

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynquista 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Sotagliflozin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Ovale, blaue Filmtablette mit dem Aufdruck „2456“ in schwarzer Tinte auf einer Seite (Tablettenlänge: 14,2 mm, Tablettenbreite: 8,7 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zynquista wird zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ergänzend zu einer Insulintherapie bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mellitus und einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ angewendet, die trotz optimaler Insulintherapie keine adäquate Blutzuckereinstellung erreichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Zynquista sollte von einem in der Behandlung von Typ-1-Diabetes mellitus erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Sotagliflozin einmal täglich vor der ersten Mahlzeit des Tages. Wenn nach mindestens drei Monaten eine zusätzliche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle erforderlich ist, kann bei Patienten, die 200 mg Sotagliflozin vertragen, die Dosis auf 400 mg einmal täglich erhöht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Sotagliflozin 200 mg sowie vor einer Dosiserhöhung auf Sotagliflozin 400 mg:

- Es ist eine Bewertung der Risikofaktoren für eine diabetische Ketoazidose (DKA) durchzuführen und zu untersuchen, ob die Ketonspiegel im normalen Bereich liegen. Bei erhöhten Ketonwerten [Beta-Hydroxybutyrat(BHB)-Wert im Blut über 0,6 mmol/l oder für Ketonkörper im Urin ein Plus (+)] sollte die Behandlung mit Sotagliflozin nicht eingeleitet werden und keine Dosiserhöhung auf Sotagliflozin 400 mg erfolgen, bis die Ketonspiegel wieder normal sind (siehe Abschnitt 4.4).
- Es wird empfohlen, ein bis zwei Wochen vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin mehrmals die Ketonspiegel in Blut oder Urin zu bestimmen, so dass sich die Patienten damit

vertraut machen können, wie ihr Verhalten und welche Umstände ihre Ketonspiegel beeinflussen.

- Die Patienten müssen in der Lage sein, mit den alltäglichen Anforderungen ihrer Krankheit umzugehen, einschließlich der Selbstkontrolle von Blutzucker und Ketonkörpern.
- Die Patienten sollen in einem speziellen Schulungsgespräch über das DKA-Risiko informiert werden, wie sie Risikofaktoren, Anzeichen oder Symptome einer DKA erkennen, wie und wann man Ketonwerte misst und welche Maßnahmen bei erhöhten Ketonwerten zu ergreifen sind (siehe Abschnitt 4.4).
- Bei Patienten mit Volumenmangel wird vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin empfohlen, diesen Zustand zu beheben (siehe Abschnitt 4.4).

Sotagliflozin darf nur zusätzlich zu einer Insulintherapie angewendet werden. Um bei der ersten Anwendung von Sotagliflozin eine Hypoglykämie zu vermeiden, kann das Bolusinsulin zur ersten Mahlzeit um 20 % reduziert werden.

Nachfolgende Bolusdosen sind auf Basis der Blutzuckerwerte individuell anzupassen. Eine Verringerung des Basalinsulins bei Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin wird nicht empfohlen. Erst im Anschluss ist das Basalinsulin auf Basis der Blutzuckerwerte anzupassen. Falls erforderlich, sollte die Insulindosis mit Bedacht reduziert werden, um Ketosen und DKA zu vermeiden.

Überwachung der Ketonspiegel während der Behandlung:

Während der ersten ein bis zwei Behandlungswochen mit Sotagliflozin sollten die Ketonwerte regelmäßig überwacht werden. Nach Behandlungsbeginn ist die Häufigkeit der Ketonkörper-Messungen (entweder im Blut oder im Urin) je nach Lebensweise und/oder Risikofaktoren des Patienten individuell anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sind darüber zu informieren, welche Maßnahmen bei erhöhten Ketonspiegeln zu ergreifen sind. Die empfohlenen Maßnahmen werden in Tabelle 1 aufgelistet. Die Messung des Blutketonspiegels ist der Messung im Urin vorzuziehen.

Tabelle 1: Maßnahmen, die bei erhöhten Ketonspiegeln zu ergreifen sind

Klinisches Stadium	Ketone im Blut (Beta-Hydroxybutyrat)	Ketone im Urin	Maßnahmen
Ketonämie oder Ketonurie	0,6-1,5 mmol/l	In Spuren oder geringer Menge +	<p>Möglicherweise muss der Patient einen zusätzlichen Bolus schnell wirkendes Insulin injizieren und Wasser trinken. Bei einem normalen oder niedrigen Blutzuckerspiegel sollten zusätzlich Kohlenhydrate eingenommen werden.</p> <p>Nach zwei Stunden sollte der Ketonspiegel erneut bestimmt werden.</p> <p>Der Blutzuckerspiegel ist regelmäßig zu kontrollieren, um Hyperglykämien oder Hypoglykämien zu vermeiden.</p> <p>Wenn der Ketonspiegel erhöht bleibt und Symptome vorhanden sind, sollte der Patient unverzüglich einen Arzt aufsuchen und die Behandlung mit Sotagliflozin abbrechen.</p>

Klinisches Stadium	Ketone im Blut (Beta-Hydroxybutyrat)	Ketone im Urin	Maßnahmen
Sich entwickelnde DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderat erhöht ++	<p>Der Patient sollte unverzüglich einen Arzt aufsuchen und die Behandlung mit Sotagliflozin abbrechen.</p> <p>Möglicherweise muss der Patient einen zusätzlichen Bolus schnell wirkendes Insulin injizieren und Wasser trinken. Bei einem normalen oder niedrigen Blutzuckerspiegel sollten zusätzlich Kohlenhydrate eingenommen werden.</p> <p>Nach zwei Stunden sollte der Ketonspiegel erneut bestimmt werden. Der Blutzuckerspiegel ist regelmäßig zu kontrollieren, um Hyperglykämien oder Hypoglykämien zu vermeiden.</p>
Verdacht auf DKA	> 3,0 mmol/l	Stark bis sehr stark erhöht +++ / ++++	<p>Der Patient sollte unverzüglich eine Notaufnahme aufsuchen und die Behandlung mit Sotagliflozin abbrechen.</p> <p>Möglicherweise muss der Patient einen zusätzlichen Bolus schnell wirkendes Insulin injizieren und Wasser trinken. Bei einem normalen oder niedrigen Blutzuckerspiegel sollten zusätzlich Kohlenhydrate eingenommen werden.</p>

Vergessen einer Dosis

Wird eine Dosis vergessen, ist sie einzunehmen, sobald der Patient bemerkt, dass er eine Dosis vergessen hat. Es sollten nicht zwei Dosen am selben Tag eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine altersabhängige Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sind die Nierenfunktion sowie das erhöhte Risiko eines Volumenmangels zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Da bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter nur begrenzte therapeutische Erfahrungen vorliegen, wird die Einleitung einer Therapie mit Sotagliflozin in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wird empfohlen, die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung mit Sotagliflozin sowie anschließend in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² wird die Einleitung einer Behandlung mit Sotagliflozin nicht empfohlen, bei einer eGFR dauerhaft unter 45 ml/min/1,73 m² sollte Sotagliflozin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion, terminaler Nierenerkrankung oder bei Dialyse-Patienten sollte Sotagliflozin nicht angewendet werden, da die Anwendung bei diesen Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung wird Sotagliflozin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4. und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sotagliflozin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Zynquista ist einmal täglich vor der ersten Mahlzeit des Tages einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diabetische Ketoazidose

Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren sind bei Patienten mit erhöhtem DKA-Risiko mit Vorsicht anzuwenden. In klinischen Studien (zwei 52-wöchige, placebokontrollierte Studien) mit Sotagliflozin war die Inzidenz der diabetischen Ketoazidose (DKA) in der mit Sotagliflozin behandelten Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin

Vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin sind die Patienten hinsichtlich ihres DKA-Risikos zu bewerten. Bei Patienten mit einem erhöhten DKA-Risiko ist die Behandlung mit Sotagliflozin nicht einzuleiten, wie z. B.:

- Patienten mit einem geringen Insulinbedarf.
- Patienten, die nicht die optimale Insulindosis erhalten oder in letzter Zeit eine mangelnde Therapietreue zeigten oder bei denen wiederkehrende Fehler bei der Insulindosierung aufgetreten sind und bei denen es unwahrscheinlich ist, dass sie eine ausreichende Insulindosierung einhalten.
- Patienten mit kürzlich oder wiederholt aufgetretener DKA (z. B. 1 Episode in den letzten 3 Monaten oder mehr als 1 Episode in den letzten 6 Monaten).
- Patienten mit einem erhöhten Insulinbedarf aufgrund einer akuten Erkrankung oder eines operativen Eingriffs.
- Patienten mit erhöhten Ketonspiegeln [BHB-Wert im Blut über 0,6 mmol/l oder für Ketonkörper im Urin ein Plus (+)]. Bei erhöhten Ketonwerten (BHB-Wert im Blut über 0,6 mmol/l) sollte die Behandlung mit Sotagliflozin nicht begonnen werden, bis die Ketonwerte normal sind (siehe Abschnitt 4.2)
- Patienten, die nicht fähig oder nicht gewillt sind, ihren Ketonspiegel zu überwachen.

- Patienten, die darauf bestehen, eine Kalorienrestriktion, Kohlenhydratrestriktion oder ketogene Diät einzuhalten oder Insulin chronisch unterdosieren (z. B. um einen lipolytischen Zustand aufrechtzuerhalten).
- Patienten mit übermäßigem Alkoholkonsum oder Drogenmissbrauch.

Patienten mit einer Insulin-Infusionspumpe haben ein erhöhtes DKA-Risiko und sollten erfahren sein in der Anwendung der Pumpe, mit gängigen Fehlerbehebungsstrategien bei Unterbrechung der Insulinzufuhr über die Pumpe (Probleme an der Einführstelle, verstopfte Schläuche, leeres Reservoir usw.) sowie mit der Gabe von zusätzlichen Insulininjektionen mit einem Pen oder einer Spritze, falls die Pumpe ausfällt. Die Patienten sollten drei bis vier Stunden nach einem Wechsel von Pumpenmaterial eine Messung ihrer Ketonspiegel in Erwägung ziehen. Pumpenanwender sollten, unabhängig von den Blutzuckerwerten, ihre Ketonspiegel auch bei jeder vermuteten Unterbrechung der Insulinzufuhr überprüfen. Bei einem unerklärbar hohen Blutzuckerspiegel sollte innerhalb von zwei Stunden Insulin injiziert und die Behandlung mit Sotagliflozin unterbrochen werden. Bei erhöhten Ketonwerten sind die Maßnahmen in Tabelle 1 zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.2).

Sotagliflozin sollte nur Patienten verschrieben werden:

- die Zugang zu Ketontests haben und denen bei erhöhten Ketonwerten in Blut oder Urin eine unmittelbare ärztliche Versorgung zur Verfügung steht.
- die in der Lage sind, ihre Ketonspiegel zu kontrollieren und wissen, wann eine Messung erfolgen sollte.

