,9 mmol/l: 11,0	≤3,1 mmol/l: 2,3 ≤3,9 mmol/l: 11,1
* Definierad som en händelse förenlig med hypoglykemi där patienten krävde hjälp från annan person för att tillfriskna, förlorade medvetandet eller upplevde kramp (oavsett om det fanns biokemisk dokumentation på låg glukosnivå). Alla händelser med svår hypoglykemi hade positiv utgång. † Definierad som dokumenterat självkontrollerat blodglukos eller laboratorieblodglukosvärde under eller lika med tröskeln på 3,1 eller 3,9 mmol/l. ‡ Definierad som en händelse inträffad mellan 00:00 och 05:59 timmar. ^a p=0,28 ^b p=0,04 ^c p<0,01			

I studie 3 var incidensen svår hypoglykemi vid vecka 24 2,4% för placebo respektive 3,0% för sotagliflozin 400 mg. Minskningen i frekvens av hypoglykemiska händelser var vid vecka 24 (blodglukos 3,1 mmol/l) 22% (p<0,001) för sotagliflozin 400 mg jämfört med insulin i monoterapi.

Patienter med nedsatt njurfunktion

I de tre fas 3, randomiserade, kliniska studierna på patienter med typ 1-diabetes, exkluderades patienter med eGFR < 45 ml/min/1,73 m². 79 patienter som fick sotagliflozin hade ett eGFR < 60 ml/min/1,73 m² och 841 patienter hade ett eGFR ≥ 60 till ≤ 90 ml/min/1,73 m². HbA1c-sänkningen som sågs hos patienter med eGFR ≥60 till <90 ml/min/1,73 m² var jämförbar med den HbA1c-sänkning som sågs hos patienter med eGFR ≥90 mL/min/1,73 m². Hos patienter med eGFR <60 ml/min/1,73 m² observerades en numerisk sänkning av HbA1c. Ingen generell skillnad i säkerhet sågs vid behandling med sotagliflozin jämfört med insulin i monoterapi hos försökspersoner med eGFR mellan 45 och 60 ml/min/1,73 m².

Fasteplasmaglukos

I en fördefinierad sammanslagen analys av studie 1 och studie 2, resulterade behandling med sotagliflozin som tillägg till insulin, i förändringar av LS-medelvärde från utgångsvärde i fasteplasmaglukos på -0,56 mmol/l för sotagliflozin 200 mg och -0,87 mmol/l för sotagliflozin 400 mg jämfört med insulin i monoterapi (0,32 mmol/l) vid vecka 24.

I studie 3 visades en signifikant sänkning i fasteplasmaglukos med sotagliflozin 400 mg på 0,79 mmol/l (p<0,001) vid vecka 24 jämfört med insulin i monoterapi.

Blodtryck

I en fördefinierad sammanslagen analys av studie 1 och studie 2, resulterade behandling med sotagliflozin som tillägg till insulin, i en sänkning av systoliskt blodtryck (-0,6 mmHg för placebo, -2,6 mmHg för sotagliflozin 200 mg och -4,1 mmHg for sotagliflozin 400 mg) vid vecka 12. Sammanslagen analys av förändring i systoliskt blodtryck hos patienter med utgångsvärde på systoliskt blodtryck ≥130 mm Hg visade större sänkning i systoliskt blodtryck vid vecka 12 (-5,4 mmHg för placebo, -9,0 mmHg för sotagliflozin 200 mg och -10,7 mmHg for sotagliflozin 400 mg).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zynquista för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för typ 1-diabetes mellitus (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Sotagliflozins farmakokinetik har studerats hos friska frivilliga försökspersoner samt hos patienter med diabetes. Ingen klinisk relevant skillnad noterades mellan de två populationerna.

Absorption

Efter en engångsdos på 400 mg till 2000 mg varierade medianvärdet för T_{max} från 1,25 till 3 timmar. Efter administrering av flera doser (400 mg och 800 mg) varierade medianvärdet för T_{max} från 2,5 till 4 timmar.

Efter en engångsdos med [^{14}C]-sotagliflozin var andelen absorberat läkemedel uppskattad till minst 71%, baserat på påvisad procentsats radioaktiv dos i urin och för sotagliflozins metaboliter, i feces. När sotagliflozin-tabletter administrerades tillsammans med en kaloririk frukost var plasmaexponering för sotagliflozin ungefär 2,5-faldigt högre för C_{max} och 1,5-faldigt högre för AUC_{0-inf} jämfört med fastetillstånd.

Distribution

Både sotagliflozin och dess huvudmetabolit 3-O-glukuronid (M19) binder med hög affinitet till humana plasmaproteiner *in vitro* (fraktion obundet är ca 2%) vilket är oberoende av sotagliflozins och M19s koncentration. I kliniska studier bekräftades den höga proteinbindningen och den var inte påverkad av sänkt njur- eller leverfunktion.

Efter administrering av oral engångsdos på 400 mg [^{14}C]-sotagliflozin, var den skenbara distributionsvolymen för sotagliflozin mycket hög med ett medelvärde på 9392 l.

Metabolism

Efter administrering av en engångsdos 400 mg [^{14}C]-sotagliflozin till friska frivilliga försökspersoner visades att sotagliflozin i hög grad huvudsakligen metaboliserades till M19 som stod för 94% av radioaktiviteten i plasma.

Den huvudsakliga metaboliseringsvägen för sotagliflozin hos människa är genom glukuronidering med uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferas primärt av UGT1A9 och i mycket mindre utsträckning av UGT1A1 och UGT2B7 liksom oxidering genom CYP3A4.

När sotagliflozin inkuberades med UGT1A9 observerades att M19 var det primära konjugatet. Ingen acylglukuronid från sotagliflozin kunde ses.

I *in vitro*-studier varken hämmar sotagliflozin CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4 eller inducerar CYP 1A2, 2B6 eller 3A4.

Sotagliflozin och M19 har ingen signifikant förmåga att hämma OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 och OATP1B3.

M19 är inducerare och hämmare av CYP3A4 samt hämmare av CYP2D6.

In vitro visades sotagliflozin ha en hämmande effekt på P-gp och bröstcancerresistenta proteiner (BCRP). M19 uppviade hämmande effekt på OATP1B1/B3 och MRP2 *in-vitro*.

Eliminering/utsöndring

Efter administrering av en engångsdos 400 mg [^{14}C]-sotagliflozin utsöndrades 57% och 37% av radioaktiviteten i urin respektive feces. Resultat visar att den huvudsakliga elimineringsvägen för läkemedelsrelaterad substans är via njurarna.

Den dominerade metaboliten i urin var M19 med ett genomsnitt på 33% av den administrerade radioaktiva dosen. Oförändrad [^{14}C]-sotagliflozin var den primära radioaktiva toppkoncentrationen

detekterad i prov från feces med ett genomsnitt på 23% av total administrerad radioaktiv dos. Hos friska frivilliga försökspersoner varierade sotagliflozins totala skenbara genomsnitts-clearance (CL/F) från 261 till 374 l/h. Beräknad CL/F från populationsfarmakokinetik var 239 l/h, främst utvärderat på patienter med typ 1-diabetes mellitus. Den genomsnittliga terminala halveringstiden $T_{1/2}$ varierade från 21 till 35 timmar för sotagliflozin och från 19 till 26 timmar för M19.