Stellen Sie dem Patienten bei der erstmaligen Verschreibung von Sotagliflozin in einem speziellen Beratungsgespräch den Leitfaden für Patienten und/oder Pflegepersonen und die Patientenkarte vor, die auch über den QR-Code oder die Webseite verfügbar sind. Die Patientenkarte ist auch in der Arzneimittelpackung enthalten.

Der Patient ist darüber zu informieren,

- wie die Risikofaktoren zu erkennen sind, die für eine Ketose und eine DKA prädisponieren können (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, kürzlich oder wiederholt aufgetretene DKA, versäumte oder zu geringe Insulindosen, reduzierte Kalorienaufnahme oder starke Dehydratation, intensive körperliche Betätigung, interkurrierende Erkrankungen, operative Eingriffe, Alkoholmissbrauch und, bei Patienten, die eine Insulin-Infusionspumpe verwenden, Unterbrechung der Insulininfusion),
- wie Anzeichen und Symptome einer DKA zu erkennen sind, wobei betont werden soll, dass eine DKA auch bei Blutzuckerwerten unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten kann.
- wann die Sotagliflozin-Therapie zu unterbrechen ist (siehe Abschnitt 4.2),
- welche Maßnahmen zu ergreifen sind, wenn ein Verdacht auf Ketose/DKA besteht.

Es wird empfohlen, ein bis zwei Wochen vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin mehrmals die Ketonspiegel in Blut oder Urin zu bestimmen, so dass sich die Patienten damit vertraut machen können, welche Verhaltensweisen/Umstände mit erhöhten Ketonspiegeln einhergehen und wie damit umzugehen ist.

Management des DKA-Risikos

Das Risiko einer diabetischen Ketoazidose muss im Fall von unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abdominalschmerz, übermäßigem Durst, Atembeschwerden, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit in Betracht gezogen werden.

Möglicherweise ähneln Nebenwirkungen, die bei Anwendung von Sotagliflozin auftreten können, den Symptomen einer DKA. Patienten mit derartigen Symptomen müssen sofort auf eine Ketoazidose hin untersucht werden, indem die Ketonwerte im Urin oder Blut unabhängig vom Blutzuckerspiegel gemessen werden. DKA-Episoden, die unter der Behandlung mit Sotagliflozin auftreten, können atypisch sein, in dem Sinne, dass bei diesen Patienten der Blutzuckerspiegel während der DKA nicht so hoch ist wie erwartet. Dieses atypische Erscheinungsbild einer DKA (d. h. normale oder leicht erhöhte Blutzuckerwerte) kann die Diagnose und Behandlung verzögern.

Während der Behandlung mit Sotagliflozin

- Der Patient sollte weiterhin die optimale Insulindosierung erhalten.
- Falls zur Verhinderung von Hypoglykämien erforderlich, sollte die Insulindosis vorsichtig reduziert werden, um eine Ketose oder DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).
- Ziehen Sie das Absetzen von Sotagliflozin in Erwägung, wenn während der Behandlung keine adäquate Insulinisierung erreicht werden kann.

Bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schwerwiegenden Erkrankung stationär aufgenommen werden, ist die Behandlung mit Sotagliflozin zu beenden.

Überwachung der Ketonspiegel während der Behandlung

Während der ersten ein bis zwei Behandlungswochen mit Sotagliflozin sollten die Ketonwerte regelmäßig überwacht werden. Im Anschluss daran ist die Häufigkeit der Ketonkörper-Messungen je nach Lebensweise und/oder Risikofaktoren des Patienten individuell anzupassen. Für alle Patienten wird jedoch empfohlen, bei einer Abweichung von der täglichen Routine, einschließlich reduzierter Aufnahme von Kohlenhydraten, interkurrierende Erkrankungen, Senkung der Insulin-Tagesdosis, körperliche Aktivität und Stress, Ketonkörper zu messen. Wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine DKA oder euglykämische DKA hindeuten, sind die Ketonwerte wiederholt zu bestimmen. Die Messung des Blutketonspiegels ist der Messung im Urin vorzuziehen.

Die Patienten müssen informiert werden, welche Maßnahmen bei erhöhten Ketonspiegeln zu ergreifen sind. Die empfohlenen Maßnahmen sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2).

Maßnahmen bei DKA

Bei Patienten mit Verdacht auf oder diagnostizierter DKA ist die Behandlung mit Sotagliflozin sofort abzubrechen.

Bei Anwendung von Sotagliflozin kann eine DKA bei niedrigen, normalen oder erhöhten Blutzuckerwerten auftreten. Eine DKA sollte gemäß Behandlungsstandard behandelt werden. Zusätzlich zu Hydratation und schnell wirkendem Insulin kann, je nach Blutzuckerspiegel, die Gabe von Kohlenhydraten erforderlich sein.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Sotagliflozin wird erst empfohlen, wenn die Ursache für die Ketoazidose erkannt und behoben wurde (z. B. Pumpenfehlfunktion, akute interkurrierende Erkrankung, übermäßige Reduzierung von Insulin).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin können anormale Nierenfunktionswerte (erhöhtes Serumkreatinin und reduzierte eGFR) auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Hypovolämische Patienten können für diese Veränderungen anfälliger sein.

Die Behandlung mit Sotagliflozin sollte bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² nicht eingeleitet und bei einer eGFR dauerhaft unter 45 ml/min/1,73 m² abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion, terminaler Nierenerkrankung oder bei Dialyse-Patienten sollte Sotagliflozin nicht angewendet werden, da die Anwendung bei diesen Patienten nicht untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Empfehlung zur Überwachung der Nierenfunktion:

- Vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin sowie anschließend in regelmäßigen Abständen, mindestens einmal im Jahr (siehe Abschnitt 4.2).
- Vor Einleitung der Behandlung mit Begleitmedikamenten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können und im Anschluss daran regelmäßig.
- Bei Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min/1,73 m² wird eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen, mindestens zwei- bis viermal im Jahr.

Eingeschränkte Leberfunktion

Aus klinischen Studien liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer mittelschweren und schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion vor. Bei einer mittelschweren und schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion wird die Anwendung von Sotagliflozin nicht empfohlen, da die Exposition gegenüber Sotagliflozin bei diesen Patienten erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2).

Hypotonie/Volumenmangel

Basierend auf dem Wirkmechanismus der Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren in Form einer erhöhten Glucoseausscheidung über den Urin induziert Sotagliflozin eine osmotische Diurese, die das intravaskuläre Volumen verringern und den Blutdruck senken kann (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Sotagliflozin kann eine intravaskuläre Volumenkontraktion verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, älteren Patienten, Patienten mit niedrigem systolischen Blutdruck und Patienten, die Diuretika anwenden, kann es nach Einleitung einer Behandlung mit Sotagliflozin zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin sind die Patienten auf eine Volumenkontraktion zu untersuchen und gegebenenfalls ist der Volumenstatus zu korrigieren. Nach Einleitung der Behandlung sind die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Hypotonie zu überwachen.

Liegen bei mit Sotagliflozin behandelten Patienten Erkrankungen vor, die zu einem Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird die sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessungen, Laboruntersuchungen einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Sotagliflozin ist zu erwägen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben wurde.

Genitale Pilzinfektionen

Im Einklang mit dem Mechanismus der SGLT2-Hemmung und der erhöhten Glucoseausscheidung über den Urin, wurde in klinischen Studien eine Erhöhung des Risikos für Pilzinfektionen im Genitalbereich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit chronischen oder wiederkehrenden genitale Pilzinfektionen in der Krankengeschichte haben ein höheres Risiko, Pilzinfektionen im Genitalbereich zu entwickeln. Die Patienten sind entsprechend zu überwachen und zu behandeln.

Harnwegsinfektionen

Bei einer Behandlung von Pyelonephritis und Urosepsis ist ein vorübergehendes Absetzen von Sotagliflozin zu erwägen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann ein erhöhtes Risiko für Volumenmangel bestehen (siehe Abschnitt 4.2).

Amputationen der unteren Extremitäten

Bei noch laufenden klinischen Langzeitstudien mit einem anderen SGLT2-Inhibitor wurde eine Zunahme der Fallzahlen für Amputationen der unteren Extremitäten (überwiegend der Zehen) beobachtet. Es ist unbekannt, ob dies einen Klasseneffekt darstellt. Wie bei allen Diabetes-Patienten ist es wichtig, den Patienten zu einer routinemäßigen präventiven Fußpflege zu raten.

Nekrotisierende Faszitis des Perineums (Fournier-Gangrän)

Nach Markteinführung wurden bei weiblichen und männlichen Patienten, die andere SGLT2-Inhibitoren einnahmen, Fälle von nekrotisierender Faszitis des Perineums (auch als Fournier-Gangrän bezeichnet) gemeldet. Hierbei handelt es sich um ein seltenes, aber schwerwiegendes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, das einen dringenden chirurgischen Eingriff und eine Behandlung mit Antibiotika erfordert.

Die Patienten sind anzuweisen, sich bei Auftreten einer Kombination der Symptome Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Erythem oder Schwellung im Bereich der Genitalien oder des Perineums mit Fieber oder Unwohlsein an einen Arzt zu wenden. Beachten Sie, dass Infektionen des Urogenitaltrakts oder Perinealabszesse einer nekrotisierenden Faszitis vorausgehen können. Bei Verdacht auf Fournier-Gangrän ist Sotagliflozin abzusetzen und unverzüglich eine Behandlung (u. a. die Gabe von Antibiotika und chirurgisches Debridement) einzuleiten.

Laboruntersuchung von Urinproben

Aufgrund seines Wirkmechanismus fällt bei Patienten, die Sotagliflozin einnehmen, die Untersuchung auf Glucose im Urin positiv aus.

Interferenz mit Labortests

Interferenz mit dem 1,5-Anhydroglucitol(1,5-AG)-Assay

Die Überwachung des Blutzuckers mittels des 1,5-AG-Assay wird nicht empfohlen, da die Messungen von 1,5-AG zur Bestimmung des Blutzuckers bei Patienten, die SGLT2-hemmende Arzneimittel einnehmen, unzuverlässig sind. Zur Blutzuckerkontrolle sind alternative Methoden anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Sotagliflozin

Die gleichzeitige Anwendung eines Mehrfachdosierungsschemas von Rifampicin, einem Induktor mehrerer UGT- und CYP-metabolisierender Enzyme, und einer Einzeldosis von 400 mg Sotagliflozin führte zu einer Senkung der AUC_{0-inf} (60 %) und C_{max} (40 %) von Sotagliflozin. Diese Senkung der Exposition gegenüber Sotagliflozin kann die Wirksamkeit verringern. Muss ein Enzyminduktor (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Ritonavir) gleichzeitig mit Sotagliflozin angewendet werden, sollte eine häufige Blutzuckerkontrolle in Betracht gezogen werden.

Interaktionsstudien mit gesunden Probanden zeigten für Metformin, Metoprolol, Midazolam, Rosuvastatin und oralen Kontrazeptiva keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Sotagliflozin.