Linjäritet/icke-linjäritet

Sotagliflozins farmakokinetik har visats vara dosproportionell i det terapeutiska intervallet från 200 mg till 400 mg en gång dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Exponering för sotagliflozin utvärderades i en särskild studie på försökspersoner med lätt (kreatininclearance [CL_{cr}]: 60 till mindre än 90 ml/min) och måttligt (CL_{cr} : 30 till mindre än 60 ml/min) nedsatt njurfunktion samt vid normal njurfunktion. Exponering för sotagliflozin hos försökspersoner med nedsatt njurfunktion var efter en engångsdos på 400 mg ungefär 1,7-faldigt högre hos försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion och upp till 2,7-faldigt högre hos försökspersoner med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. Sotagliflozins skenbara clearance minskade med minskad njurfunktion. En farmakokinetisk populationsmodell, som samordnade data från patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner, utvärderades hos försökspersoner med CKD-stadium II ($eGFR \geq 60$ och < 90 ml/min/1,73 m²) och CKD-stadium IIIa ($eGFR \geq 45$ och < 60 ml/min/1,73 m²). Exponering för sotagliflozin var 1,5-faldigt högre jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion. För försökspersoner med CKD-stadium IIIb ($eGFR \geq 30$ och < 45 ml/min/1,73 m²) och CKD-stadium IV ($eGFR \geq 15$ och < 30 ml/min/1,73 m²) var exponering för sotagliflozin 1,95- och 2,25-faldigt högre jämfört med försökspersoner med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I en studie på försökspersoner med nedsatt leverfunktion, ökade inte sotagliflozins AUC vid lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh A), men var ~3-faldigt förhöjd vid måttlig nedsättning (Child Pugh B) och ~6-faldigt förhöjd hos personer med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh C). Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för sotagliflozin.

Kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys visades att exponeringen för sotagliflozin minskar med ökad kroppsvikt. Patienter med låg kroppsvikt kan därför eventuellt exponeras i större utsträckning och patienter med hög kroppsvikt kan exponeras mindre. Skillnaden i exponering var dock inte kliniskt relevant och därför krävs ingen dosjustering baserat på kroppsvikt.

Kön och etnicitet

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade kön och etnicitet ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för sotagliflozin.

Pediatrisk population

Data saknas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en statistiskt signifikant ökning i sköldkörtelcancer hos hanrattor vid en dos på 75 mg/kg/dag, vilket är ungefär 14 gånger högsta rekommenderade dosen till människa, då högsta dosen utvärderades. I en studie med upprepade doser, utvärderades möjlig

mekanism för ökningen av sköldkörtelcancer som observerades i karcinogenicitetsstudien på råtta. Slutsatsen var att ökningen förknippades med sotagliflozin-relaterad ökning av tyreostimulerande hormon (TSH). I råtta ansågs TSH vara primärt karcinogent och sotagliflozin sekundärt karcinogent. Förändringarna ansågs inte relevanta för människa eftersom TSH inte är karcinogent för människa.

Sotagliflozin var inte mutagent eller klastogent.

I en fertilitetsstudie på råtta hade sotagliflozin ingen effekt på reproduktion, fertilitet och embryo-/fosterutveckling.

I en juvenil toxicitetsstudie på råtta, observerades njurförändringar när sotagliflozin administrerades under en period i den renala utvecklingen som motsvarar den senare delen av andra trimestern samt tredje trimestern i graviditet hos människa. Exponeringen var ungefär 5 gånger (hanar) och 11 gånger (honor) den kliniska exponeringen, vid den högsta rekommenderade dosen till människa, och ledde till reversibel dilatation av njurtubuli.

I studier på embryonal utveckling hos råtta och kanin, administrerades sotagliflozin oralt i doser upp till 350 mg/kg till råtta och 200 mg/kg till kaniner. I studien på råtta observerades fosterdöd, effekter på fostertillväxt samt hjärtkärl- och skelettmisbildningar vid 158-gångar större exponering än den hos människa vid 400 mg/dag. Biverkningarna på embryonal fosterutveckling vid 350 mg/kg/dag hade samband med toxicitet hos modern (sänkt kroppsvikt/minskad viktuppgång och minskat födointag dag 6 till 8 av dräktigheten). Exponering vid ingen observerad effektnivå på råtta var 40-gångar exponering vid den högsta rekommenderade dosen till människa. Ingen utvecklingstoxicitet sågs vid doser på upp till 200 mg/kg/dag hos kanin, vilket var en upp till 9-gångar större exponering än den för människa vid den högsta rekommenderade dosen.

I en pre-/postnatal utvecklingsstudie, observerades inga sotagliflozinrelaterade biverkningar på dräktiga och lakterande honrättor eller på avkommans utveckling.