Einfluss von Sotagliflozin auf andere Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sotagliflozin 400 mg gibt es einen Anstieg der AUC_{0-inf} und C_{max} von Digoxin (27 % bzw. 52 %) aufgrund der Hemmung von P-gp durch Sotagliflozin. Patienten, die Sotagliflozin gemeinsam mit Digoxin einnehmen, sollten entsprechend überwacht werden.

Bei gemeinsamer Gabe mit Sotagliflozin zeigte sich eine Zunahme der Gesamtexposition und C_{max} von Rosuvastatin um das 1,2- bzw. 1,4-Fache, welche als nicht klinisch relevant betrachtet wird. Der Mechanismus, der diesen leichten Anstieg in der Exposition verursacht, ist nicht vollständig aufgeklärt, da Sotagliflozin und M19 (Sotagliflozin-3-O-Glucuronid) *in vitro* als BCRP-Inhibitoren charakterisiert sind und M19 zusätzlich als Inhibitor von OATP1B3 und OAT3. Rosuvastatin ist ein bekanntes OATP-, BCRP- und OAT3-Substrat. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Sotagliflozin mit anderen empfindlichen Substraten von OAT3, OATP und/oder BCRP interagiert (z. B. Fexofenadin, Paclitaxel, Bosentan, Methotrexat, Furosemid, Benzylpenicillin), was zu einem höheren Expositionsanstieg führen kann, als für Rosuvastatin beobachtet. Es sollte evaluiert werden, ob bei Anwendung dieser Substanzen eine zusätzliche Sicherheitsüberwachung erforderlich ist.

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann eine Induktion von CYP2C9, CYP2B6 und CYP1A2 nicht ausgeschlossen werden. Substrate dieser Enzyme sollten auf eine verminderte Wirksamkeit überwacht werden.

Interaktionsstudien mit gesunden Probanden zeigten für Sotagliflozin keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Metoprolol, Midazolam und oralen Kontrazeptiva.

Insulin

Insulin kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Bei Anwendung in Kombination mit Sotagliflozin kann eine geringere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sotagliflozin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Sotagliflozin plazentagängig ist. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität und Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.3). In einer Studie zur postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden pharmakologisch bedingte, reversible Veränderungen der Nieren beobachtet, wenn das Arzneimittel in einem Zeitraum gegeben wurde, der beim Menschen dem zweiten und dritten Trimenon entspricht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Behandlung mit Sotagliflozin während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft nicht empfohlen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte bei einer bestätigten Schwangerschaft die Behandlung mit Sotagliflozin unterbrochen werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten dazu vor, ob Sotagliflozin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Sotagliflozin in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sotagliflozin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Sotagliflozin auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sotagliflozin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten sollten jedoch vor dem Risiko einer Hypoglykämie gewarnt werden, da Sotagliflozin in Kombination mit Insulin angewendet wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Pilzinfektionen im Genitalbereich, diabetische Ketoazidose und Diarrhoe.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in den beiden beschriebenen 52-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Studien identifiziert. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit des Auftretens		
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Genitale Pilzinfektionen bei Frauen ^{*,a, †}	Genitale Pilzinfektionen bei Männern ^{*,b, †} Infektionen der Harnwege ^{*, †}	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Diabetische Ketoazidose ^{*, †}	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Volumenmangel ^{*,c, †}	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Diarrhoe, Flatulenz	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Erhöhte Harnausscheidung ^d Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate vermindert [†]	
<i>Untersuchungen</i>		Ketonkörper im Blut erhöht, Serumlipide erhöht ^e , Hämatokrit erhöht ^f	

* Siehe Abschnitt 4.4

† Zusätzliche Informationen siehe Absätze unten.

^a Gruppierung unerwünschter Ereignisse einschließlich, aber nicht beschränkt auf, vulvovaginale Pilzinfektion, Infektion der Vagina, Vulvitis, vulvovaginale Candidose, Genitalinfektion, genitale Candidose, Pilzinfektion der Geschlechtsorgane, Vulvovaginitis, Pilzinfektion des Urogenitaltrakts.

^b Gruppierung unerwünschter Ereignisse einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Balanoposthitis, Pilzinfektion der Geschlechtsorgane, Balanitis durch Candida, Epididymitis.

^c Gruppierung unerwünschter Ereignisse einschließlich Dehydratation, Hypovolämie, Schwindel orthostatisch, Orthostasesyndrom, Hypotonie, Synkope und Präsynkope, wenn sie im Zusammenhang mit Volumenmangel berichtet wurden.

^d Gruppierung unerwünschter Ereignisse einschließlich vermehrte Urinausscheidung, Polydipsie, Harndrang, Nykturie, Pollakisurie und Polyurie.

^e Die mittlere prozentuale Änderung gegenüber Ausgangswert für Sotagliflozin 200 mg und 400 mg versus Placebo war HDL-C 3,3 % und 4,2 % versus 0,5 %, LDL-C 5,0 % und 6,1 % versus 3,3 %, Triglyzeride 5,7 % und 5,4 % versus 2,7 %.

^f Der Anteil an Patienten, die das Kriterium Hämatokrit > 50 % erfüllten, war in den Gruppen mit Sotagliflozin 200 mg und 400 mg (6,7 % und 8,2 %) größer als in der Placebo-Gruppe (2,7 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diabetische Ketoazidose

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Sotagliflozin wurden Patienten angewiesen, bei Verdacht auf Symptome einer DKA ihren Ketonspiegel im Urin oder Blut zu kontrollieren und medizinischen Rat/Hilfe einzuholen, wenn der selbst gemessene Ketonwert im Blut > 0,6 mmol/l war. Bei den 52-Wochen-Daten war die Inzidenz einer DKA unter Sotagliflozin im Vergleich zu Placebo (0,2 %) dosisabhängig erhöht (2,9 % bei Sotagliflozin 200 mg bzw. 3,8 % bei 400 mg). Die expositionsbereinigte Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre lag für Sotagliflozin 200 mg bei 3,12 Studienteilnehmern, für Sotagliflozin 400 mg bei 4,19 Studienteilnehmern und für Placebo bei 0,21 Studienteilnehmern. Fünfzehn von 35 Fällen (43 %) hatten eine DKA mit Glucosewerten in einem Blutzuckerbereich zwischen 8 und 14 mmol/l. In einem breiteren Patientenpool, der alle Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus aus den Phase-2- und -3-Studien einschloss, lag die expositionsbereinigte Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre bei 3,07 für Sotagliflozin 200 mg, bei 5,29 für Sotagliflozin 400 mg und bei 0,76 für Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Volumenmangel

Sotagliflozin verursacht eine osmotische Diurese, was zu intravaskulärer Volumenkontraktion und zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Volumenmangel führen kann. Auf den Volumenmangel zurückzuführende Nebenwirkungen (z. B. Hypovolämie, erniedrigter Blutdruck, erniedrigter systolischer Blutdruck, Dehydratation, Hypotonie, orthostatische Hypotonie und Synkope) wurden bei 2,7 % der mit Sotagliflozin 200 mg, 1,1 % der mit Sotagliflozin 400 mg und 1,0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Sotagliflozin kann bei Patienten, bei denen das Risiko einer Volumenkontraktion besteht, das Risiko einer Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Genitale Pilzinfektionen

Die Inzidenz von Genitalinfektionen bei Frauen (z. B. vulvovaginale Pilzinfektion, Infektion der Vagina, vulvovaginale Candidose und Vulvitis) war in der mit Sotagliflozin 200 mg und 400 mg behandelten Gruppe höher (15 % bzw. 17 %) als in der Placebo-Gruppe (4,7 %). Die meisten Ereignisse waren von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, schwerwiegende Fälle wurden nicht berichtet. Zu einem Absetzen aufgrund von Pilzinfektionen im Genitalbereich kam es bei 1,2 % der mit Sotagliflozin 200 mg und bei 1,1 % der mit Sotagliflozin 400 mg behandelten Patienten sowie bei 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Die Inzidenz von Genitalinfektionen bei Männern (z. B. Balanoposthitis, Pilzinfektion der Geschlechtsorgane) war unter Sotagliflozin 200 mg (3,0 %) und Sotagliflozin 400 mg (6,3 %) höher als unter Placebo (1,1 %). Alle Ereignisse waren von leichter oder mittelschwerer Ausprägung, schwerwiegende Fälle wurden nicht berichtet. Zu einem Absetzen aufgrund von Pilzinfektionen im Genitalbereich kam es bei 0 % der mit Sotagliflozin 200 mg und bei 0,4 % der mit Sotagliflozin 400 mg behandelten Patienten sowie bei 0,4 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Infektionen der Harnwege

Die Gesamthäufigkeit der berichteten Harnwegsinfektionen lag bei 7,1 % für Sotagliflozin 200 mg und 5,5 % für Sotagliflozin 400 mg im Vergleich zu 6,1 % für Placebo. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen lag bei 12 %, 7,0 % und 11 % der weiblichen Patienten sowie bei 2,3 %, 4,0 % und 1,8 % der mit Sotagliflozin 200 mg, Sotagliflozin 400 mg bzw. Placebo behandelten männlichen Patienten. Alle Harnwegsinfektionen waren von leichter oder mittelschwerer Intensität, mit Ausnahme eines schweren Falls (männlicher Patient in der Gruppe mit Sotagliflozin 400 mg). Zwei Fälle (2 Fälle von Zystitis) waren schwerwiegend, beide traten bei männlichen Patienten in der mit Sotagliflozin 400 mg behandelten Gruppe auf.

Kreatinin im Blut erhöht/glomeruläre Filtrationsrate verringert und nierenassoziierte Ereignisse

Sotagliflozin ging im Vergleich zu Placebo (-1,3 %) mit einer Abnahme der mittleren eGFR in Woche 4 (-4,0 % unter Sotagliflozin 200 mg und -4,3 % unter Sotagliflozin 400 mg) einher, die bei kontinuierlicher Behandlung im Allgemeinen reversibel war. Der mittlere Anstieg von Serumkreatinin in Woche 4 gegenüber dem Ausgangswert betrug 4,0 % unter Sotagliflozin 200 mg, 4,3 % unter Sotagliflozin 400 mg und 1,4 % unter Placebo. In Woche 24 und 52 betrug die Änderung von

Kreatinin gegenüber dem Ausgangswert 0,02 mg/dl oder weniger für Sotagliflozin 200 mg und Sotagliflozin 400 mg.

Die Inzidenz von nierenassoziierten Ereignissen war gering und in allen Gruppen vergleichbar (1,5 % unter Sotagliflozin 200 mg, 1,5 % unter Sotagliflozin 400 mg, 1,3 % unter Placebo).

Tabelle 3: Änderungen des Serumkreatinins und der eGFR gegenüber dem Ausgangswert in zwei 52-wöchigen placebokontrollierten Studien

		Placebo (n = 526)	Sotagliflozin 200 mg (n = 524)	Sotagliflozin 400 mg (n = 525)
Mittlerer Ausgangswert	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
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 4	n	511	502	505
	Kreatinin (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 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
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert in Woche 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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mehrfachdosierungen von 800 mg einmal täglich wurden von gesunden Probanden gut vertragen. Im Fall einer Überdosierung ist eine dem klinischen Status des Patienten entsprechende unterstützende Behandlung einzuleiten.

Die Entfernung von Sotagliflozin durch Hämodialyse wurde nicht untersucht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BK06

Wirkmechanismus

Sotagliflozin ist ein dualer Inhibitor von Natrium-Glucose-Cotransporter Typ 1 (SGLT1) und SGLT2. Die lokale Hemmung des im Darm vorkommenden SGLT1, dem Haupttransporter bei der Glucoseresorption, verzögert und verringert die Glucoseresorption im proximalen Darmabschnitt, was eine Abschwächung und Verzögerung der postprandialen Hyperglykämie zur Folge hat. SGLT2 ist der Transporter, der maßgeblich für die Rückresorption von Glucose aus dem glomerulären Filtrat zurück in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Durch die Hemmung von SGLT2 reduziert Sotagliflozin die Rückresorption von gefilterter Glucose in den Nieren und senkt die renale Glucoseschwelle, wodurch die Ausscheidung von Glucose über den Urin erhöht wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ausscheidung von Glucose über den Urin

In einer 12-wöchigen Dosisfindungsstudie erhöhte sich entsprechend einer SGLT2-Hemmung die placebokorrigierte Glucoseausscheidung über 24 Stunden mit dem Urin gegenüber dem Ausgangswert um 57,7 Gramm ($p < 0,001$) bzw. 70,5 Gramm ($p < 0,001$) bei Typ-1-Diabetes-Patienten, die 200 mg bzw. 400 mg Sotagliflozin einnahmen.

Postprandiale Glucosesenkung

In einer 12-wöchigen Dosisfindungsstudie verringerte sich entsprechend einer SGLT1-Hemmung der placebokorrigierte postprandiale Glucosewert (*post prandial glucose*, PPG) 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit gegenüber dem Ausgangswert um 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) bzw. 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) bei Patienten, die 200 mg bzw. 400 mg Sotagliflozin einnahmen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotagliflozin bei Typ-1-Diabetes-Patienten, die auf ihre derzeitige Insulintherapie nicht adäquat ansprechen, wurde in drei doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. In inTandem1 (Studie 1) und inTandem2 (Studie 2) wurde Sotagliflozin zusätzlich bei einer optimierten Insulintherapie angewendet, während in inTandem3 (Studie 3) Sotagliflozin zusätzlich zu einem beliebigen Insulinregime angewendet wurde bei Patienten, die ihren HbA1c-Zielwert nicht erreichten.

Studie 1 und Studie 2

Vor dem Hintergrund einer optimierten Insulintherapie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotagliflozin 200 mg oder 400 mg einmal täglich gegenüber Insulin allein in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien (Studie 1 und 2) untersucht, an denen 1.575 Typ-1-Diabetes-Patienten mit einer Insulinpumpe oder täglich mehreren Insulininjektionen teilnahmen. Beide Studien dauerten 52 Wochen, wobei die primären sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte nach 24 Wochen erhoben wurden.

Über einen Zeitraum von 6 Wochen vor Randomisierung wurde die Insulindosis angepasst (optimiert), um folgende glykämische Zielwerte zu erreichen: selbstgemessener Nüchtern- oder präprandialer Blutzuckerwert 4,4-7,2 mmol/l und 2-Stunden-/postprandialer Blutzuckerwert < 10 mmol/l.

Anschließend wurde die optimierte Insulintherapie beibehalten und die Patienten wurden auf Sotagliflozin 200 mg, Sotagliflozin 400 mg oder Insulin allein randomisiert. Für die erste Mahlzeit an Tag 1 wurden die Patienten angewiesen, das für die Mahlzeit berechnete (oder übliche) Bolusinsulin um 30 % zu reduzieren. Während der Studie wurde die Insulinoptimierung fortgesetzt.

In Studie 1 wurden insgesamt 793 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 46 Jahre, 8,1 % waren 65 Jahre oder älter. Die mittlere Diabetesdauer lag bei 24,4 Jahren, 60 % der Patienten nutzten eine Insulinpumpe und 40 % spritzten mehrmals täglich. In der Studie waren 48 % männlich, 92 % waren Weiße und 84 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie ab. Die mittlere eGFR betrug 87 ml/min/1,73 m² und 5,7 % der Patienten wiesen eine eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1,73 m² auf. Der mittlere BMI lag bei 30 kg/m² und 23 % der Patienten hatten einen systolischen Blutdruck ≥ 130 mmHg. Zum Zeitpunkt des Screenings betrug der HbA1c-Wert bei mit

Insulin allein behandelten Patienten 8,21 %, mit Insulin + Sotagliflozin 200 mg 8,26 % und mit Insulin + Sotagliflozin 400 mg 8,20 %.

In Studie 2 wurden insgesamt 782 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 41 Jahre, 4,2 % waren 65 Jahre oder älter. Die mittlere Diabetesdauer lag bei 18 Jahren, 26 % der Patienten nutzten eine Insulinpumpe und 74 % spritzen mehrfach täglich. In der Studie waren 52 % männlich, 96,2 % waren Weiße und 87 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie ab. Die mittlere eGFR betrug 92 ml/min/1,73 m² und 3,3 % wiesen eine eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1,73 m² auf. Der mittlere BMI lag bei 28 kg/m² und 32 % der Patienten hatten einen systolischen Blutdruck \geq 130 mmHg. Zum Zeitpunkt des Screenings lag der HbA1c-Wert bei mit Insulin allein behandelten Patienten bei 8,42 %, mit Insulin + Sotagliflozin 200 mg bei 8,35 % und mit Insulin + Sotagliflozin 400 mg bei 8,38 %.

In Woche 24 führte die Behandlung mit 200 mg oder 400 mg Sotagliflozin zu einer statistisch signifikanten Senkung des HbA1c-Werts (p-Wert < 0,001) im Vergleich zu Insulin allein. Die Behandlung mit Sotagliflozin führte im Vergleich zu Insulin allein außerdem zu einer Senkung des Körpergewichts und des Nüchternblutzuckers (siehe Tabelle 4).

Die wichtigsten Ergebnisse zu Insulindosierung, Behandlungszufriedenheit (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) und zur empfundenen Belastung (*Diabetes Distress Screening Scale*) werden in Tabelle 4 präsentiert.

Tabelle 4: Studienergebnisse nach 24 Wochen mit Sotagliflozin bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus, die mit Insulin nicht ausreichend eingestellt waren (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 (%)						
Mittlerer Ausgangswert (nach 6-wöchiger Insulinoptimierung)	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Mittlerer Wert in Woche 24	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Änderung gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Differenz zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-0,36* [-0,45, -0,27]	-0,41* [-0,50, -0,32]	k. A.	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0 % in Woche 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Körpergewicht (kg)						
Mittlerer Ausgangswert	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Änderung gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Differenz zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert, [95 %-KI]	k. A.	-2,35* [-2,85, -1,85]	-3,45* [-3,95, -2,94]	k. A.	-1,98* [-2,53, -1,44]	-2,58* [-3,12, -2,04]

	Studie 1			Studie 2		
	Insulin	Insulin + Sotagliflozin 200 mg	Insulin + Sotagliflozin 400 mg	Insulin	Insulin + Sotagliflozin 200 mg	Insulin + Sotagliflozin 400 mg
Bolusinsulin-Dosis (Einheiten/Tag)						
Mittlerer Ausgangswert	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Änderung in % gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Differenz in % zu Insulin allein, adjustierter Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-5,70 [†] [-12,82, 1,42]	-12,67 [*] [-19,79, -5,55]	k. A.	-12,95 [*] [-20,50, -5,38]	-16,37 [*] [-23,90, -8,3]
Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit (<i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>)						
Mittlerer Ausgangswert	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Differenz gegenüber Placebo, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	k. A.	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Fragebogen zur diabetesbezogenen Belastung (<i>Diabetes Distress Screening Scale</i>)						
Mittlerer Ausgangswert	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Differenz gegenüber Placebo <i>Least-Squares</i> -Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-0,7 [*] [-0,9, -0,4]	-0,8 [*] [-1,0, -0,5]	k. A.	-0,3 [-0,6, -0,0]	-0,4 [-0,7, -0,2]
Basalinsulin-Dosis (Einheiten/Tag)						
Mittlerer Ausgangswert	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Änderung in % gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Differenz in % zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-5,51 [*] [-8,71, -2,30]	-9,12 [*] [-12,32, -5,91]	k. A.	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
n: alle randomisierten und behandelten Patienten <i>Least-Squares</i> -Mittelwerte, <i>Least-Squares</i> -Mittelwertdifferenzen, 95 %-Konfidenzintervalle und p-Werte wurden für jede einzelne Studie unter Berücksichtigung fehlender Daten gegenüber Ausgangswert ermittelt. * p < 0,001 † p 0,12 ‡ p = 0,034						

Zwischen den Subgruppen, darunter Alter, Geschlecht, Ethnie, geographische Region, BMI-Ausgangswert, Alter bei Diagnose, HbA1c-Ausgangswert, eGFR, Dauer der Erkrankung und Methode der Insulinapplikation, waren keine Unterschiede hinsichtlich HbA1c-Senkung festzustellen.

In Studie 1 und 2 lag der Anteil an Patienten, die die 24-wöchige Behandlungsphase abschlossen, bei 89,5 % der Patienten mit Insulin allein, 91,4 % der Patienten mit Sotagliflozin 200 mg und 90,7 % der Patienten mit Sotagliflozin 400 mg. Die entsprechenden Abschlussraten nach 52 Wochen betragen 84,2 %, 86,6 % bzw. 85,3 %.

Wirksamkeit über 52 Wochen

Die HbA1c-Senkung betrug nach 24 Wochen -0,36 % mit Sotagliflozin 200 mg und -0,38 % mit Sotagliflozin 400 mg sowie nach 52 Wochen -0,23 % bzw. -0,32 %. Der Anteil an Patienten mit einem HbA1c < 7,0 % lag nach 24 Wochen bei 19,0 % mit Placebo, 35,1 % mit Sotagliflozin 200 mg und 40,4 % mit Sotagliflozin 400 mg sowie nach 52 Wochen bei 18,3 % mit Placebo, 28,6 % mit Sotagliflozin 200 mg und 31,6 % mit Sotagliflozin 400 mg.

Nach 52 Wochen hielten die Senkungen von Körpergewicht, mittlerer Tagesdosis Bolusinsulin und Nüchternblutzuckerspiegel im Vergleich zu Insulin allein an.