I en studie som utvärderade möjlig effekt av sotagliflozin på utvecklingen av unga rättor, observerades ingen sotagliflozinrelaterad toxicitet efter administrering av orala doser på upp till ungefär 18- och 31-gångar högsta rekommenderade dosen till människa (400 mg/dag) för honor respektive hanar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Talk

Filmdragering

Poly(vinylalkohol)
Makrogol
Titandioxid
Talk
Indigokarmin-aluminiumlack (E132).

Märkbläck

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/aluminium ogenomskinlig blister.

Förpackningsstorlekar på 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmdragerade tabletter och en multipelförpackning med 200 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 100 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter:

EU/1/19/1363/001 10 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/002 20 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/003 30 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/004 60 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/005 90 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/006 100 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/007 180 filmdragerade tabletter

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmdragerade tabletter (multipelförpackning)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 April 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDELET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Zynquista (sotagliflozin) lanseras, som ett tillägg till insulinbehandling för förbättrad glykemisk kontroll hos de vuxna med typ I-diabetes med ett kroppsmasseindex (BMI) ≥ 27 kg/m², och som trots optimal insulinbehandling inte når uppsatta glykemiska målvärden, i respektive medlemsland, ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med behörig nationell myndighet om innehållet och formatet av utbildningsmaterial för sotagliflozin, inklusive kommunikationsmedier, distributionskanaler och alla andra aspekter. Utbildningsmaterialet syftar till att ge vägledning för

hantering av risken för diabetesketoacidosis hos patienter med typ I-diabetes.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att, i varje medlemsland där sotagliflozin marknadsförs, har all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller expediera sotagliflozin, liksom alla patienter eller deras vårdgivare, som förväntas använda produkten tillgång till:

- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal, inklusive en checklista för förskrivare
- Guide för patient/vårdgivare
- Patientkort

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal, inklusive checklista för förskrivare ska innehålla följande viktiga information:

- Sotagliflozin är inte ett substitut för insulin (och ändrar inte insulinkänsligheten).
- Risken för DKA ökar vid sotagliflozinbehandling
- Om patienter behandlas med sotagliflozin, kommer glukosnivåerna inte återspegla insulinbehovet på ett adekvat sätt, och DKA kan uppträda hos patienter som behandlas med sotagliflozin även om blodsockernivån är under 14 mmol/l (250 mg/dl). Således måste glukosövervakning kompletteras med ketonövervakning.
- Patienter med euglykemisk DKA kan behöva glukos som komplement till standardbehandling av DKA. Sotagliflozinbehandling ska avbrytas om DKA inträffar.
- Vägledning till förskrivaren för bedömning om huruvida patienten är lämplig för sotagliflozinbehandling, t.ex. patienturvalskriterier inklusive patientens följsamhet till insulinbehandling och insuligränsvärden, patientens beta-hydroxybutyrat (BHB) <0,6 mmol/l eller urinketoner <1+, BMI > 27 kg/m², frånvaro av riskfaktorer för DKA.
- Vägledning till förskrivaren för bedömning om huruvida patienten är beredd och engagerad att utföra ketontest före och under behandlingen.
- Sammanfattning av rekommendationerna för patienter, särskilt med avseende på mätning av ketoner i blodet samt hantering vid sjukdom.
- För pumpanvändare: Begränsa förskrivning av sotagliflozin till patienter som har erfarenhet av insulinpump och vilka kan finna lösning när avbrott av insulinleverans via pump uppstår vid pumpfel.
- Att vid tidpunkten för bestämning av patientens utgångsvärde för ketonnivå, 1-2 veckor före behandlingsstart, rådgiv patienten och utvärdera dennes följsamhet till ketonövervakning samt säkerställa att patienten:
 - Har fått utbildning/träning i hur ketoner mäts samt hur testresultat tolkas och ska reageras på.
 - Är villig/har möjlighet att genomföra ketonmätning i enlighet med förskrivning.
 - Är tillräckligt informerad gällande hantering vid sjukdom.
- Säkerställ att patienten står på optimal insulinbehandling innan behandling med sotagliflozin påbörjas.
- Behandlingen med sotagliflozin ska tillfälligt stoppas före kirurgiska ingrepp eller vid sjukhusvistelse vid akut allvarlig sjukdom.
- Om tillägg av sotagliflozin leder till markant minskning av insulinbehovet ska utsättning av sotagliflozin övervägas för att undvika hög risk för DKA.