CGM-Substudie: Postprandiale Glucose (PPG) nach 2 Stunden und Zeit im Zielbereich (time in range)

An einer verblindeten Substudie zur kontinuierlichen Glucosemessung (CGM) nahmen 278 Patienten aus Studie 1 und Studie 2 teil (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse der CGM-Substudie in Woche 24 (gepoolte Daten, Studie 1 und Studie 2)

Merkmals	Insulin	Insulin + Sotagliflozin 200 mg	Insulin + Sotagliflozin 400 mg
n	93	89	96
% Zeit im Zielbereich 3,9-10,0 mmol/l			
Ausgangswert (nach 6-wöchiger Insulinoptimierung), <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	52,30	52,19	50,66
Änderung gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	-1,26	4,09	10,45
Differenz zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert % (p-Wert)	k. A.	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001)†
Postprandiale Glucose 2 Stunden nach einer Standardmahlzeit (mmol/l)			
Ausgangswert (nach 6-wöchiger Insulinoptimierung), Mittelwert	12,76	11,75	11,64
Änderung gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	-0,44	-2,37	-2,71
Differenz zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert (p-Wert)	k. A.	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35 % längere Zeit im Blutzucker-Zielbereich, entspricht 1,3 Stunden			
† 11,71 % längere Zeit im Blutzucker-Zielbereich, entspricht 2,8 Stunden			

Studie 3

InTandem3 (Studie 3) war eine 24-wöchige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sotagliflozin 400 mg einmal täglich zusätzlich zu dem bestehenden Insulinregime versus Insulin allein bei Typ-1-Diabetes-Patienten mit einem HbA1c-Wert von $\geq 7,0$ % bis $\leq 11,0$ % zum Zeitpunkt des Screenings.

Für die erste Mahlzeit an Tag 1 wurden die Patienten angewiesen, das für die Mahlzeit berechnete (oder übliche) Bolusinsulin um 30 % zu reduzieren.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 43 Jahre, 7,2 % waren 65 Jahre oder älter. Die mittlere Diabetesdauer lag bei 20 Jahren, 39 % der Patienten hatten eine Insulinpumpe und 61 % verwendeten bei ihrer Insulintherapie keine Pumpe.

In der Studie waren 50 % männlich, 88 % waren Weiße und 87 % der randomisierten Patienten schlossen die Studie ab.

Die mittlere eGFR betrug 92 ml/min/1,73 m², 5 % wiesen eine eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1,73 m² auf. Der mittlere BMI lag bei 28 kg/m² und 29 % hatten einen systolischen Blutdruck ≥ 130 mmHg.

In Woche 24 führte die Behandlung mit 400 mg Sotagliflozin vor der ersten Mahlzeit des Tages dazu, dass im Vergleich zu Insulin allein statistisch signifikant mehr Patienten den primären Endpunkt (Anteil Patienten mit HbA1c-Wert < 7,0 % in Woche 24 ohne Auftreten einer schweren Hypoglykämie oder einer DKA von der Randomisierung bis Woche 24) erreichten (28,6 % gegenüber

15,2 %) (p-Wert < 0,001), bei einer statistisch signifikanten Senkung des HbA1c-Mittelwerts (p-Wert < 0,001).

Im Vergleich zu Insulin allein, führte die Behandlung mit Sotagliflozin auch zu einer Senkung von Körpergewicht und Bolusinsulin-Dosis (siehe Tabelle 6). Im Vergleich zu Insulin allein, führte die Behandlung mit Sotagliflozin auch zu einer Senkung von Körpergewicht und systolischem Blutdruck (bei Patienten mit systolischem Blutdruck bei Studienbeginn ≥ 130 mmHg) (siehe Tabelle 6). Die wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich Insulindosierung werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie, in der Patienten, die den HbA1c-Zielwert nicht erreichten, Sotagliflozin zusätzlich zu einer Insulintherapie erhielten (Studie 3):

Merkmal	Insulin	Insulin + Sotagliflozin 400 mg
n	703	699
HbA1c (%)		
Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	8,21	8,26
Änderung gegenüber Ausgangswert, Mittelwert	-0,33	-0,79
Differenz zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-0,46 [†] [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0 % in Woche 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Körpergewicht (kg)		
Mittlerer Ausgangswert	81,55	82,40
Änderung gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	0,77	-2,21
Differenz zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-2,98 [†] [-3,31, -2,66]
Bolusinsulin		
Mittlerer Ausgangswert in Einheiten	28,72	27,34
Änderung in % gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	6,62	-5,71
Differenz in % zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	k. A.	-12,32 [†]
Basalinsulin		
Mittlerer Ausgangswert in Einheiten/Tag	29,63	29,54
Änderung in % gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	6,76	-3,11
Differenz in % zu Insulin allein, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	k. A.	-9,88 [†]
Systolischer Blutdruck bei Patienten mit Ausgangswert ≥ 130 mmHg*		
n	203	203
Mittlerer Ausgangswert in mmHg	139,9	140,5
Änderung gegenüber Ausgangswert, <i>Least-Squares</i> -Mittelwert	-5,7	-9,2
Differenz zu Insulin allein, adjustierter Mittelwert [95 %-KI]	k. A.	-3,5 [‡] [-5,7, -1,3]
* Systolischer Blutdruck wurde in Woche 16 bestimmt		
† p < 0,001		
‡ p = 0,002		

Hypoglykämie

Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien und die Raten dokumentierter Hypoglykämien (insgesamt und nächtlich) waren in den 52-wöchigen Studien mit Sotagliflozin niedriger als mit Insulin allein (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Inzidenz schwerer Hypoglykämien und Raten dokumentierter (insgesamt und nächtlich) hypoglykämischer Ereignisse aus zwei 52-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien

	Insulin (n = 526)	Insulin + Sotagliflozin 200 mg (n = 524)	Insulin + Sotagliflozin 400 mg (n = 525)
Inzidenz schwerer Hypoglykämien (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Senkung des Risikos für schwere Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin allein (%)	–	24 ^a	41 ^b
Rate dokumentierter Hypoglykämien [†] (Ereignisse pro Patientenjahr) bei Schwellenwerten von ≤ 3,1 oder ≤ 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
Senkung des Risikos für dokumentierte Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin allein bei einem Schwellenwert von ≤ 3,1 mmol/l (%)	–	21 ^c	18 ^c
Rate nächtlicher [‡] dokumentierter Hypoglykämien [†] (Ereignisse pro Patientenjahr) bei Schwellenwerten von ≤ 3,1 oder ≤ 3,9 mmol/l	≤ 3,1 mmol/l: 2,7 ≤ 3,9 mmol/l: 12,2	≤ 3,1 mmol/l: 2,3 ≤ 3,9 mmol/l: 11,0	≤ 3,1 mmol/l: 2,3 ≤ 3,9 mmol/l: 11,1
<p>[*] Definiert als Ereignis im Zusammenhang mit einer Hypoglykämie, bei dem der Patient die Hilfe einer anderen Person benötigte, das Bewusstsein verlor oder einen Krampfanfall erlitt (unabhängig davon, ob ein niedriger Glucosewert biochemisch dokumentiert wurde). Jede aufgelistete schwere Hypoglykämie wurde positiv adjudiziert.</p> <p>[†] Definiert als dokumentierter selbstgemessener Blutzuckerwert oder Labor-Blutzuckerwert unter oder gleich dem Schwellenwert von 3,1 oder 3,9 mmol/l.</p> <p>[‡] Definiert als Ereignis, das zwischen 00:00 und 05:59 Uhr auftrat.</p> <p>^a p = 0,28</p> <p>^b p = 0,04</p> <p>^c p < 0,1</p>			

In Studie 3 lag die Inzidenz einer schweren Hypoglykämie nach 24 Wochen bei 2,4 % unter Placebo und 3,0 % unter Sotagliflozin 400 mg. Die Rate hypoglykämischer Ereignisse nach 24 Wochen (Blutzucker ≤ 3,1 mmol/l) wurde unter Sotagliflozin 400 mg im Vergleich zu Insulin allein um 22 % (p < 0,001) gesenkt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In den 3 randomisierten klinischen Phase-3-Studien mit Typ-1-Diabetikern waren Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² ausgeschlossen, von den mit Sotagliflozin behandelten Patienten wiesen 79 eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² auf, 841 eine eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m². Die HbA1c-Senkung bei Patienten mit einer eGFR ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m² war vergleichbar mit der HbA1c-Senkung bei Patienten mit einer eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wurde eine numerische HbA1c-Senkung beobachtet. Bei Patienten mit einer eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1,73 m² wurden bei Behandlung mit Sotagliflozin im Vergleich zu Insulin allein insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit beobachtet.

Nüchternblutzucker

In einer vorab festgelegten Auswertung von Studie 1 und Studie 2 führte die Behandlung mit Sotagliflozin zusätzlich zu Insulin in Woche 24 zu einer Änderung des *Least-Squares*-Mittelwerts gegenüber dem Nüchternblutzucker-Ausgangswert von -0,56 mmol/l für Sotagliflozin 200 mg und -0,87 mmol/l für Sotagliflozin 400 mg im Vergleich zu Insulin allein (0,32 mmol/l). In Studie 3 wurde mit Sotagliflozin 400 mg nach 24 Wochen eine signifikante Senkung des Nüchternblutzuckers von 0,79 mmol/l (p < 0,001) im Vergleich zu Insulin allein erreicht.

Blutdruck

In einer vorab festgelegten Auswertung von Studie 1 und Studie 2 führte die Behandlung mit Sotagliflozin zusätzlich zu Insulin in Woche 12 zu einer Verringerung des systolischen Blutdrucks (-0,6 mmHg für Placebo, -2,6 mmHg für Sotagliflozin 200 mg und -4,1 mmHg für Sotagliflozin 400 mg). Die Auswertung der Änderung des systolischen Blutdrucks bei Patienten mit einem Ausgangswert ≥ 130 mmHg zeigte eine stärkere Senkung in Woche 12 (-5,4 mmHg für Placebo, -9,0 mmHg für Sotagliflozin 200 mg und -10,7 mmHg für Sotagliflozin 400 mg).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zynquista eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 1 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Sotagliflozin wurde sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Diabetes-Patienten untersucht. Zwischen den beiden Populationen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt.

Resorption

Die mediane t_{max} lag nach Einfachgabe von Dosen zwischen 400 und 2.000 mg bei 1,25 bis 3 Stunden. Nach Mehrfachdosierung (Dosen von 400 und 800 mg) betrug die mediane t_{max} 2,5 bis 4 Stunden. Der Anteil des Wirkstoffs, der nach Gabe einer Einzeldosis [¹⁴C]-Sotagliflozin resorbiert wird, wurde auf Basis der im Urin sowie für die Metaboliten im Stuhl gemessenen Radioaktivität auf mindestens 71 % geschätzt.

Im Vergleich zum nüchternen Zustand erhöhte sich bei Einnahme von Sotagliflozin-Tabletten mit einem kalorienreichen Frühstück die Plasmaexposition gegenüber Sotagliflozin, gemessen an C_{max} und AUC_{0-inf}, um das 2,5- bzw. 1,5-Fache.

Verteilung

Sowohl Sotagliflozin als auch sein Hauptmetabolit im Menschen, 3-O-Glucuronid (M19), zeigten *in vitro* unabhängig von der Konzentration von Sotagliflozin und M19 eine hohe Bindung an humane Plasmaproteine (ungebundene Fraktion ungefähr 2 %). In klinischen Studien wurde die hohe Proteinbindung bestätigt und war unbeeinflusst von einer Einschränkung der Nieren- und Leberfunktion.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Sotagliflozin nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sotagliflozin war mit einem Mittelwert von 9.392 l sehr groß.