Guide för patient/vårdgivare ska innehålla följande viktiga information:

- Sotagliflozin ersätter inte insulin.
- DKA kan utvecklas hos patienter som behandlas med sotagliflozin även om blodsockernivån är under 14 mmol/l (250 mg/dl), dvs en förklaring till konceptet med euglykemisk DKA.
- Tecken och symtom på DKA – om inte hanterat på ett adekvat sätt, kan DKA vara allvarligt och även dödligt.
- Hur man mäter ketoner, hur man tolkar resultaten och vad man ska göra vid hyperketonemi/DKA (kontakta hälso-sjukvårdspersonal omedelbart om BHB > 0,6 mmol/l med symtom eller om BHB > 1,5 mmol/l med eller utan symtom).

- Insulindosreduktion under behandlingen ska endast utföras när det behövs för att förebygga hypoglykemi och ska göras med försiktighet för att undvika ketos och DKA.
- Påbörja inte en kalori- eller kolhydratssnål diet vid behandling med sotagliflozin.

Patientkortet ska innehålla följande viktiga information:

- Patientkortet ska uppvisas vid konsultation med samtlig hälso-sjukvårdspersonal.
- DKA kan utvecklas hos patienter som behandlas med sotagliflozin även om blodsockernivån är under 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Tecken och symtom på DKA.
- Patienter med euglykemisk DKA ska få glukos, insulin samt vätska vid DKA, sotagliflozinbehandling ska avbrytas.
- Behandling med sotagliflozin ska tillfälligt avbrytas före kirurgiska ingrepp eller sjukhusvistelse vid akut allvarlig sjukdom.
- Kontaktuppgifter till den läkare som förskrivit sotagliflozin samt patientens namn.

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Icke-interventionell PASS: För att uppskatta förekomsten av DKA hos patienter med T1DM behandlade med sotagliflozin för att bedöma effektiviteten av de riskminimeringsåtgärder som genomförts i Europa, ska innehavaren av godkännandet för försäljning uppvisa och lämna in resultaten från en observations kohortstudie med hjälp av befintliga datakällor i de europeiska länder där sotagliflozin kommer att lanseras för T1DM.	31/12/2024

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG med blue box****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter
sotagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg sotagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

10 filmdragerade tabletter

20 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

60 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Zynquista

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG multipelförpackning (med Blue Box)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter
sotagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg sotagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Multipelförpackning: 200 (2 förpackningar med 100) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1363/008 200 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 100)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zynquista

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG utan Blue Box****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter
sotagliflozin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 200 mg sotagliflozin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

100 filmdragerade tabletter
Del av en multipelförpackning, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 förpackningar med 100 filmdragerade tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zynquista

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Zynquista 200 mg tabletter
sotagliflozin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guidehouse Germany GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Patientkort

Detta kort innehåller viktig säkerhetsinformation om diabetesketoacidosis (DKA)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. [Justeras nationellt (infoga telefonnummer)].

Information till patienten:

Ha alltid med dig detta kort och visa det för vårdpersonal vid sjukvårdsbesök så de får veta att du behandlas med ZYNQUISTA.

Läs Patient-/Vårdgivarguiden för mer information som diskuterats med din läkare om behandlingen med Zynquista och risken för diabetesketoacidosis. Läs bipacksedeln för fullständig information samt bruksanvisning.

Information till vårdpersonal:

Denna patient behandlas med ZYNQUISTA för diabetes mellitus typ 1. Behandlingen är avsedd som ett tillägg till insulinbehandling för att förbättra glykemisk kontroll hos vuxna med diabetes mellitus typ 1 som har ett BMI ≥ 27 kg/m² och som inte uppnått tillräcklig glykemisk kontroll trots optimal insulinbehandling.