Biotransformation

Bei gesunden Probanden zeigte sich nach der Gabe einer Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sotagliflozin, dass Sotagliflozin umfassend verstoffwechselt wurde, und zwar vorwiegend zu M19, das für 94 % der Radioaktivität im Plasma verantwortlich war.

Der Hauptstoffwechselweg von Sotagliflozin beim Menschen ist Glucuronidierung vorwiegend durch die Uridin-5'-diphospho-glucuronosyltransferase UGT1A9 und, in wesentlich geringerem Ausmaß durch UGT1A1 und UGT2B7 sowie Oxidation durch CYP3A4.

Nach Inkubation von Sotagliflozin mit UGT1A9 war M19 das vornehmlich beobachtete Konjugat. Es wurden keine Acylglucuronide von Sotagliflozin identifiziert.

In *In-vitro*-Studien zeigte Sotagliflozin keine hemmende Wirkung auf CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 oder 3A4 und keine induzierende Wirkung auf CYP1A2, 2B6 oder 3A4.

Sotagliflozin und M19 verfügen über kein signifikantes Potenzial, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 zu hemmen.

M19 ist ein Induktor und Inhibitor von CYP3A4 sowie ein Inhibitor von CYP2D6.

Sotagliflozin zeigte *in vitro* hemmende Wirkungen auf P-Glykoprotein (P-gp) und das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). M19 zeigte *in vitro* hemmende Wirkungen auf OATP1B1/B3 und MRP2.

Elimination/Ausscheidung

Nach Gabe einer Einzeldosis von 400 mg [¹⁴C]-Sotagliflozin wurden 57 % der Radioaktivität im Urin und 37 % über den Stuhl ausgeschieden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ausscheidung vor allem über die Nieren erfolgt.

Der im Urin vorherrschende Metabolit war M19, mit einem mittleren Anteil der applizierten radioaktiven Dosis von 33 %. In Stuhlproben war unverändertes [¹⁴C]-Sotagliflozin der dominanteste Peak, entsprechend einem mittleren Anteil von 23 % der applizierten radioaktiven Dosis. In gesunden Probanden reichte die mittlere scheinbare Gesamtkörper-Clearance (CL/F) von Sotagliflozin von 261 bis 374 l/Stunde. Die anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse, die überwiegend Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 einschloss, ermittelte CL/F betrug 239 l/Stunde. Die mittlere terminale $t_{1/2}$ lag für Sotagliflozin im Bereich von 21 bis 35 Stunden und für M19 im Bereich von 19 bis 26 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik von Sotagliflozin schien im therapeutischen Dosierungsbereich von 200 mg bis 400 mg einmal täglich dosisproportional zu sein.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition gegenüber Sotagliflozin wurde in einer entsprechenden Studie bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}]: 60 bis unter 90 ml/min) und mittelschwerer (Cl_{Kr} : 30 bis unter 60 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion sowie Probanden mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war die Exposition gegenüber Sotagliflozin nach einer Einzeldosis von 400 mg ungefähr 1,7-mal höher bei Patienten mit einer leichten und bis zu 2,7-mal höher bei Patienten mit einer mittelschweren Einschränkung der Nierenfunktion als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion.

Die scheinbare Clearance von Sotagliflozin nimmt mit schlechter werdender Nierenfunktion ab. Basierend auf Daten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und gesunden Probanden wurde mit Hilfe eines populationspharmakokinetischen Modells für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 2 (eGFR ≥ 60 und < 90 ml/min/1,73 m²) und im Stadium 3a (eGFR ≥ 45 und < 60 ml/min/1,73 m²) eine 1,5-fach höhere Exposition gegenüber Sotagliflozin errechnet als bei Probanden mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 3b (eGFR ≥ 30 und < 45 ml/min/1,73 m²) und im Stadium 4 (eGFR ≥ 15 und < 30 ml/min/1,73 m²) war die Exposition gegenüber Sotagliflozin um das 1,95- bzw. 2,25-Fache im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion war die AUC von Sotagliflozin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) nicht erhöht, während sie bei Patienten mit mittelschwer (Child-Pugh B) und schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) um das 3- bzw. 6-Fache erhöht war.

Bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sotagliflozin.

Körpergewicht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse sank die Exposition gegenüber Sotagliflozin bei höherem Körpergewicht. Daher kann es bei Patienten mit geringem Körpergewicht zu einer etwas erhöhten Exposition kommen, während bei Patienten mit hohem Gewicht die Exposition etwas vermindert werden kann. Die Unterschiede hinsichtlich der Exposition wurden jedoch nicht als klinisch relevant erachtet, weshalb keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Gewicht erforderlich ist.

Geschlecht und Ethnie

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten das Geschlecht sowie die ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sotagliflozin.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten wurde ein statistisch signifikanter Anstieg an follikulären Schilddrüsenkarzinomen bei Männchen beobachtet, die 75 mg/kg/Tag erhielten, was etwa dem 14-Fachen der für den Menschen empfohlenen maximalen (*maximum recommended human dose*, MRHD) und höchsten untersuchten Dosis entspricht. Eine Studie mit wiederholter Dosisgabe, in der mögliche Mechanismen untersucht wurden, die für die beobachtete erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten verantwortlich sind, kam zu dem

Schluss, dass die Zunahme mit einem Sotagliflozin-bedingten Anstieg von Thyrotropin (TSH) in Zusammenhang steht. In der Ratte wurde TSH als primäres Karzinogen angesehen, während Sotagliflozin als ein sekundäres Karzinogen fungierte. Die Veränderungen wurden als nicht relevant für den Menschen angesehen, da TSH beim Menschen nicht karzinogen wirkt.

Sotagliflozin war weder mutagen noch klastogen.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten zeigte Sotagliflozin keine Wirkung auf die Reproduktionsfähigkeit, Fertilität und Lebensfähigkeit des Embryos/Fetus.

In einer Toxizitätsstudie an juvenilen Ratten wurden Veränderungen der Nieren beobachtet, wenn Sotagliflozin während einer Phase der Nierenentwicklung gegeben wurde, die beim Menschen dem späten zweiten und dem dritten Trimenon entspricht. Die Exposition entsprach ungefähr der 5-fachen (Männchen) bzw. 11-fachen (Weibchen) klinischen Exposition bei der MRHD (*maximum recommended human dose*) und hatte eine reversible Dilatation der Nierentubuli zur Folge. In embryofetalen Entwicklungsstudien bei Ratten und Kaninchen wurde Sotagliflozin in Dosen von bis zu 350 mg/kg bei Ratten und 200 mg/kg bei Kaninchen oral verabreicht. In der Studie an Ratten wurden bei einer Exposition, die dem 158-Fachen der humanen Exposition bei 400 mg/Tag entspricht, embryonale Letalität, Auswirkungen auf das Fetuswachstum sowie kardiovaskuläre und skelettale Fehlbildungen beobachtet. Die bei 350 mg/kg/Tag aufgetretenen schädlichen Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung waren mit einer maternalen Toxizität assoziiert (Verlust an Körpergewicht/geringere Zunahme des Körpergewichts sowie verringerte Nahrungsaufnahme an den Trächtigkeitstagen 6 bis 8). Bei der Ratte lag die Exposition ohne beobachtbare schädliche Wirkung (*no observed effect level*, NOEL) das 40-Fache über der Exposition bei der für den Menschen empfohlenen maximalen Dosis (MRHD). Beim Kaninchen wurde bei Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag, was der bis zu 9-fachen Exposition bei der MRHD entspricht, keine Entwicklungstoxizität beobachtet.

In einer Studie zur prä-/postnatalen Entwicklung wurden bei Ratten keine Sotagliflozin-bedingten schädlichen Wirkungen bei trächtigen und säugenden Weibchen und der Entwicklung des Nachwuchses beobachtet.

In einer Studie zu möglichen Wirkungen von Sotagliflozin auf die Entwicklung juveniler Ratten wurde nach Gabe von oralen Dosen, die ungefähr dem bis zu 18- bzw. 31-Fachen der MRHD (400 mg/Tag) bei Männchen bzw. Weibchen entsprachen, keine Sotagliflozin-bedingte Toxizität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Talkum

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Macrogol
Titandioxid (E 171)
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Drucktinte:

Schellack
Eisen(II,III)-oxid
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen mit 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 Filmtabletten und eine Mehrfachpackung mit 200 Filmtabletten (2 Packungen mit je 100 Filmtabletten).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zynquista 200 mg Filmtabletten:

EU/1/19/1363/001 10 Filmtabletten
EU/1/19/1363/002 20 Filmtabletten
EU/1/19/1363/003 30 Filmtabletten
EU/1/19/1363/004 60 Filmtabletten
EU/1/19/1363/005 90 Filmtabletten
EU/1/19/1363/006 100 Filmtabletten
EU/1/19/1363/007 180 Filmtabletten
EU/1/19/1363/008 200 (2 x 100) Filmtabletten (Mehrfachpackung)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe Verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Zynquista (Sotaglifozin) zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ergänzend zu einer Insulintherapie bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes mellitus und einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 27 kg/m², die trotz optimaler Insulintherapie keine adäquate Blutzuckereinstellung erreichen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in

jedem Mitgliedsstaat Inhalt und das Format der Sotagliflozin-Schulungsmaterialien, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten sowie alle weiteren Aspekte, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien wurden als Leitfaden für das Risikomanagement der diabetischen Ketoazidose (DKA) bei Typ-1-Diabetes-Patienten erstellt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Sotagliflozin vermarktet wird, das medizinische Fachpersonal sowie Patienten und/oder Pflegepersonen, von denen zu erwarten ist, dass sie Zynquista verschreiben, abgeben oder anwenden werden, Zugriff haben auf:

- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal einschließlich einer Checkliste für verschreibende Ärzte
- Leitfaden für Patienten und/oder Pflegepersonen
- Patientenkarte

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal einschließlich der Checkliste für verschreibende Ärzte enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Sotagliflozin ist kein Ersatz für Insulin (und hat keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität).
- Das DKA-Risiko wird durch die Behandlung mit Sotagliflozin erhöht.
- Bei einer Behandlung mit Sotagliflozin spiegeln die Blutzuckerwerte den Insulinbedarf nicht adäquat wider und bei mit Sotagliflozin behandelten Patienten kann eine DKA auch bei Blutzuckerwerten unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten. Daher müssen neben dem Blutzuckerspiegel auch die Ketonwerte kontrolliert werden.
- Patienten mit euglykämischer DKA benötigen möglicherweise zusätzlich zur DKA-Standardbehandlung Glucose. Beim Auftreten einer DKA ist Sotagliflozin abzusetzen.
- Leitfaden für Ärzte zur Bewertung, ob der Patient für eine Sotagliflozin-Behandlung geeignet ist, z. B. Kriterien für die Patientenauswahl einschließlich Therapieadhärenz zur Insulinbehandlung und Insulinschwellenwerte, Beta-Hydroxybutyrat(BHB)-Werte < 0,6 mmol/l oder Ketone im Urin < ein Plus (+), BMI ≥ 27 kg/ml², Abwesenheit von DKA-Risikofaktoren.
- Leitfaden für Ärzte zur Bewertung, ob ein Patient geschult und bereit ist, seine Ketonwerte vor und während der Therapie zu messen.
- Zusammenfassung der Empfehlungen für Patienten, insbesondere im Hinblick auf Ketonkörpermessung und was bei Erkrankungen zu tun ist.
- Zu Pumpenanwendern: Die Verschreibung von Sotagliflozin ist auf Patienten zu beschränken, die in der Anwendung der Pumpe erfahren und mit gängigen Fehlerbehebungsstrategien bei Unterbrechung der Insulinzufuhr über die Pumpe vertraut sind.
- Beratung des Patienten und, während der Ermittlung der Ausgangsketonwerte ein bis zwei Wochen vor Behandlungsbeginn, Einschätzung der Therapietreue im Hinblick auf die Ketonkörpermessung sowie Sicherstellung, dass der Patient:
 - Eine Schulung zur Ketonkörpermessung erhalten hat, die Ergebnisse interpretieren und entsprechende Maßnahmen ergreifen kann.
 - Gewillt und fähig ist, Ketonkörpermessungen wie verordnet durchzuführen.
 - Ausreichend darüber informiert ist, was er bei einer Erkrankung tun muss.
- Sicherstellung, dass der Patient vor Einleitung der Behandlung mit Sotagliflozin auf eine optimale Insulintherapie eingestellt ist.
- Bei größeren chirurgischen Eingriffen oder stationärer Aufnahme aufgrund einer akuten schwerwiegenden Erkrankung ist die Behandlung mit Sotagliflozin vorübergehend zu beenden.
- Sollte die zusätzliche Behandlung von Sotagliflozin zu einer deutlichen Senkung des Insulinbedarfs führen, ist ein vorübergehendes Absetzen von Sotagliflozin in Betracht zu ziehen, um ein hohes DKA-Risiko zu vermeiden.

Der Leitfaden für Patienten und/oder Pflegepersonen enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Sotagliflozin ist kein Ersatz für Insulin.
- Bei mit Sotagliflozin behandelten Patienten kann eine DKA auch bei Blutzuckerwerten unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten, d. h. eine Erläuterung des Konzepts der euglykämischen DKA.

- Anzeichen und Symptome einer DKA, bei nicht angemessenem Management kann eine DKA schwerwiegend und tödlich sein.
- Wie Ketonwerte zu messen sind, wie die Ergebnisse zu interpretieren und was in Falle einer Hyperketonämie/DKA zu tun ist (sich umgehend an einen Arzt wenden bei BHB-Werten > 0,6 mmol/l und Auftreten von Symptomen oder bei BHB-Werten > 1,5 mmol/l mit oder ohne Symptome).
- Eine Reduzierung der Insulindosis sollte während der Behandlung nur zur Hypoglykämievermeidung erfolgen und vorsichtig durchgeführt werden, um Ketosen und DKA zu vermeiden.
- Während der Behandlung mit Sotagliflozin sollte nicht mit einer Kalorien- oder Kohlenhydratrestriktion begonnen werden.

Die Patientenkarte enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Die Patientenkarte sollte jedem Arzt, Apotheker sowie dem medizinischen Fachpersonal vorgezeigt werden, der/das aufgesucht wird.
- Bei mit Sotagliflozin behandelten Patienten kann eine DKA auch bei Blutzuckerwerten unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten.
- Anzeichen und Symptome einer DKA.
- Patienten mit euglykämischer DKA sollten zur Behandlung der DKA Glucose, Insulin und Flüssigkeit erhalten, Sotagliflozin ist abzusetzen.
- Vor operativen Eingriffen oder bei stationärer Behandlung aufgrund einer akuten schwerwiegenden Erkrankung sollte die Einnahme von Sotagliflozin vorübergehend unterbrochen werden.
- Kontaktdaten des verschreibenden Arztes und Name des Patienten.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Inzidenz von DKA bei mit Sotagliflozin behandelten T1DM-Patienten und die Wirksamkeit der in Europa implementierten risikominimierenden Maßnahmen abschätzen zu können, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Markteinführung von Sotagliflozin für T1DM in den Europäischen Ländern eine Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) auf Basis der vorhandenen Daten durchführen und einreichen.	31.12.2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynquista 200 mg Filmtabletten
Sotagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Sotagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette
10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
60 Filmtabletten
90 Filmtabletten
100 Filmtabletten
180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[„QR-Code wird eingefügt“ + <www.qr-zynquista.sanofi.eu>]

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/001 (200 mg – 10 Filmtabletten)
EU/0/00/000/002 (200 mg – 20 Filmtabletten)
EU/0/00/000/003 (200 mg – 30 Filmtabletten)
EU/0/00/000/004 (200 mg – 60 Filmtabletten)
EU/0/00/000/005 (200 mg – 90 Filmtabletten)
EU/0/00/000/006 (200 mg – 100 Filmtabletten)
EU/0/00/000/007 (200 mg – 180 Filmtabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zynquista

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERER UMKARTON Mehrfachpackung (mit Blue Box)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynquista 200 mg Filmtabletten
Sotagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Sotagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Mehrfachpackung: 200 (2 Packungen mit jeweils 100) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[„QR-Code wird eingefügt“ + <www.qr-zynquista.sanofi.eu>]

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/008 200 Filmtabletten (2 Packungen mit jeweils 100)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zynquista

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynquista 200 mg Filmtabletten
Sotagliflozin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Sotagliflozin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

100 Filmtabletten
Teil einer Mehrfachpackung, darf nicht separat verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

[„QR-Code wird eingefügt“ + <www.qr-zynquista.sanofi.eu>]

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/0/00/000/008 (200 mg – 2 Packungen mit je 100 Filmtabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zynquista

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynquista 200 mg Tabletten
Sotagliflozin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

sanofi-aventis groupe

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Patientenkarte

Patientenkarte

Diese Karte enthält wichtige Informationen zu diabetischer Ketoazidose (DKA).

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden: [Wird je nach Land angepasst (Telefonnummer aufnehmen ...)]

Information für den Patienten:

Bitte tragen Sie diese Karte immer bei sich und zeigen Sie sie jedem Arzt, Apotheker sowie dem medizinischen Fachpersonal, den/das Sie aufsuchen, um über Ihre aktuelle Behandlung mit ZYNQUISTA zu informieren.

Für weitere Informationen zu der mit Ihrem Arzt besprochenen Einnahme von ZYNQUISTA und dem DKA-Risiko, lesen Sie bitte den Leitfaden für Patienten und/oder Pflegepersonen. Lesen Sie für ausführliche Informationen und Hinweise zur Anwendung die Packungsbeilage von ZYNQUISTA.

Informationen für medizinisches Fachpersonal:

Dieser Patient nimmt ZYNQUISTA zur Behandlung seines Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM). Diese Behandlung wird zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ergänzend zu einer Insulintherapie angewendet bei Erwachsenen mit T1DM und einem BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, die trotz optimaler Insulintherapie die gewünschte Blutzuckereinstellung nicht erreichen.

- ZYNQUISTA erhöht das DKA-Risiko. Bei mit ZYNQUISTA behandelten Patienten kann eine DKA auch bei Blutzuckerwerten unter 14 mmol/l (250 mg/dl) auftreten. Dieses atypische Erscheinungsbild einer DKA kann die Diagnose und Behandlung verzögern.
- Bei Patienten, die ZYNQUISTA einnehmen, ist der Blutzuckerwert kein verlässlicher Indikator für eine DKA, daher ist eine zusätzliche Bestimmung von Ketonkörpern zwingend erforderlich.
- Anzeichen und Symptome einer DKA umfassen:
 - Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen,
 - Appetitlosigkeit,
 - übermäßiger Durst,
 - ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit,
 - Schwierigkeiten beim Atmen,
 - Verwirrtheit.
- Die Behandlung mit ZYNQUISTA ist sofort zu unterbrechen bei BHB-Werten $> 0,6 \text{ mmol/l}$ [ein Plus (+) für Ketone im Urin] und Auftreten von Symptomen, oder bei BHB-Werten $> 1,5 \text{ mmol/l}$ [zwei Plus (++) für Ketone im Urin] mit oder ohne Symptome.
- Patienten mit euglykämischer DKA sollten zur Behandlung der DKA Glucose, Insulin und Flüssigkeit erhalten, ZYNQUISTA ist abzusetzen.
- Vor operativen Eingriffen oder bei stationärer Behandlung aufgrund einer akuten schwerwiegenden Erkrankung sollte die Einnahme von ZYNQUISTA vorübergehend unterbrochen werden.

Patientenname:-----

Datum der erstmaligen Verschreibung von ZYNQUISTA:-----

Name der verordnenden Einrichtung:-----

Name des behandelnden Arztes:-----

Telefonnummer des behandelnden Arztes:-----

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zynquista 200 mg Filmtabletten Sotagliflozin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zynquista und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zynquista beachten?
3. Wie ist Zynquista einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zynquista aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zynquista und wofür wird es angewendet?

Zynquista enthält den Wirkstoff Sotagliflozin, der den Blutglucosespiegel (Blutzuckerspiegel) senkt. Sotagliflozin wirkt durch eine Verlangsamung und Reduzierung der Aufnahme von Glucose aus der Nahrung sowie durch eine Erhöhung der Glucosemenge, die mit dem Urin ausgeschieden wird. Beide Wirkungen helfen dabei zusammen, den Blutzuckerspiegel, der bei Patienten mit Diabetes erhöht ist, zu senken.

Zynquista wird bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes und einem Body-Mass-Index (BMI) von 27 oder höher zusätzlich zu einer Insulintherapie angewendet. BMI ist ein Maß für Ihr Körpergewicht im Verhältnis zu Ihrer Körpergröße. Bei Typ-1-Diabetes handelt es sich um eine Erkrankung, bei der das körpereigene Immunsystem die insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört, so dass der Körper zu wenig oder gar kein Insulin (das Hormon, das normalerweise Ihrem Blutzuckerspiegel kontrolliert) produziert.

Es ist wichtig, dass Sie weiterhin auf Ihre Ernährung achten und Ihren Trainingsplan und die Behandlung mit Insulin, wie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal vereinbart, fortsetzen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zynquista beachten?

Zynquista darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Sotagliflozin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Diabetische Ketoazidose ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der bei Diabetes auftreten kann, wenn die Ketonkörper-Konzentration in Ihrem Urin oder Blut, wie in Tests nachweisbar, erhöht ist. Wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf.

Das Risiko, dass sich eine diabetische Ketoazidose entwickelt, kann zunehmen bei längerem Fasten, übermäßigem Alkoholkonsum, Drogenmissbrauch, Dehydrierung, plötzlicher Reduzierung der Insulindosis oder einem erhöhten Insulinbedarf infolge einer größeren Operation, einer schwerwiegenden Erkrankung oder Infektion. Siehe auch Abschnitt 4.

In der Packung finden Sie neben dieser Packungsbeilage eine Patientenkarte, die wichtige Sicherheitshinweise enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Zynquista beachten müssen. Ihr Arzt wird mit Ihnen in einem speziellen Schulungsgespräch über das Risiko einer diabetischen Ketoazidose (DKA) sprechen, wie Sie Risikofaktoren, Anzeichen oder Symptome einer DKA erkennen, wie und wann man Ketonwerte misst und welche Maßnahmen bei erhöhten Ketonwerten zu ergreifen sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Zynquista einnehmen sowie während der Behandlung:

- wenn bei Ihnen die folgenden Symptome auftreten, die ein Anzeichen für einen ernstzunehmenden Zustand sein können, eine diabetische Ketoazidose (**siehe auch Abschnitt 4**):
 - Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen,
 - übermäßiger Durst,
 - anhaltende Müdigkeit,
 - hohe Mengen an Ketonen im Urin oder Beta-Hydroxybutyrat (BHB) im Blut,
 - Schwierigkeiten beim Atmen/schnelles, tiefes Atmen,
 - Atem mit fruchtigem Geruch,
 - Konzentrationsschwierigkeiten oder Verwirrtheit,
 - schneller Gewichtsverlust.
- wenn Sie akut erkrankt sind oder ein operativer Eingriff vorgenommen wird,
- wenn Sie keinen Zugang zu Ketontests haben oder bei erhöhten Ketonwerten in Blut oder Urin keine unmittelbare ärztliche Versorgung in Anspruch nehmen können,
- wenn Sie nur eine geringe Insulindosis benötigen,
- wenn Sie eine kalorienreduzierte, kohlenhydratreduzierte oder ketogene Diät einhalten,
- wenn bei Ihnen kürzlich oder wiederholt eine diabetische Ketoazidose aufgetreten ist (z. B. 1 Episode in den letzten 3 Monaten oder mehr als 1 Episode in den letzten 6 Monaten).
- wenn Sie Nierenprobleme haben,
- wenn Sie Leberprobleme haben,
- wenn Sie an einer Nieren- oder Harnwegsinfektion leiden. Ihr Arzt fordert Sie möglicherweise auf, Zynquista abzusetzen, bis Sie sich wieder erholt haben.
- wenn Sie bereits früher chronische oder wiederkehrende Pilzinfektionen im Genitalbereich (Soor) hatten,
- wenn bei Ihnen die Gefahr eines Flüssigkeitsmangels (Dehydrierung) besteht (z. B. wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die die Harnproduktion erhöhen [Diuretika] oder Ihren Blutdruck senken, oder wenn Sie älter als 65 Jahre sind). Fragen Sie, wie Sie eine Dehydrierung vermeiden können.
- wenn bei Ihnen Symptome wie Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Rötung oder Schwellung der Genitalien oder des Bereich zwischen Genitalien und After zusammen mit Fieber oder allgemeinem Unwohlsein auftreten. Diese Symptome können Anzeichen einer seltenen, aber lebensbedrohlichen Infektion sein, die nekrotisierende Fasziiitis des Perineums oder Fournier-Gangrän genannt wird und das Gewebe unter der Haut zerstört. Ein Fournier-Gangrän muss sofort behandelt werden.

Fußpflege

Bei allen Diabetes-Patienten ist es wichtig, die Füße regelmäßig zu untersuchen und alle weiteren Empfehlungen des medizinischen Fachpersonals zur Fußpflege zu befolgen.

Glucose im Urin

Aufgrund der Wirkungsweise von Zynquista werden während der Einnahme dieses Arzneimittels Urintests auf Zucker positiv sein.

Kinder und Jugendliche

Zynquista wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen, da seine Anwendung bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Einnahme von Zynquista zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt vor allem, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Digoxin oder Digitoxin (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Herzprobleme). Die Konzentration an Digoxin oder Digitoxin in Ihrem Blut muss bei gemeinsamer Einnahme mit Zynquista eventuell überprüft werden.
- Phenytoin oder Phenobarbital (Arzneimittel zur Anfallskontrolle bei Epilepsie)
- Ritonavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Rifampicin (Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose und einigen anderen Infektionen).

Da Sotagliflozin zusammen mit Insulin angewendet wird, können während der Behandlung Hypoglykämien auftreten. Ihr Arzt senkt möglicherweise Ihre Insulindosis.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beste Methode, Ihren Blutzucker während Ihrer Schwangerschaft zu kontrollieren. Zynquista sollte in den letzten sechs Monaten der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Wenn Sie stillen möchten oder bereits stillen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht. Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zynquista hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Zynquista wird jedoch zusammen mit Insulin angewendet, das zu niedrigen Blutzuckerspiegeln (Hypoglykämie) führen und Symptome wie Zittern, Schwitzen und Sehstörungen verursachen und dadurch Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Fahren Sie nicht und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich bei Ihrer Diabetesbehandlung schwindelig fühlen.

3. Wie ist Zynquista einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie Ihrem Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel müssen Sie einnehmen?

Die empfohlene Zynquista-Dosis beträgt eine 200 mg Tablette einmal täglich vor der ersten Mahlzeit des Tages. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Dosis auf 400 mg einmal täglich erhöht werden muss. Ihr Arzt wird die Dosis verschreiben, die für Sie am besten geeignet ist. Ändern Sie nicht Ihre Dosis, außer Ihr Arzt fordert Sie dazu auf.

Einnahme des Arzneimittels

- Zynquista wird einmal täglich eingenommen.
- Die Tablette ist vor der ersten Mahlzeit des Tages einzunehmen.
- Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes hinsichtlich Ihrer Insulindosierung, während Sie Zynquista einnehmen.

Ihr Arzt verschreibt Ihnen Zynquista zusätzlich zu Insulin, um Ihren Blutzuckerspiegel zu senken. Nehmen Sie diese(s) andere(n) Arzneimittel gemäß den Anweisungen Ihres Arztes ein, um so die besten Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zynquista eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Zynquista-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Packung des Arzneimittels mit.

Wenn Sie die Einnahme von Zynquista vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie es bemerken. Nehmen Sie nicht zwei Dosen Zynquista am selben Tag ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Zynquista abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von Zynquista nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt. Ihr Blutzuckerspiegel kann ansteigen, wenn Sie die Einnahme von Zynquista abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Diabetische Ketoazidose (DKA), tritt häufig auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Die folgenden Anzeichen und Symptome deuten auf eine diabetische Ketoazidose hin (siehe auch Abschnitt 2, „**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**“):

- Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen,
- übermäßiger Durst,
- anhaltende Müdigkeit,
- hohe Mengen an Ketonen im Urin oder Beta-Hydroxybutyrat (BHB) im Blut,
- Schwierigkeiten beim Atmen/schnelles, tiefes Atmen,
- Atem mit fruchtigem Geruch,
- Konzentrationsschwierigkeiten oder Verwirrtheit,
- schneller Gewichtsverlust.

Während der Behandlung mit Zynquista ist das Risiko für eine diabetische Ketoazidose (DKA) erhöht, die bei niedrigem, normalem oder hohem Blutzuckerspiegel auftreten kann. Überwachen Sie Ihren Ketonspiegel während der ersten beiden Wochen nach Beginn der Therapie mit Zynquista regelmäßig. Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt oder Sie sich in einer Situation befinden, die Ihr DKA-Risiko erhöhen könnte, müssen Sie Ihren Ketonspiegel überprüfen, entweder im Blut oder im Urin. Wenn Sie eine Insulinpumpe haben, überwachen Sie Ihren Ketonspiegel drei bis vier Stunden nach einem Wechsel von Pumpenmaterial.

Wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie eine DKA haben, oder Ihre Ketonwerte erhöht sind, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder suchen Sie sofort das nächstgelegene Krankenhaus auf. Der Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung mit Zynquista vorübergehend zu unterbrechen.

Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, möglicherweise bei einem speziell vereinbarten Schulungstermin, wie Sie bei erhöhten Ketonwerten vorzugehen haben, um eine DKA zu vermeiden (siehe Abschnitt 2).

Achten Sie darauf die Patientenkarte, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben und die auch in der Arzneimittelpackung enthalten ist, stets mit sich zu führen. Zeigen Sie sie jedem Arzt, jeder Krankenschwester und jedem Apotheker, den Sie aufsuchen. Sie können die Patientenkarte auch erhalten, indem Sie den QR-Code scannen oder die nachfolgende Webseite aufrufen:

[„QR-Code wird eingefügt“ + <www.qr-zynquista.sanofi.eu>]

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Genitale Pilzinfektionen (Soor) der Scheide (Anzeichen sind unter anderem Reizung, Juckreiz, ungewöhnlicher Ausfluss oder Geruch).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall,
- erhöhte Mengen an Ketonkörpern im Blut,
- genitale Pilzinfektionen (Soor) des Penis (Anzeichen sind unter anderem Reizung, Juckreiz, ungewöhnlicher Ausfluss oder Geruch),
- größere Mengen Urin beim Wasserlassen als üblich oder häufigeres Wasserlassen.
- Infektionen der Harnwege, Anzeichen sind unter anderem Brennen beim Wasserlassen, trüb aussehender Urin, Schmerzen im Becken oder Rückenschmerzen (wenn die Nieren betroffen sind).
- Dehydrierung (wenn der Körper zu viel Wasser verliert, Symptome sind unter anderem Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Schwächegefühl, insbesondere beim Aufstehen, Ohnmacht),
- Blähungen,
- Bluttests können erhöhte Mengen an „schlechtem Cholesterin“ (sogenanntes LDL – eine Fettverbindung, die in Ihrem Blut vorkommt) zeigen.
- Bluttests können erhöhte Mengen an roten Blutkörperchen (Hämoglobinwert) zeigen.
- Bluttests können eine veränderte Nierenfunktion zeigen (z. B. Kreatininwert).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zynquista aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass die Packung beschädigt ist oder Anzeichen aufweist, dass sie schon einmal geöffnet wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zynquista enthält

- Der Wirkstoff ist Sotagliflozin.
Jede Tablette enthält 200 mg Sotagliflozin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettkern: Mikrokristalline Cellulose (E 460i), Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum.
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol, Titandioxid (E 171), Talkum, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132).
 - Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid, Propylenglykol.

Wie Zynquista aussieht und Inhalt der Packung

Zynquista 200 mg Filmtabletten (Tabletten) sind oval, blau, mit dem Aufdruck „2456“ in schwarzer Tinte auf einer Seite (Tablettenlänge: 14,2 mm, Tablettenbreite: 8,7 mm).

Zynquista ist erhältlich in undurchsichtigen PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen mit 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 Filmtabletten und eine Mehrfachpackung mit 200 Filmtabletten (2 Packungen mit je 100 Filmtabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Paris
Frankreich

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.