- ZYNQUISTA ökar risken för diabetesketoacidosis. Diabetesketoacidosis kan uppkomma hos patienter som behandlas med Zynquista även om glukosnivåerna i blodet är under 14 mmol/l (250 mg/dl). Denna avvikande bild av diabetesketoacidosis kan försena diagnos och behandling.
- Glukosnivå är inte en tillförlitlig markör för diabetesketoacidosis för patienter som tar ZYNQUISTA utan ska kompletteras med ketonmätning.
- Tecken och symtom på diabetesketoacidosis innefattar:
 - illamående, kräkningar eller smärta i magen
 - aptitlöshet
 - överdriven törst
 - ovanlig känsla av trötthet eller sömnhet
 - andningssvårigheter
 - förvirring
- Avbryt omedelbart behandlingen med Zynquista om patientens BHB är $> 0,6$ mmol/l (1+ för urinketon) tillsammans med symtom, eller om BHB $> 1,5$ mmol/l (2+ för urinketon) med eller utan symtom.
- Patienter med euglykemisk diabetesketoacidosis ska ges glukos, insulin och vätska för hantering av diabetesketoacidosis, behandling med sotagliflozin ska avbrytas.
- Behandling med ZYNQUISTA ska tillfälligt avbrytas före kirurgi eller sjukhusinläggning för akuta allvarliga tillstånd.

Patientens namn: -----

Datum för första förskrivningen av ZYNQUISTA®: -----

Namn på vårdnhet: -----

Namn på behandlande läkare: -----

Telefonnummer till behandlande läkare: -----

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter sotagliflozin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zynquista är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zynquista
3. Hur du tar Zynquista
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zynquista ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zynquista är och vad det används för

Zynquista innehåller den aktiva substansen sotagliflozin, ett läkemedel som sänker blodglukos- (blodsocker-)nivåerna. Sotagliflozin verkar genom att både sakta ner och minska upptaget av glukos från maten och genom att öka mängden glukos som passerar ut i urinen. Tillsammans hjälper dessa två mekanismer till att sänka den förhöjda glukosnivån i blodet hos patienter med diabetes.

Zynquista används som ett tillägg till insulinbehandling hos vuxna med typ 1-diabetes med ett kroppsmasseindex (BMI) över eller lika med 27. BMI är ett mått av din vikt i relation till din längd. Typ 1-diabetes är en sjukdom där kroppens immunförsvar slagit ut de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln så att kroppen tillverkar för lite eller inget insulin alls. Insulin är det hormon som kontrollerar blodsockernivån.

Det är viktigt att du fortsätter med din överenskomna kost- och träningsplan samt din insulinbehandling enligt vad du enats om med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zynquista

Ta inte Zynquista:

- om du är allergisk mot sotagliflozin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Diabetesketoacidosis (DKA) är ett potentiellt livshotande tillstånd som kan utvecklas vid diabetes på grund av ökade nivåer av ”ketonkroppar” i urinen eller i blodet, ses vid provtagning. Om du utvecklar symtom, kontakta omedelbart läkare eller uppsök närmaste sjukhus.

Risken att utveckla diabetesketoacidosis kan vara förhöjd vid långvarig fasta, överdriven alkoholkonsumtion, drogmissbruk, uttorkning, plötsligt sänkt insulin dos, eller vid ett ökat behov av insulin på grund av större operation eller allvarlig sjukdom eller infektion. Se även avsnitt 4. Förutom denna bipacksedel medföljer i förpackningen ett patientkort med viktig säkerhetsinformation, som du behöver innan och under behandling med Zynquista. Din läkare kommer vid ett besök gå igenom risken för diabetesketoacidosis, hur du känner igen riskfaktorer för diabetesketoacidosis, tecken och symtom, hur och när ketonnivåer ska mätas samt vilka åtgärder som behöver vidtas vid förhöjda ketonnivåer.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Zynquista samt under behandling:

- Om du har följande symtom som kan vara tecken på ett allvarligt tillstånd, diabetesketoacidosis (se även avsnitt 4):
 - illamående, kräkningar eller smärta i magen
 - överdriven törst
 - konstant känsla av trötthet
 - höga ketonnivåer i urinprov eller betahydroxybutyrat (BHB) i blodprov
 - andningssvårigheter/snabb, djup andning
 - andedräkt med fruktig lukt
 - koncentrationssvårigheter eller förvirring
 - snabb viktminskning
- om du har en akut sjukdom eller ska genomgå en operation
- om du inte har tillgång till utrustning för ketonmätning eller möjlighet att omedelbart nå sjukvården om ketonnivåerna är förhöjda i blod eller urin
- om du använder insulin i låg dos
- om du står på en kalorisnål kost, kolhydratrestriktion eller ketogen diet
- om du nyligen haft eller har återkommande diabetesketoacidosis (1 händelse under de senaste 3 månaderna eller mer än 1 händelse de senaste 6 månaderna).
- om du har njurproblem
- om du har leverproblem
- om du har infektion i njuren eller urinvägsinfektion. Din läkare kan be dig sluta ta Zynquista tills du har tillfrisknat
- om du tidigare haft kroniska eller återkommande svampinfektioner i könsorganen (kandidos)
- om du riskerar uttorkning (till exempel om du tar läkemedel som ökar urinproduktionen [urindrivande] eller sänker blodtrycket eller om du är äldre än 65 år). Rådfråga om sätt att undvika uttorkning.
- om du utvecklar en kombination av symtom med smärta, ömhet, rodnad, eller svullnad av könsorganen eller området mellan könsorganen och ändtarmen med feber eller med en allmän sjukdomskänsla. Dessa symtom kan vara tecken på en sällsynt men allvarlig eller livshotande infektion som kallas nekrotiserande fasciit i perineum eller Fourniers gangrän som skadar vävnaden under huden. Fourniers gangrän måste behandlas omedelbart.

Fotvård

För alla patienter med diabetes är det viktigt att regelbundet kontrollera sina fötter och följa alla råd om fotvård från läkare eller sjuksköterska.

Socker i urinen

På grund av hur Zynquista verkar kommer ditt urinprov visa positivt testresultat för socker när du tar detta läkemedel.

Barn och ungdomar

Zynquista rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder eftersom det inte har studerats på dessa patienter.

Andra läkemedel och Zynquista

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- digoxin eller digitoxin (läkemedel mot hjärtproblem). Dina digoxin- eller digitoxin-blodnivåer behöver kontrolleras om du tar de läkemedlen samtidigt som Zynquista.
- fenytoin eller fenobarbital (läkemedel för kontroll av epilepsianfall)
- ritonavir (läkemedel för behandling av hiv-infektion)
- rifampicin (antibiotikum för behandling av tuberkulos och vissa andra infektioner).

Eftersom sotagliflozin tas tillsammans med insulin kan hypoglykemi (lågt blodsocker) uppkomma under behandling. Din läkare kan komma att sänka din insulindos.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Tala med läkare om det bästa sättet att kontrollera dina blodsockernivåer under graviditet. Zynquista ska inte användas under de sista sex månaderna av graviditeten.

Tala med läkare innan du tar detta läkemedel om du vill amma eller om du ammar. Det är okänt om detta läkemedel passerar över i bröstmjolk. Du ska inte ta detta läkemedel om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte troligt att Zynquista påverkar förmågan att köra bil eller använda maskiner. Zynquista tas dock tillsammans med insulin som kan leda till för låga blodsockernivåer (hypoglykemi) med symtom som skakningar, svettningar och ändrad syn och det kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Kör inte bil och använd inte några verktyg eller maskiner om du känner dig yr vid diabetesbehandling.

3. Hur du tar Zynquista

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos Zynquista är en 200 mg-tablett en gång dagligen före dagens första måltid.

Din läkare bestämmer om dosen ska ökas till 400 mg en gång dagligen.

Din läkare ordinerar den dos som är rätt för dig. Ändra inte dosen om inte din läkare sagt att du ska göra det.

Ta detta läkemedel

- Zynquista ska tas via munnen en gång dagligen.
- Tabletten ska tas före dagens första måltid.
- Följ läkarens anvisning om insulindosering vid samtidig behandling med Zynquista.

Din läkare kan ordinera Zynquista tillsammans med insulinbehandling för att sänka dina blodsockernivåer. Ta dessa läkemedel enligt läkarens anvisningar för så bra behandling som möjligt av din sjukdom.

Om du har tagit för stor mängd av Zynquista

Om du tar för mycket Zynquista, kontakta genast läkare eller uppsök omedelbart närmsta sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Zynquista

Om du glömmar ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg det.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Zynquista

Sluta inte ta Zynquista utan att först tala med din läkare. Ditt blodsocker kan höjas om du slutar ta Zynquista.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta läkare eller närmaste sjukhus omedelbart om du får någon av följande biverkningar:

Diabetesketoacidosis (DKA), mindre vanlig (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
Följande är tecken och symtom på diabetesketoacidosis (se även avsnitt 2 "Varningar och försiktighet"):

- illamående, kräkningar eller smärta i magen
- överdriven törst
- konstant känsla av trötthet
- höga ketonnivåer i urinprov eller betahydroxybutyrat (BHB) i blodprov
- andningssvårigheter/snabb djup andning
- andedräkt med fruktig lukt
- koncentrationssvårigheter eller förvirring
- snabb viktnedgång

Vid behandling med Zynquista är risken för diabetesketoacidosis förhöjd och kan uppkomma vid låga, normala eller höga blodsockernivåer. Mät dina ketonnivåer regelbundet under de två första behandlingsveckorna med Zynquista. Om du får något av dessa symtom eller om du befinner dig i ett tillstånd som kan öka risken för diabetesketoacidosis, ska du kontrollera dina ketonvärden, antingen i blodet eller i urinen. Om du använder en insulinpump, mät dina ketonnivåer tre till fyra timmar efter byte av pumpmaterial.

Om du har möjlig diabetesketoacidosis eller förhöjda ketonnivåer, kontakta genast läkare eller uppsök omedelbart närmsta sjukhus. Läkaren kan besluta att tillfälligt avbryta behandlingen med Zynquista. Din läkare kan boka in ett särskilt besök där ni diskuterar hur du hanterar ökade ketonnivåer för att förhindra diabetesketoacidosis (se avsnitt 2).

Ha alltid med dig patientkortet som du fick av din läkare och som även medföljer läkemedelsförpackningen. Visa det för alla läkare, sjuksköterskor eller apotekspersonal du besöker i sjukvården. Du kan också hämta patientkortet genom att scanna QR-koden eller genom att besöka websidan nedan:

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- svampinfektion (kandidos) i slidan (tecken kan vara irritation, klåda, onormala flytningar eller obehaglig lukt)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- diarré
- förhöjda ketonnivåer i blodet
- svampinfektion (kandidos) i penis (tecken kan vara irritation, klåda, ovanliga flytningar eller obehaglig lukt)
- större urinnängd än vanligt eller behov av att kissa oftare
- urinvägsinfektion, med tecken som brännande känsla när du kissar, grumlig urin, smärta i bäckenet eller smärta i ryggens mittparti (om njurarna är infekterade)
- uttorkning (förlust av för mycket vatten från kroppen med symtom som muntorrhet, yrsel, eller svaghet, särskilt i samband med att du ställer dig upp, svimning)
- gasbildning
- blodprov kan visa på förhöjd nivå av dåligt kolesterol (kallas LDL – en sorts blodfett)

- blodprov kan visa på förhöjd nivå av röda blodkroppar (kallas hematokrit)
- blodprov kan visa på förhöjt värde förknippat med njurfunktion (såsom kreatinin).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zynquista ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulation.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är sotagliflozin.
Varje tablett innehåller 200 mg sotagliflozin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - tablettkärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat, talk.
 - filmdragering: poly(vinylalkohol), makrogol, titandioxid (E 171), talk, indigokarmin-aluminiumlack (E132).
 - Märkbläck: shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zynquista 200 mg filmdragerade tabletter (tabletter) är ovala, blåa, märkta med "2456" i svart bläck på ena sidan (tablettlängd: 14,2 mm, tablettbredd: 8,7 mm).

Zynquista tillhandahålls i PVC/PCTFE/aluminium ogenomskinlig blister.

Förpackningsstorlekar på 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmdragerade tabletter och en multipelförpackning med 200 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 100 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Tyskland

Tillverkare :

Sanofi Winthrop Industrie

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning