

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg sotagliflozine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale, blauwe, filmomhulde tablet met de opdruk '2456' aan één kant met zwarte inkt (lengte tablet: 14,2 mm, breedte tablet: 8,7 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zynquista is geïndiceerd als aanvulling op een insulinebehandeling, om de glykemische controle te verbeteren bij volwassenen met diabetes mellitus type 1 met een *body mass index* (BMI) ≥ 27 kg/m² die, ondanks optimale insulinebehandeling, hun adequate glykemische controle niet hebben kunnen bereiken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Zynquista moet worden geïnitieerd en begeleid door een arts met ervaring in het beheersen van diabetes mellitus type 1.

Dosering

De aanbevolen dosering is 200 mg sotagliflozine eenmaal per dag, vóór de eerste maaltijd van de dag. Als na minimaal 3 maanden blijkt dat aanvullende glykemische controle nodig is, kan bij patiënten die de dosis van 200 mg sotagliflozine verdragen, de dosis worden verhoogd naar 400 mg eenmaal per dag.

Alvorens een behandeling met sotagliflozine 200 mg op te starten of alvorens de dosis te verhogen naar sotagliflozine 400 mg:

- Risicofactoren voor diabetische ketoacidose (DKA) dienen te worden vastgesteld en de ketonenwaarden moeten normaal zijn. Zijn de ketonengehaltes verhoogd (bètahydroxybutyraat [BHB] in het bloed $> 0,6$ mmol/l of een ketonurietest van één plus [+]), initieer dan geen behandeling met sotagliflozine of verhoog de dosis niet naar 400 mg tot de ketonenwaarden zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.4).
- Het wordt aanbevolen om bij patiënten als baseline meerdere ketonenwaarden van bloed of urine te bepalen gedurende een tot twee weken alvorens een behandeling met sotagliflozine op te starten; bovendien dienen patiënten vertrouwd te raken met hoe hun gedrag en de omstandigheden hun ketonenwaarden kunnen beïnvloeden.
- Patiënten moeten in staat zijn om zelf om te gaan met de dagelijkse aspecten van hun ziekte inclusief het zelf monitoren van glucose en ketonen.

- Patiënten moeten middels een speciale training over DKA geïnformeerd worden hoe de risicofactoren, signalen en verschijnselen van DKA te herkennen, hoe en wanneer de ketonenwaarden te monitoren en welke acties moeten worden ondernomen als de ketonenwaarden verhoogd zijn (zie rubriek 4.4).
- Correctie van volumedepletie voorafgaand aan initiatie van sotagliflozine wordt aanbevolen bij patiënten met deze aandoening (zie rubriek 4.4).

Sotagliflozine dient alleen te worden gebruikt als aanvulling op insuline. Om hypoglykemie bij de eerste dosis sotagliflozine te vermijden, kan bij het opstarten van de behandeling met sotagliflozine de eerste bolusinsuline bij de maaltijd met 20% worden verlaagd.

Daaropvolgende bolusdoses moeten individueel worden aangepast, afhankelijk van de bloedglucosewaarden. Bij initiatie van sotagliflozine wordt geen verlaging van basale insuline aanbevolen. Daarna dient men de basale insuline aan te passen naargelang de bloedglucosewaarden. Indien nodig moeten de insulinedoses heel voorzichtig worden verlaagd om ketose en DKA te voorkomen.

Ketonenmonitoring tijdens de behandeling:

Tijdens de eerste één tot twee weken behandeling met sotagliflozine moeten de ketonen regelmatig gecontroleerd worden. Na opstarten van de behandeling moet de frequentie van ketonenbepaling (bloed of urine) geïndividualiseerd worden, afhankelijk van de levensstijl en/of andere risicofactoren van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten worden voorgelicht over welke acties moeten worden ondernomen als de ketonenwaarden verhoogd zijn. De aanbevolen acties staan vermeld in tabel 1. Meting van het ketonengehalte in het bloed heeft de voorkeur boven urine.

Tabel 1: Te ondernemen acties in geval van verhoogde ketonenwaarden

Klinisch stadium	Bloedketonen (bèta-hydroxybutyraat)	Ketonurietest	Acties
Ketonemie of Ketonurie	0,6-1,5 mmol/l	Spoor of zwak +	Het kan zijn dat de patiënt extra snelwerkende insuline moet gebruiken en water moet drinken. Extra koolhydraten dienen ingenomen te worden als de glucosespiegels normaal of laag zijn. Ketonenwaarden moeten na twee uur opnieuw worden gemeten. Controleer de glucosespiegels regelmatig om hyperglykemie of hypoglykemie te vermijden. De patiënt moet onmiddellijk medisch advies inwinnen en stoppen met het nemen van sotagliflozine als de waarden verhoogd blijven en symptomen optreden.
Dreigende DKA	> 1,5-3,0 mmol/l	Matig ++	De patiënt moet onmiddellijk medisch advies inwinnen en stoppen met het nemen van sotagliflozine. Het kan zijn dat de patiënt extra snelwerkende insuline moet gebruiken en water moet drinken. Extra koolhydraten

			dienen ingenomen te worden als de glucosespiegels normaal of laag zijn. Ketonenwaarden moeten na twee uur opnieuw worden gemeten. Controleer de glucosespiegels regelmatig om hyperglykemie of hypoglykemie te vermijden.
Waarschijnlijke DKA	> 3,0 mmol/l	Sterk tot zeer sterk +++ / ++++	De patiënt moet onmiddellijk naar de spoedafdeling gaan en stoppen met het gebruik van sotagliflozine. Het kan zijn dat de patiënt extra snelwerkende insuline moet gebruiken en water moet drinken. Extra koolhydraten dienen ingenomen te worden als de glucosespiegels normaal of laag zijn.

Gemiste dosis

Als er een dosis is gemist, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Men mag niet op dezelfde dag een dubbele dosis innemen.

Speciale populaties

Ouderen

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen op basis van de leeftijd.

Bij patiënten van 65 jaar en ouder dient men rekening te houden met de nierfunctie en met een toegenomen risico op volumedepletie (zie rubriek 4.4 en 4.8). Voor patiënten van 75 jaar en ouder is de therapeutische ervaring met sotagliflozine beperkt en daarom is opstarten van sotagliflozine therapie niet aanbevolen.

Verminderde nierfunctie

Er wordt aanbevolen om de nierfunctie te beoordelen voor het opstarten van een behandeling met sotagliflozine en tijdens de periode daarna (zie rubriek 4.4).

Initiatie van sotagliflozine wordt niet aanbevolen als de geschatte glomerulaire filtratieratio (eGFR) lager is dan 60 ml/min/1,73 m² en het gebruik van sotagliflozine moet worden gestopt als de eGFR aanhoudend lager blijft dan 45 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Sotagliflozine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie, terminale nierziekte (end-stage renal disease, ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien het middel bij deze patiënten niet is onderzocht (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Sotagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten met matig en ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sotagliflozine bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Sotagliflozine wordt oraal ingenomen, eenmaal per dag vóór de eerste maaltijd van de dag.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diabetische ketoacidose

Natrium-glucose-cotransporter-2- (SGLT2-) remmers dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op DKA. In klinische onderzoeken (pool van twee 52 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken) met sotagliflozine was de incidentie van diabetische ketoacidose (DKA) hoger in de groep die werd behandeld met sotagliflozine dan in de placebogroep (zie rubriek 4.8).

Vóór de initiatie van sotagliflozine

Voordat een behandeling wordt opgestart, moeten patiënten worden beoordeeld op DKA-risico.

Sotagliflozine mag niet opgestart worden bij patiënten met een hoger risico op DKA, zoals:

- patiënten met lage insulinebehoefte,
- patiënten die niet de optimale insulinedosis krijgen of recent problemen hadden met therapietrouw, of die terugkomende problemen hebben met insulinedosering en bij wie het niet mogelijk is een adequate insulinedosering te handhaven,
- patiënten met een recente of herhaalde voorgeschiedenis van DKA (bijv. 1 episode in de afgelopen 3 maanden of meer dan 1 episode in de afgelopen 6 maanden),
- patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van acute medische ziekte of chirurgie,
- patiënten met verhoogde ketonenwaarden (BHB-waarde is hoger dan 0,6 mmol/l of de ketonurie is één plus [+]). Behandeling met sotagliflozine mag niet gestart worden als de ketonen verhoogd zijn (BHB-waarde is hoger dan 0,6 mmol/l) tot de ketonenwaarden normaal zijn (zie rubriek 4.2).
- patiënten die de ketonenwaarden niet kunnen of willen controleren,
- patiënten die staan op het handhaven van caloriebeperking, koolhydraatbeperking of een ketogeen dieet of die zichzelf chronisch te weinig insuline toedienen (bijvoorbeeld om een lipolytische status te behouden),
- patiënten die drugs of overmatig alcohol gebruiken.

Patiënten die een insuline-infusiepomp gebruiken, hebben een hoger risico op DKA en moeten ervaring hebben met het gebruik van de pomp, het wegnemen van veelvoorkomende oorzaken voor onderbrekingen van de insulinetoediening via de pomp (problemen met de inbrengplaats, verstopte slang, leeg reservoir, etc.) en het gebruik van aanvullende insuline-injecties met pen of spuit, zoals nodig bij een pompstoring.

Patiënten moeten overwegen om drie tot vier uur na het wisselen van pompmateriaal de ketonenwaarden te controleren. Patiënten die een pomp gebruiken, moeten ook hun ketonenwaarden controleren bij een vermoede insulineonderbreking, ongeacht de bloedglucosewaarden. Insuline-injecties moeten worden gegeven binnen 2 uur na een onverklaarbaar hoge bloedglucosewaarde en de behandeling met sotagliflozine moet worden onderbroken. Als de ketonen hoog zijn, volg dan de instructies in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Sotagliflozine mag alleen worden gegeven aan patiënten:

- met toegang tot ketonentestmaterialen en onmiddellijke toegang tot een arts als de bloed- of de urineketonen verhoogd zijn,
- die ketonenwaarden kunnen controleren en getraind zijn wanneer ze dat moeten doen.

Tijdens een speciale counselingssessie met de patiënt op het moment van het eerste voorschrift van sotagliflozine, laat u de Leidraad voor patiënten/verzorgers en de Patiëntenwaarschuwingskaart zien (ook beschikbaar via de QR-code of website). De Patiëntenwaarschuwingskaart is ook beschikbaar in de productverpakking.

De patiënten dienen geïnformeerd te worden over:

- hoe de risicofactoren te herkennen die hen vatbaar maken voor ketose en DKA (inclusief, maar niet beperkt tot, een recente of herhaalde voorgeschiedenis van DKA, gemiste of afgenomen insulinedoses, verlaging van de calorie-inname of ernstige uitdroging, zware inspanning, acute bijkomende ziekte, chirurgie, alcoholmisbruik en bij patiënten die een insulinepomp gebruiken: insuline-infusie onderbreking),
- hoe de signalen en symptomen van DKA te herkennen, waarbij benadrukt moet worden dat DKA ook kan optreden bij bloedglucosewaarden onder de 14 mmol/l (250 mg/dl),
- wanneer te stoppen met de sotagliflozinebehandeling (zie rubriek 4.2),
- welke acties te nemen als ketose/DKA wordt vermoed.

Het wordt aanbevolen dat patiënten als baseline meerdere ketonenwaarden van bloed of urine gaan meten gedurende een tot twee weken voorafgaand aan de initiatie van een behandeling met sotagliflozine. Bovendien moeten patiënten leren welk gedrag/welke omstandigheden in verband staan met verhoogde ketonenwaarden en hoe ze hiermee om kunnen gaan.

Beheersen van het risico op DKA

Het risico op diabetische ketoacidose moet in overweging worden genomen in het geval van niet-specifieke symptomen zoals nausea, braken, anorexie, abdominale pijn, overmatige dorst, moeite met ademen, verwarring, ongewone vermoeidheid of slaperigheid. Het is mogelijk dat bijwerkingen van sotagliflozine vergelijkbaar zijn met de symptomen van DKA. Patiënten dienen onmiddellijk onderzocht te worden op ketoacidose als deze symptomen voorkomen, door het meten van urine- of bloedketonen, ongeacht de bloedglucosewaarden. DKA-episodes tijdens sotagliflozinebehandeling kunnen atypisch zijn, met bloedglucosewaarden die niet zo hoog zijn als verwacht. Deze atypische DKA-presentatie (d.w.z. normale of licht verhoogde bloedglucosewaarden) kan de diagnose en behandeling vertragen.

Tijdens de behandeling met sotagliflozine

- De patiënt dient op de optimale insulinedosering te blijven.
- Indien nodig om hypoglykemie te voorkomen moet de insulinedosis voorzichtig worden verlaagd om ketose en DKA te voorkomen (zie rubriek 4.2).
- Overweeg het stopzetten van sotagliflozine als men met deze behandeling niet tot adequate insuline-instelling komt.

De behandeling met sotagliflozine moet worden stopgezet bij patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen voor grote chirurgische ingrepen of acute ernstige medische aandoeningen.

Ketonenmonitoring tijdens behandeling

Na initiatie van sotagliflozine dient men de ketonenwaarden regelmatig te controleren tijdens de eerste een tot twee weken, daarna dient de frequentie van de ketonenwaardenbepaling op individuele basis te gebeuren, gebaseerd op de levensstijl en/of risicofactoren van de patiënt. Voor alle patiënten wordt aanbevolen dat men de ketonen controleert bij een verandering in de normale routine, waaronder verminderde koolhydrateninname, tussentijdse ziekte, verminderde totale dagdosis aan insuline, fysieke activiteit en stress. Ketonen moeten herhaaldelijk worden gemeten als er symptomen zijn die overeenkomen met DKA of euglykemische DKA. Het meten van de ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven urine.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over welke acties moeten worden ondernomen als de ketonenwaarden verhoogd zijn. De aanbevolen acties staan vermeld in tabel 1 (zie rubriek 4.2).

Het beheersen van DKA

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, moet de behandeling met sotagliflozine onmiddellijk worden gestaakt.

Met sotagliflozine kan DKA aanwezig zijn met lage, normale of hoge bloedglucosewaarden. DKA dient te worden behandeld volgens de standaardzorg. Aanvullende koolhydraten kunnen nodig zijn afhankelijk van de glucosewaarden, alsook hydratatie en additionele snelwerkende insuline (zie tabel 1 in rubriek 4.2).

Het wordt niet aanbevolen opnieuw met sotagliflozine te starten, tenzij de oorzaak van de ketoacidose wordt vastgesteld en opgelost (bijv. falen van de pomp, een acute bijkomende kwaal, overmatige vermindering van insuline).

Verminderde nierfunctie

Abnormale nierfunctie (verhoogde serumcreatinine en verlaagde eGFR) kunnen optreden na initiatie van sotagliflozine (zie rubriek 4.8). Patiënten met hypovolemie lopen mogelijk meer kans op deze veranderingen.

Sotagliflozine dient niet te worden geïnitieerd bij patiënten met een eGFR van < 60 ml/min en dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend lager is dan 45 ml/min (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Sotagliflozine mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, terminale nierziekte (ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien het middel bij deze patiënten niet is onderzocht (zie rubriek 4.2).

Het controleren van de nierfunctie wordt als volgt aanbevolen:

- voorafgaand aan de initiatie van sotagliflozine en periodiek erna, ten minste eenmaal per jaar (zie rubriek 4.2),
- voorafgaand aan de start van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen en daarna periodiek,
- frequentere controle van de nierfunctie, minstens 2 tot 4 keer per jaar, bij patiënten met een eGFR onder 60 ml/min/1,73 m².

Verminderde leverfunctie

Er is beperkte ervaring met klinisch onderzoek bij patiënten met matige en ernstige verminderde leverfunctie. Sotagliflozine wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige en ernstige verminderde leverfunctie, omdat blootstelling aan sotagliflozine is toegenomen bij die patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hypotensie/volumepletie

Gebaseerd op het werkingsmechanisme van natrium-glucose-cotransporter-2- (SGLT2-) remmers, induceert sotagliflozine een osmotische diurese, door de glucose-excretie via de urine (UGE) te verhogen, hetgeen het intravasculair volume kan verminderen en de bloeddruk kan verlagen (zie rubriek 4.8 en 5.1). Sotagliflozine kan intravasculaire volumecontractie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Na initiatie van sotagliflozine kan symptomatische hypotensie optreden, met name bij patiënten met verminderde nierfunctie, ouderen, patiënten met lage systolische bloeddruk en patiënten die diuretica gebruiken. Voordat sotagliflozine wordt opgestart, dient de volumecontractie te worden beoordeeld en moet zo nodig de volumestatus worden gecorrigeerd. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypotensie na initiatie van de behandeling.

In geval van omstandigheden die kunnen leiden tot vloeistofverlies (bijv. gastro-intestinale aandoeningen), is het aanbevolen om zorgvuldig de volumestatus (bijv. via lichamelijk onderzoek, bloeddrukmeting, laboratoriumtests waaronder hematocriet) en elektrolyten te controleren bij patiënten die sotagliflozine gebruiken. Een tijdelijke stopzetting van de behandeling met sotagliflozine kan worden overwogen tot het vloeistofverlies is gecorrigeerd.

Genitale mycotische infecties

Overeenkomstig het mechanisme van SGLT2-remmers met verhoogde UGE, verhoogt sotagliflozine het risico op genitale mycotische infecties, zoals is gemeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of herhaalde genitale mycotische infecties lopen meer kans op het ontwikkelen ervan. Patiënten moeten op passende wijze worden gecontroleerd en behandeld.

Urineweginfecties

Tijdelijke stopzetting van sotagliflozine dient te worden overwogen tijdens het behandelen van pyelonefritis en urosepsis.

Ouderen

Ouderen kunnen een verhoogd risico hebben op volumedepletie (zie rubriek 4.2).

Amputatie van de onderste ledematen

Er is een toename waargenomen van amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) in lopende klinische langetermijnonderzoeken met andere SGLT2-remmers. Het is niet bekend of dit een klasse-effect is. Zoals bij alle patiënten met diabetes is het belangrijk patiënten te wijzen op routinematige preventieve voetverzorging.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (Fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen van andere SGLT2-remmers werden gevallen gemeld van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als Fournier-gangreen), bij vrouwelijke en mannelijke gebruikers. Dit is een zeldzame, maar ernstige en mogelijk levensbedreigende gebeurtenis die dringende chirurgische ingreep en behandeling met antibiotica vereist.

Patiënten moeten worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als ze een combinatie van symptomen ervaren van pijn, gevoeligheid, erythem of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees u ervan bewust dat ofwel urogenitale infectie of perineaal abces kunnen voorafgaan aan necrotiserende fasciitis. Als Fournier-gangreen wordt vermoed, moet sotagliflozine worden stopgezet en moet directe behandeling (inclusief antibiotica en chirurgisch debridement) worden ingesteld.

Laboratoriumanalyses van urine

Gezien het werkingsmechanisme zullen patiënten die sotagliflozine gebruiken positief testen op glucose in de urine.

Geneesmiddel-laboratoriumtestinterferentie

Interferentie met 1,5-anhydroglucitol- (1,5-AG-) test

Het opvolgen van de glykemische controle via een 1,5-AG-test wordt niet aanbevolen, aangezien metingen van 1,5-AG niet betrouwbaar zijn voor gebruik bij de glykemische controle van patiënten die geneesmiddelen gebruiken die SGLT2 inhiberen. Alternatieve methoden zouden gebruikt moeten worden voor de glykemische controle.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sotagliflozine

Gelijktijdige toediening van meerdere doses rifampicine, een inductor van diverse uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase- (UGT-) en cytochroom P450- (CYP-) metaboliserende enzymen, met een enkele dosis van 400 mg sotagliflozine, resulteerde in een afname in de AUC_{0-inf} (60%) en C_{max} (40%) van sotagliflozine. Deze verminderde blootstelling aan sotagliflozine kan de werkzaamheid doen afnemen. Als een enzyminductor (bijv. rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, ritonavir) gelijktijdig moet worden toegediend met sotagliflozine, overweeg dan frequente controle van de glucosewaarde.

Interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers toonden aan dat metformine, metoprolol, midazolam, rosuvastatine en orale anticonceptiva geen klinisch relevant effect hadden op de farmacokinetiek van sotagliflozine.

Effecten van sotagliflozine op andere geneesmiddelen

Er is een toename in AUC_{0-inf} en C_{max} van digoxine (respectievelijk 27% en 52%) bij gelijktijdige toediening met sotagliflozine 400 mg, als gevolg van remming van P-glycoproteïne door sotagliflozine. Patiënten die sotagliflozine gelijktijdig met digoxine gebruiken, dienen op toepasselijke wijze te worden gecontroleerd.

Een ongeveer 1,2- en 1,4-voudige toename van de totale blootstelling en C_{max} van rosuvastatine werd waargenomen bij gelijktijdige toediening met sotagliflozine en wordt niet klinisch relevant geacht. Echter, het mechanisme achter de beperkte toename in blootstelling wordt niet geheel duidelijk, aangezien sotagliflozine en M19 (sotagliflozine-3-O-glucuronide) worden gekenmerkt als BCRP-remmers *in vitro* en M19 ook als een OATP1B3- en OAT3-remmer. Rosuvastatine is een bekend OATP-, BCRP- en OAT3-

substraat. Het kan niet worden uitgesloten dat sotagliflozine een wisselwerking heeft met andere gevoelige OAT3-, OATP- en/of BCRP-substraten (bijv. fexofenadine, paclitaxel, bosentan, methotrexaat, furosemide, benzylpenicilline) waardoor de blootstelling mogelijk groter is dan bij rosuvastatine. Men dient te beoordelen of er extra veiligheidsmonitoring nodig is bij het gebruik van deze substraten.

Gebaseerd op in-vitrogegevens kan een inductie van CYP2C9, CYP2B6 en CYP1A2 niet worden uitgesloten. Substraten van deze enzymen dienen te worden gecontroleerd op afname van werkzaamheid.

Interactieonderzoeken uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers toonden aan dat sotagliflozine geen klinisch relevant effect had op de farmacokinetiek van metformine, metoprolol, midazolam en orale anticonceptiva.

Insuline

Insuline kan het risico op hypoglykemie doen toenemen. Mogelijk is een lagere dosis insuline nodig om het risico op hypoglykemie te minimaliseren wanneer het wordt gebruikt in combinatie met sotagliflozine (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sotagliflozine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft aangetoond dat sotagliflozine de placenta passeert. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Farmacologisch gerelateerde, omkeerbare veranderingen in de nieren werden waargenomen in een postnataal onderzoek bij ratten, overeenkomstig het tweede en derde trimester van menselijke zwangerschap (zie rubriek 5.3). Zynquista wordt daarom niet aanbevolen tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. De behandeling met sotagliflozine dient uit voorzorg te worden stopgezet bij vaststelling van een zwangerschap.

Borstvoeding

Er zijn bij de mens geen gegevens beschikbaar over het uitscheiden van sotagliflozine in moedermelk. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat sotagliflozine in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Zynquista mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is voor sotagliflozine geen onderzoek uitgevoerd naar vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zynquista heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dienen echter op de hoogte te zijn van het risico op hypoglykemie als sotagliflozine wordt gebruikt in combinatie met insuline.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren genitale mycotische infecties, diabetische ketoacidose en diarree.

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd in de pool van twee 52 weken durende placebogecontroleerde klinische onderzoeken die hierboven staan beschreven. De hieronder opgesomde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC). Frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer

vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Tabel met lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie van optreden		
	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Genitale mycotische infecties bij vrouwen ^{*, a, †}	Genitale mycotische infecties bij mannen ^{*, b, †} urine­weginfecties ^{*, †}	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Diabetische ketoacidose ^{*, †}	
Bloedvataandoeningen		Volumedepletie ^{*, c, †}	
Maag­darm­stelselaandoeningen		Diarree, flatulentie	
Nier- en urine­wegaandoeningen		Toegenomen mictie ^d , bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratie verlaagd [†]	
Onderzoeken		Bloedketon­licha­men verhoogd, serum­lipiden verhoogd ^e , hematocriet verhoogd ^f	

* Zie rubriek 4.4.

† Zie de subrubrieken voor aanvullende informatie.

^a Groepering van bijwerkingen is inclusief maar niet beperkt tot vulvovaginale mycotische infectie, vaginale infectie, vulvitis, vulvovaginale candidiasis, genitale ontsteking, genitale candidiasis, genitale mycotische infectie, vulvovaginitis, urogenitale infectie door schimmels.

^b Groepering van bijwerkingen is inclusief maar niet beperkt tot balanopostitis, genitale mycotische infectie, balanitis candida, epididymitis.

^c Groepering van bijwerkingen is inclusief dehydratie, hypovolemie, posturale duizeligheid, orthostatische hypotensie, hypotensie, syncope en presyncope wanneer gemeld in verband met volumedepletie.

^d Groepering van bijwerkingen is inclusief urine output verhoogd, polydipsie, dringende urinelozing, nachtelijke mictie, pollakisurie en polyurie.

^e Gemiddelde percentages voor de veranderingen vanaf baseline voor sotagliflozine 200 mg en 400 mg versus placebo waren respectievelijk HDL-C 3,3% en 4,2% versus 0,5%; LDL-C 5,0% en 6,1% versus 3,3%; triglyceriden 5,7% en 5,4% versus 2,7%.

^f Het aandeel proefpersonen dat voldeed aan het criterium hematocriet $> 50\%$ was hoger in de groepen met sotagliflozine 200 mg en 400 mg (6,7% en 8,2%) in vergelijking met de placebogroep (2,7%).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Diabetische ketoacidose

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met sotagliflozine werd patiënten geadviseerd de urine- of bloedketonen te controleren ingeval van vermoede symptomen van DKA, en medische hulp te zoeken als hun zelfgemeten bloedketonenwaarde $> 0,6$ mmol/l was. In de gepoolde gegevens van 52 weken was de incidentie van DKA op dosisafhankelijke wijze verhoogd voor sotagliflozine (respectievelijk 2,9% en 3,8% voor sotagliflozine 200 mg en 400 mg) in vergelijking met placebo (0,2%). De voor blootstelling aangepaste incidentieverhouding was 3,12, 4,19 en 0,21 proefpersonen per 100 patiëntjaren voor sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo. Vijftien van de 35 gevallen (43%) kreeg te maken met DKA met glucosewaarden in het glykemisch bereik van 8 tot 14 mmol/l. In een uitgebreidere pool met alle patiënten met diabetes mellitus type 1 in de fase 2- en 3-onderzoeken, was de voor blootstelling aangepaste incidentieverhouding 3,07, 5,29 en 0,76 proefpersonen per 100 patiëntjaren voor sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo (zie rubriek 4.4).

Volumedepletie

Sotagliflozine veroorzaakt osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie en bijwerkingen die in verband staan met volumedepletie. Bijwerkingen die in verband staan met volumedepletie (bijv. hypovolemie, verlaagde bloeddruk, verlaagde systolische bloeddruk, dehydratie, hypotensie, orthostatische hypotensie en syncope) werden gemeld door respectievelijk 2,7%, 1,1% en 1,0% van de patiënten die werden behandeld met sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo. Sotagliflozine kan het risico op hypotensie verhogen voor patiënten met risico op volumecontractie (zie rubriek 4.4).

Genitale mycotische infecties

De incidentie van genitale infecties bij vrouwen (bijv. vulvovaginale mycotische infectie, vaginale infectie, vulvovaginale candidiasis en vulvitis) was verhoogd in de sotagliflozine 200 mg en 400 mg groepen (respectievelijk 15% en 17%) in vergelijking met placebo (4,7%). De meeste voorvallen waren licht of matig van aard en er is geen ernstig geval gemeld. Stopzetting als gevolg van genitale mycotische infecties trad op bij respectievelijk 1,2%, 1,1% en 0,8% van de patiënten die werden behandeld met sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo.

De incidentie van genitale infecties bij mannen (bijv. balanopostitis, genitale mycotische infectie) was verhoogd voor sotagliflozine 200 mg (3,0%), sotagliflozine 400 mg (6,3%) in vergelijking met placebo (1,1%). Alle voorvallen waren licht of matig van aard en er waren geen ernstige gevallen. Stopzetting als gevolg van genitale mycotische infecties trad op bij respectievelijk 0%, 0,4% en 0,4% van de patiënten die werden behandeld met sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo.

Urineweginfecties

De totale frequentie van gemelde urineweginfecties was 7,1% en 5,5% voor sotagliflozine 200 mg en sotagliflozine 400 mg in vergelijking met 6,1% voor placebo. De incidentie van urineweginfecties bij vrouwelijke proefpersonen was 12%, 7% en 11%, en de incidentie van urineweginfecties bij mannelijke proefpersonen was 2,3%, 4,0% en 1,8% voor respectievelijk sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo. Alle gevallen van urineweginfectie waren licht of matig van aard, behalve één ernstig geval (mannelijke proefpersoon in de sotagliflozine 400 mg groep). Twee voorvallen (twee gevallen van cystitis) waren ernstig; beide traden op bij mannelijke proefpersonen in de groep met sotagliflozine 400 mg.

Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratie verlaagd en renaal gerelateerde voorvallen

Sotagliflozine werd geassocieerd met afnames van de gemiddelde eGFR bij week 4 (-4,0% en -4,3% voor sotagliflozine 200 mg en 400 mg) versus placebo (-1,3%), die over het algemeen omkeerbaar waren bij het voortzetten van de behandeling. Gemiddelde toenames in serumcreatinine vanaf baseline tot week 4 waren respectievelijk 4,0%, 4,3% en 1,4% voor sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo. Bij week 24 en 52 was de verandering van de creatinine vanaf baseline gelijk aan of minder dan 0,02 mg/dl voor zowel sotagliflozine 200 mg als sotagliflozine 400 mg.

De incidentie van renaal gerelateerde voorvallen was laag en was vergelijkbaar in alle groepen (1,5%, 1,5% en 1,3% voor sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg en placebo).

Tabel 3: Wijzigingen vanaf baseline in serumcreatinine en eGFR in de pool van twee 52-weekse placebogecontroleerde studies

		Placebo (n = 526)	Sotagliflozine 200 mg (n = 524)	Sotagliflozine 400 mg (n = 525)
Gemiddelde baselinewaarden	n	526	524	525
	Creatinine (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Gemiddelde verandering vanaf baseline bij week 4	n	511	502	505
	Creatinine (mg/dl)	0,01	0,03	0,04

	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Gemiddelde verandering vanaf baseline bij week 24	n	481	479	477
	Creatinine (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Gemiddelde verandering vanaf baseline bij week 52	n	374	392	380
	Creatinine (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij gezonde vrijwilligers werden meerdere doses van 800 mg eenmaal daags toegediend en deze doses werden goed verdragen.

In het geval van een overdosis dient toepasselijke ondersteunende behandeling te worden opgestart, overeenkomstig de klinische status van de patiënt.

De eliminatie van sotagliflozine door middel van hemodialyse is niet onderzocht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diabetesgeneesmiddelen, natrium-glucose-cotransporter-2- (SGLT2-) remmers, ATC-code: A10BK06

Werkingsmechanisme

Sotagliflozine is een dubbele remmer van natrium-glucose-cotransporter type 1 (SGLT1) en type 2 (SGLT2). Plaatselijke intestinale remming van SGLT1, de voornaamste transporter voor glucoseabsorptie, vertraagt en vermindert de glucoseabsorptie in het proximale deel van de darm, wat resulteert in een afzwakking en vertraging van postprandiale hyperglykemie. SGLT2 is de voornaamste transporter die verantwoordelijk is voor reabsorptie van glucose uit het glomerulair filtraat terug de circulatie in. Door remming van SGLT2 vermindert sotagliflozine de renale reabsorptie van gefilterde glucose en verlaagt het de renale drempel voor glucose, waardoor de glucose-excretie via de urine toeneemt.

Farmacodynamische effecten

Urinaire glucose-excretie

Consistent met SGLT2-remming was, in een 12 weken durend dosisbereikonderzoek, de voor placebo gecorrigeerde verandering vanaf baseline in urineglucose-excretie (UGE) per 24 uur toegenomen met 57,7 gram ($p < 0,001$) en 70,5 gram ($p < 0,001$) bij patiënten met type 1-diabetes die respectievelijk sotagliflozine 200 mg en 400 mg gebruikten, wat overeenkomt met SGLT2-remming.

Postprandiale glucosereductie

Consistent met SGLT1-remming was, in een 12 weken durend dosisbereikonderzoek, de voor placebo gecorrigeerde verandering vanaf baseline in de postprandiale glucose (PPG) na 2 uur, gemeten na een gestandaardiseerde gemengde maaltijd, afgenomen met 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) en 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) bij patiënten die respectievelijk 200 mg en 400 mg sotagliflozine gebruikten, wat overeenkomt met SGLT1-remming.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van sotagliflozine bij patiënten met type 1-diabetes die onvoldoende beheersing bereikten met hun huidige insuliner therapie, werden beoordeeld in drie dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. In InTandem1 (onderzoek 1) en InTandem2 (onderzoek 2) werd sotagliflozine als aanvulling gebruikt op geoptimaliseerde insuline, en in InTandem3 (onderzoek 3) werd sotagliflozine als aanvulling gebruikt op elk bestaand insulineschema bij patiënten die hun HbA1c-streefwaarden niet behaalden.

Onderzoek 1 en onderzoek 2

Met een achtergrond van geoptimaliseerde insuline werden de werkzaamheid en veiligheid van sotagliflozine 200 mg of 400 mg eenmaal per dag ten opzichte van enkel insuline beoordeeld in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (onderzoek 1 en 2), uitgevoerd bij 1.575 patiënten met diabetes type 1 die gebruik maakten van een insulinepomp of meerdere dagelijkse injecties. Elk onderzoek duurde 52 weken, met primaire en belangrijke secundaire eindpunten na 24 weken. Vanaf 6 weken voorafgaand aan randomisatie werd de insulinedosis aangepast (geoptimaliseerd) om de volgende glykemische streefwaarden te bereiken: zelfgecontroleerde bloedglucose (SMBG) vastend/preprandiaal van 4,4-7,2 mmol/l, en SMBG postprandiaal 2 uur/peik van < 10 mmol/l. Patiënten bleven daarna op geoptimaliseerde insuline en werden gerandomiseerd om sotagliflozine 200 mg, sotagliflozine 400 mg of enkel insuline te ontvangen. Voor de eerste maaltijd op dag 1 werden patiënten geïnstrueerd om hun berekende (of gewoonlijke) op maaltijd (koolhydraten) afgestemde bolusinsuline te verlagen met 30%. De insulineoptimalisatie werd voortgezet gedurende het hele onderzoek.

In onderzoek 1 werden in totaal 793 patiënten geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 46 jaar, 8,1% was 65 jaar of ouder. De gemiddelde duur van de diabetes was 24,4 jaar, 60% van de patiënten gebruikten een insulinepomp en 40% dienden dagelijks meerdere injecties toe. In het onderzoek was 48% man, 92% was blank en 84% van de gerandomiseerde patiënten heeft het onderzoek afgerond. De gemiddelde eGFR was 87 ml/min/1,73 m² en 5,7% van de patiënten had een eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m². De gemiddelde BMI was 30 kg/m² en 23% van de patiënten had een systolische bloeddruk (SBD) van ≥ 130 mmHg. Bij screening was de HbA1c 8,21%, 8,26% en 8,20% voor respectievelijk insuline, insuline + sotagliflozine 200 mg, en insuline + sotagliflozine 400 mg.

In onderzoek 2 werden in totaal 782 patiënten geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 41 jaar, 4,2% was 65 jaar of ouder. De gemiddelde duur van de diabetes was 18 jaar, 26% van de patiënten gebruikten een insulinepomp en 74% dienden dagelijks meerdere injecties toe. In het onderzoek was 52% man, 96,2% was blank en 87% van de gerandomiseerde patiënten heeft het onderzoek afgerond. De gemiddelde eGFR was 92 ml/min/1,73 m² en 3,3% van de patiënten had een eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m². De gemiddelde BMI was 28 kg/m² en 32% van de patiënten had een systolische bloeddruk (SBD) van ≥ 130 mmHg. Bij screening was de HbA1c 8,42%, 8,35% en 8,38% voor respectievelijk insuline, insuline + sotagliflozine 200 mg, en insuline + sotagliflozine 400 mg.

Bij week 24 gaf de behandeling met 200 mg of 400 mg sotagliflozine statistisch belangrijke verlagingen van de HbA1c (p -waarde $< 0,001$) in vergelijking met insuline alleen. De behandeling met sotagliflozine resulteerde ook in een afname van lichaamsgewicht en nuchter plasmaglucose (FPG) in vergelijking met insuline alleen (zie tabel 4).

De belangrijkste resultaten voor insulinedosering en voor de vragenlijsten 'Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire' en 'Diabetes Distress Screening Scale' worden weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Resultaten van 24 weken onderzoek met sotagliflozine bij patiënten met diabetes mellitus type 1 met onvoldoende controle met insuline (onderzoek 1 – onderzoek 2)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

	Onderzoek 1			Onderzoek 2		
	Insuline	Insuline + sotagliflozine 200 mg	Insuline + sotagliflozine 400 mg	Insuline	Insuline + sotagliflozine 200 mg	Insuline + sotagliflozine 400 mg
n	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Baseline (na 6 weken insuline-optimalisatie), gemiddeld	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Bij week 24, gemiddeld	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Gemiddelde van insuline alleen, LS-gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-0,36* [-0,45, -0,27]	-0,41* [-0,50, -0,32]	N.v.t.	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0% bij week 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123 (46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Lichaamsgewicht (kg)						
Baseline, gemiddeld	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	82,97
Verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Verschil met insuline alleen, LS-gemiddelde[95%-BI]	N.v.t.	-2,35* [-2,5, -1,85]	-3,45* [-3,95, -2,94]	N.v.t.	-1,98* [-2,53, -1,44]	-2,58* [-3,12, -2,04]
Bolusinsulinedosis (eenheden/dag)						
Baseline, gemiddeld	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
% verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
% verschil met enkel insuline, aangepast gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-5,70 [†] [-12,82, 1,42]	-12,67* [-19,79, -5,55]	N.v.t.	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]
Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire						
Baseline gemiddeld	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Verschil met placebo, LS-gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N.v.t.	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Diabetes Distress Screening Scale						
Baseline-score, gemiddeld	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5

	Onderzoek 1			Onderzoek 2		
	Insuline	Insuline + sotagliflozine 200 mg	Insuline + sotagliflozine 400 mg	Insuline	Insuline + sotagliflozine 200 mg	Insuline + sotagliflozine 400 mg
Verskil met placebo, LS- gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N.v.t.	-0,3* [-0,6, -0,0]	-0,4* [-0,7, -0,2]
Basale insulinedosis (eenheden/dag)						
Baseline, gemiddeld	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
% verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
% verschil met insuline alleen, LS-gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N.v.t.	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
n: alle gerandomiseerde en behandelde patiënten LS (least squares): kleinste-kwadratenmethode LS-gemiddelden na baseline, verschillen in LS-gemiddelden, 95%-BI's en p-waarden voor elk individueel onderzoek werden verkregen het invullen van ontbrekende gegevens * $p < 0,001$ † $p = 0,12$ ‡ $p = 0,034$						

Er kon geen verschil worden gevonden in HbA1c-verlaging in de subgroepen naar leeftijd, geslacht, ras, geografische regio, BMI op baseline, leeftijd bij diagnose, HbA1c op baseline, eGFR, duur van de ziekte en toedieningswijze van insuline.

In de gecombineerde onderzoeken 1 en 2 waren de voltooiingspercentages na 24 weken respectievelijk 89,5% bij patiënten met alleen insuline en 91,4% en 90,7% bij patiënten die 200 mg en 400 mg sotagliflozine kregen. De voltooiingspercentages na 52 weken waren respectievelijk 84,2%, 86,6% en 85,3%.

Werkzaamheid gedurende een periode van 52 weken

Aan het einde van de 24 weken was de verlaging in HbA1c -0,36% en -0,38% en na 52 weken -0,23% en -0,32% met sotagliflozine 200 mg en 400 mg, respectievelijk. Het aandeel patiënten met A1C < 7,0% na 24 weken was 19,0% voor placebo, 35,1% voor sotagliflozine 200 mg, 40,4% voor sotagliflozine 400 mg, en na 52 weken was het 18,3%, 28,6% en 31,6% voor placebo, sotagliflozine 200 mg en 400 mg respectievelijk.

Aan het einde van de 52 weken waren de verlaging in lichaamsgewicht, de gemiddelde dagelijkse dosis bolusinsuline en FPG behouden in vergelijking met insuline alleen.

CGM-subonderzoek: 2-uurs-PPG en tijd binnen bereik

Vanuit onderzoek 1 en onderzoek 2 deden 278 patiënten mee aan een geblindeerd subonderzoek van continue glucosebewaking (CGM) (zie tabel 5).

Tabel 5: Resultaten van het CGM-subonderzoek bij week 24 (gepoolde gegevens, onderzoek 1 en onderzoek 2)

Kenmerk	Insuline	Insuline + sotagliflozine 200 mg	Insuline + sotagliflozine 400 mg
n	93	89	96
Percentage tijd binnen bereik 3,9-10,0 mmol/l			
Baseline (na 6 weken insulineoptimalisatie), LS-gemiddelde	52,30	52,19	50,66
Verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	-1,26	4,09	10,45
Vershil met insuline alleen, LS-gemiddelde % (p-waarde)	N.v.t.	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001) [†]
2-uurs-postprandiale glucose na een gestandaardiseerde gemengde maaltijd, mmol/l			
Baseline (na 6 weken insulineoptimalisatie), gemiddeld	12,76	11,75	11,64
Verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	-0,44	-2,37	-2,71
Vershil met insuline alleen, LS-gemiddelde (p-waarde)	N.v.t.	-1,93 (0,004)	-2,27 (< 0,001)
* 5,35% meer tijd binnen bereik, komt overeen met 1,3 uur			
[†] 11,71% meer tijd binnen bereik, komt overeen met 2,8 uur			

Onderzoek 3

InTandem 3 (onderzoek 3) was een 24 weken durend onderzoek, uitgevoerd tegen een achtergrond van een bestaand insulineschema bij patiënten met diabetes type 1, die bij screening een HbA1c van $\geq 7,0\%$ tot $\leq 11,0\%$ hadden, voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van sotagliflozine 400 mg eenmaal per dag in vergelijking met insuline alleen.

Voor de eerste maaltijd op dag 1 werden patiënten geïnstrueerd om hun berekende (of gewoonlijke) op maaltijd (koolhydraten) afgestemde bolusinsuline te verlagen met 30%.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 43 jaar, 7,2% was 65 jaar of ouder. De gemiddelde duur van de diabetes was 20 jaar, 39% van de patiënten gebruikte een insulinepomp en 61% had een insulinebehandeling zonder pomp.

In het onderzoek was 50% man, 88 % was blank en 87% van de gerandomiseerde patiënten heeft het onderzoek afgerond.

De gemiddelde eGFR was 92 ml/min/1,73 m² en 5% van de patiënten had een eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m². De gemiddelde BMI was 28 kg/m² en 29% van de patiënten had een systolische bloeddruk (SBD) van ≥ 130 mmHg.

Na 24 weken waren de resultaten van de behandeling met sotagliflozine 400 mg vóór de eerste maaltijd van de dag: een statistisch significant hoger aantal patiënten die het primair eindpunt van nettovoordeel bereikten (aandeel patiënten met HbA1c < 7,0% in week 24 en geen episode van ernstige hypoglykemie, en geen episode van DKA vanaf randomisatie tot week 24) in vergelijking met insuline alleen (28,6% t.o.v. 15,2%) (p-waarde < 0,001) en een statistisch significante daling in de gemiddelde HbA1c (p-waarde < 0,001).

De behandeling met sotagliflozine had ook in een afname van lichaamsgewicht en bolusinsulinedosis tot gevolg in vergelijking met insuline alleen (zie tabel 6). De behandeling met sotagliflozine resulteerde ook in een afname van lichaamsgewicht en systolische bloeddruk (bij patiënten met SBD op baseline ≥ 130 mmHg) in vergelijking met insuline alleen (zie tabel 6). De gemiddelde resultaten van insulinebehandeling worden weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten van een 24 weken durend placebogecontroleerd onderzoek met sotagliflozine als aanvulling op een insulinebehandeling bij patiënten die niet voldoen aan hun HbA1c-streefwaarden (onderzoek 3):

Kenmerk	Insuline	Insuline + sotagliflozine 400 mg
n	703	699
HbA1c (%)		
Baseline, LS-gemiddelde	8,21	8,26
Verandering vanaf baseline, gemiddeld	-0,33	-0,79
Vershil van insuline alleen, LS-gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-0,46 [†] [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0% bij week 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline, gemiddeld	81,55	82,40
Verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	0,77	-2,21
Vershil met insuline alleen, LS-gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-2,98 [†] [-3,31, -2,66]
Bolusinsuline		
Baseline, gemiddeld in eenheden	28,72	27,34
% verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	6,62	-5,71
% verschil met enkel insuline, LS-gemiddelde	N.v.t.	-12,32 [†]
Basale insuline		
Baseline, gemiddeld in eenheden/dag	29,63	29,54
% verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	6,76	-3,11
% verschil met insuline alleen, LS-gemiddelde	N.v.t.	-9,88 [†]
Systolische bloeddruk bij mensen met baseline-SBD ≥ 130 mmHg*		
n	203	203
Baseline, gemiddelde in mmHg	139,9	140,5
Verandering vanaf baseline, LS-gemiddelde	-5,7	-9,2
Vershil met insuline alleen, aangepast gemiddelde [95%-BI]	N.v.t.	-3,5 [‡] [-5,7, -1,3]
* De systolische bloeddruk werd beoordeeld in week 16 LS-gemiddelde: kleinste kwadratengemiddelde [†] p < 0,001 [‡] p = 0,002		

Hypoglykemie

In de 52 weken durende onderzoeken was de incidentie van ernstige hypoglykemie en aantallen gedocumenteerde hypoglykemie (totaal en tijdens de nacht) lager met sotagliflozine in vergelijking met insuline alleen, zoals weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Incidentie van ernstige hypoglykemie en aantallen gedocumenteerde (totaal en tijdens de nacht) hypoglykemische voorvallen in de pool van twee 52 weken durende, placebogecontroleerde klinische onderzoeken

	Insuline (n = 526)	Insuline + sotagliflozine 200 mg (n = 524)	Insuline + sotagliflozine 400 mg (n = 525)
Incidentie van ernstige hypoglykemie (%) [*]	7,4	5,7	4,4
Verlaging van het risico van ernstige hypoglykemie in vergelijking met insuline alleen (%)	-	24 ^a	41 ^b
Aantal gedocumenteerde hypoglykemievoorvallen [‡] (per patiëntjaar) bij drempels van ≤ 3,1 of ≤ 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
Verlaging van het risico van gedocumenteerde hypoglykemie in vergelijking met insuline alleen bij drempels van ≤ 3,1 mmol/l (%)	-	21 ^c	18 ^c
Aantal gedocumenteerde nachtelijke [‡] hypoglykemievoorvallen [‡] (per patiëntjaar) bij drempels van ≤ 3,1 of ≤ 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
[*]Gedefinieerd als een voorval dat consistent is met hypoglykemie, waarbij de patiënt de hulp van een andere persoon nodig had om te herstellen, waarbij verlies van bewustzijn optrad of men een insult heeft ervaren (ongeacht of er biochemische documentatie van een lage glucosewaarde was). Alle voorgelegde ernstige gevallen van hypoglykemie zijn positief beoordeeld. [†] Gedefinieerd als een gedocumenteerde SMBG- of laboratoriumbloedglucosewaarde onder of gelijk aan de drempel van 3,1 of 3,9 mmol/l. [‡] Gedefinieerd als een voorval dat optrad tussen 00:00 en 05:59 uur. ^a p = 0,28 ^b p = 0,04 ^c p < 0,01			

In onderzoek 3 waren de incidenties van ernstige hypoglykemie na 24 weken 2,4% en 3,0% bij respectievelijk placebo en sotagliflozine 400 mg en de vermindering in het percentage hypoglykemische voorvallen na 24 weken (bloedglucose ≤ 3,1 mmol/l) voor sotagliflozine 400 mg was 22% (p < 0,001) vergeleken met alleen insuline.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

In de 3 gerandomiseerde klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten met type 1-diabetes werden patiënten met een eGFR < 45 ml/min/1,73 m² uitgesloten; 79 patiënten die werden blootgesteld aan sotagliflozine hadden een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en 841 patiënten hadden een eGFR ≥ 60 tot ≤ 90 ml/min/1,73 m². Een HbA1c-afname waargenomen bij patiënten met eGFR ≥ 60 tot < 90 ml/min/1,73 m² was vergelijkbaar met een HbA1c-afname waargenomen bij patiënten met een eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m². Bij patiënten met

een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² werd een numerieke HbA1c-reductie waargenomen. Er werden geen globale verschillen in veiligheid vastgesteld bij de behandeling met sotagliflozine in vergelijking met insuline alleen bij patiënten met een eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m².

Nuchter plasmaglucose

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van onderzoek 1 en onderzoek 2 resulteerde de behandeling met sotagliflozine als aanvulling op insuline in veranderingen in LS-gemiddelden vanaf baseline in FPG van -0,56 mmol/l voor sotagliflozine 200 mg en -0,87 mmol/l voor sotagliflozine 400 mg, vergeleken met insuline alleen (0,32 mmol/l) bij week 24.

In onderzoek 3 was er bij week 24 een significante verlaging in FPG van 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) met sotagliflozine 400 mg, vergeleken met insuline alleen.

Bloeddruk

In een vooraf gespecificeerde gepoolde analyse van onderzoek 1 en onderzoek 2 resulteerde de behandeling met sotagliflozine als aanvulling op insuline in een verlaging van de systolische bloeddruk (SBD) (-0,6 mmHg voor placebo, -2,6 mmHg voor sotagliflozine 200 mg en -4,1 mmHg voor sotagliflozine 400 mg) bij week 12. Een gepoolde analyse van verandering in de systolische bloeddruk bij patiënten met een systolische bloeddruk op baseline van ≥ 130 mmHg, vertoonde een grotere afname in systolische bloeddruk bij week 12 (-5,4 mmHg voor placebo, -9,0 mmHg voor sotagliflozine 200 mg en -10,7 mmHg voor sotagliflozine 400 mg).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zynquista in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 1 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (PK-) kenmerken van sotagliflozine zijn vastgesteld bij gezonde proefpersonen en bij diabetespatiënten. Tussen de twee populaties werden geen klinisch relevante verschillen gevonden.

Absorptie

De gemiddelde T_{max} varieerde van 1,25 tot 3 uur, gemeten over een eenmalige-dosisbereik van 400 tot 2000 mg. Na toediening van meerdere doses (dosis van 400 en 800 mg) varieerden de mediane T_{max} -waarden van 2,5 tot 4 uur.

De geneesmiddelfractie die werd geabsorbeerd na toediening van een eenmalige dosis [¹⁴C]-sotagliflozine werd geschat op ten minste 71%, gebaseerd op het detecteerbaar dosispercentage radioactiviteit in de urine en voor de sotagliflozine-metabolieten in de ontlasting.

Wanneer sotagliflozine-tabletten werden toegediend bij een hoogcalorisch ontbijt, was de plasmablootstelling aan sotagliflozine, zoals gemeten via C_{max} en AUC_{0-inf} , ongeveer respectievelijk het 2,5- en 1,5-voudige, in vergelijking met nuchtere toestand.

Distributie

Zowel sotagliflozine als de belangrijkste humane metaboliet 3-O-glucuronide (M19), vertoonden *in vitro* een hoge mate van binding aan humane plasmaproteïnen (niet-gebonden fractie ongeveer 2%), die niet afhankelijk was van de concentratie van sotagliflozine en M19. De hoge mate van eiwitbinding werd bevestigd in klinische onderzoeken en werd niet beïnvloed door verminderde nier- of leverfunctie.

Het schijnbare distributievolume van sotagliflozine na toediening van een enkele orale dosis van 400 mg [¹⁴C]-sotagliflozine bleek zeer hoog te zijn met een gemiddelde waarde van 9392 l.

Biotransformatie

Bij gezonde proefpersonen werd na toediening van een enkele dosis van 400 mg [^{14}C]-sotagliflozine waargenomen dat sotagliflozine uitgebreid werd gemetaboliseerd, voornamelijk tot M19, welke 94% van de radioactiviteit in het plasma vertegenwoordigde.

De primaire metaboliseroute van sotagliflozine bij mensen is via glucuronidering door uridine-5'-difosfaat-glucuronosyltransferases primair via UGT1A9 en in veel mindere mate door UGT1A1 en UGT2B7 evenals via oxidatie door CYP3A4.

Na incubatie van sotagliflozine met UGT1A9 was M19 de voornaamste waargenomen conjugaat. Er werden geen acylglucuronides van sotagliflozine gevonden.

In in-vitro-onderzoeken had sotagliflozine geen remmende werking op CYP1A2, -2C9, -2C19, -2D6, of -3A4, en geen inducerende werking op CYP1A2, -2B6, of -3A4.

Sotagliflozine en M19 hadden geen significant vermogen voor remming van OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 en OATP1B3.

M19 is een inductor en remmer van CYP3A4 en een remmer van CYP2D6.

In vitro vertoonde sotagliflozine een remmend effect op P-glycoproteïne en BCRP (borstkankerresistent eiwit). M19 toonde *in vitro* remmende effecten aan op OATP1B1/B3 en MRP2.

Eliminatie/excretie

Na toediening van een enkele dosis van 400 mg [^{14}C]-sotagliflozine werd een excretie van radioactiviteit in urine en ontlasting waargenomen van respectievelijk 57% en 37%. Deze resultaten geven aan dat de voornaamste eliminatieroute renaal is.

In urine was M19 de voornaamste metaboliet die werd aangetroffen en vertegenwoordigde gemiddeld 33% van de toegediende radioactieve dosis. Onveranderde [^{14}C]-sotagliflozine vormde de voornaamste radioactieve piek in fecale monsters en vertegenwoordigde gemiddeld 23% van de totaal toegediende radioactieve dosis. Bij gezonde vrijwilligers varieerde de gemiddelde totale schijnbare klaring (CL/F) van sotagliflozine van 261 tot 374 l/u. De geschatte CL/F bij gebruik van populatiefarmacokinetiek, welke voornamelijk patiënten met type 1-diabetes beoordeelde, was 239 l/u. Gemiddelde terminale halfwaardetijd ($T_{1/2}$) varieerde van 21 tot 35 uur voor sotagliflozine en van 19 tot 26 uur voor M19.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van sotagliflozine lijkt dosisproportioneel te zijn in het therapeutisch dosisbereik van 200 mg tot 400 mg per dag.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Blootstelling aan sotagliflozine werd beoordeeld in een gericht onderzoek bij proefpersonen met een lichte (creatinineklaring [CL_{cr}]: 60 tot minder dan 90 ml/min) en matige (CL_{cr} : 30 tot minder dan 60 ml/min) nierfunctiestoornis en met normale nierfunctie. Bij proefpersonen met verminderde nierfunctie was de blootstelling aan sotagliflozine na een enkele dosis van 400 mg ongeveer 1,7 maal hoger bij proefpersonen met een lichte en tot 2,7 maal hoger bij proefpersonen met matige nierfunctiestoornis, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie.

De schijnbare klaring van sotagliflozine nam af met de afname in nierfunctie. In een PK-populatiemodel met geïntegreerde gegevens van patiënten met verminderde nierfunctie en gezonde proefpersonen, werd geschat dat bij proefpersonen met chronische nierziekte (CKD) stadium II ($\text{eGFR} \geq 60$ en < 90 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) en chronische nierziekte stadium IIIa ($\text{eGFR} \geq 45$ en < 60 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) de blootstellingen aan sotagliflozine 1,5 maal hoger waren in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Voor proefpersonen met chronische nierziekte stadium IIIb ($\text{eGFR} \geq 30$ en < 45 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) en chronische nierziekte stadium IV ($\text{eGFR} \geq 15$ en < 30 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) waren de blootstellingen aan sotagliflozine 1,95 en 2,25 maal hoger in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

In een onderzoek met proefpersonen met verminderde leverfunctie was de AUC van sotagliflozine niet toegenomen bij proefpersonen met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-A), maar was ~ 3 keer zo hoog bij

proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-B) en ~ 6 keer zo hoog bij proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-C).

Ouderen

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd geen klinisch betekenisvol effect had op de farmacokinetiek van sotagliflozine.

Lichaamsgewicht

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse kan worden gesteld dat de blootstelling aan sotagliflozine afneemt naarmate het lichaamsgewicht toeneemt. Als gevolg daarvan kunnen patiënten met een lager gewicht een ietwat verhoogde blootstelling ervaren en patiënten met een hoog gewicht een ietwat verminderde blootstelling. De verschillen in blootstelling werden echter niet als klinisch betekenisvol gezien, en daarom is op basis van gewicht geen dosisaanpassing nodig.

Geslacht en ras

Uit een farmacokinetische populatieanalyse bleek dat geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect hadden op de PK van sotagliflozine.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een onderzoek naar carcinogeniteit bij ratten werd een statistisch belangrijke toename waargenomen in folliculair schildkliercarcinoom bij mannetjes, bij gebruik van 75 mg/kg/dag, ongeveer 14 maal de maximaal aanbevolen menselijke dosis (MRHD), de hoogste dosis die werd beoordeeld. In een onderzoek met herhaalde doses waarbij de mogelijke mechanismen werden onderzocht die verantwoordelijk zijn voor de toename in incidentie van schildkliercarcinoom waargenomen in het carcinogeniteitsonderzoek bij ratten, werd geconcludeerd dat de toename in verband stond met een sotagliflozinegerelateerde verhoging van het thyroïdstimulerend hormoon (TSH). Bij de rat wordt TSH beschouwd als het primair carcinogeen waarbij sotagliflozine fungeert als secundair carcinogeen. Deze veranderingen worden voor mensen niet als relevant beschouwd, aangezien TSH bij mensen niet carcinogeen is.

Sotagliflozine was niet mutageen of clastogeen.

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten had sotagliflozine geen effect op de voortplantingsfunctie, vruchtbaarheid en levensvatbaarheid van embryo/foetus.

In een toxicologisch onderzoek bij juveniele ratten werden renale veranderingen waargenomen wanneer sotagliflozine werd toegediend tijdens een periode van renale ontwikkeling die overeenkomt met het late tweede en het derde trimester van menselijke zwangerschap. Blootstelling was ongeveer 5 maal (mannelijke ratten) en 11 maal (vrouwelijke ratten) de klinische blootstelling bij de maximaal aanbevolen menselijke dosis en dit leidde tot omkeerbare tubulaire dilatatie.

In onderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen werd sotagliflozine oraal toegediend in doses tot 350 mg/kg bij ratten en tot 200 mg/kg bij konijnen. In het onderzoek bij ratten werden embryoletaliteit, effecten op foetale groei samen met cardiovasculaire en skeletafwijkingen waargenomen bij een blootstelling van het 158-voudige van de menselijke blootstelling bij 400 mg/dag. De nadelige effecten op de embryo-foetale ontwikkeling bij 350 mg/kg/dag werden geassocieerd met maternale toxiciteit (gewichtsverlies/verminderde gewichtstoename en afgenomen voedselconsumptie tijdens dag 6 tot 8 van de dracht. Blootstelling aan het 'no observed effect level' bij ratten was 40 maal de blootstelling bij de MRHD. Er werd geen ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij konijnen, bij doses tot 200 mg/kg/dag, wat tot 9 keer de menselijke blootstelling is bij de MRHD.

In een pre-/postnataal ontwikkelingsonderzoek werden geen aan sotagliflozine gerelateerde bijwerkingen waargenomen bij zwangere ratten en lacterende vrouwtjesratten, noch in de ontwikkeling van het nageslacht.

In een onderzoek waarbij de potentiële effecten van sotagliflozine op de ontwikkeling van juveniele ratten werden onderzocht, is geen aan sotagliflozine gerelateerde toxiciteit waargenomen na het toedienen van orale doses tot ongeveer het 18- en 31-voudige van de MRHD (400 mg/dag), respectievelijk voor mannetjes en vrouwtjes.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460i)
Croscarmellose natrium
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat
Talk

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Macrogol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Drukinkt

Schellak
IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/aluminium opake blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmomhulde tabletten, en een meervoudige verpakking van 200 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 100 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten:

EU/1/19/1363/001 10 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/002 20 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/003 30 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/004 60 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/005 90 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/006 100 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/007 180 filmomhulde tabletten
EU/1/19/1363/008 200 (2x100) filmomhulde tabletten (multiverpakking)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 April 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering in elke lidstaat van Zynquista (sotagliflozine) als aanvulling op een insulinebehandeling, om de glykemische controle te verbeteren bij volwassenen met diabetes mellitus type 1 met een *body mass index* (BMI) ≥ 27 kg/m², die ondanks optimale insulinebehandeling hun geschikte glykemische controle niet hebben kunnen bereiken, dient de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteit overeenstemming te bereiken over de inhoud en de opmaak van de educatieve materialen van sotagliflozine, waaronder de communicatiemedia, de voorwaarden voor distributie en alle andere aspecten van het programma.

De educatieve materialen zijn bedoeld om richtlijnen te geven voor het beheersen van het risico op diabetische ketoacidose (DKA) bij patiënten met diabetes type 1.

De vergunninghouder zal erop toezien dat in elke lidstaat waar sotagliflozine in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting sotagliflozine zullen voorschrijven of toedienen en alle patiënten/verzorgers die naar verwachting sotagliflozine zullen gebruiken, toegang hebben tot de volgende voorlichtingsmaterialen:

- Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg inclusief een checklist voor voorschrijvers
- Leidraad voor patiënten/verzorgers
- Patiëntenwaarschuingskaart.

De Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg inclusief de checklist voor voorschrijvers zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Sotagliflozine is geen vervanging voor insuline (en verandert de insulinegevoeligheid niet).
- Het risico op DKA is hoger bij een behandeling met sotagliflozine.
- Bij behandeling met sotagliflozine zullen de glucosespiegels de insulinebehoefte niet adequaat weerspiegelen en kan DKA optreden bij patiënten die met sotagliflozine worden behandeld, zelfs als de bloedglucosewaarden lager zijn dan 14 mmol/l (250 mg/dl). Daarom moet de glucosecontrole worden aangevuld met ketoncontrole.
- Patiënten met euglykemische DKA kunnen naast de standaardzorg voor DKA ook glucose nodig hebben en sotagliflozine moet worden gestaakt als DKA optreedt.
- Richtlijnen voor de arts om te beoordelen of de patiënt in aanmerking komt voor het voorschrijven van sotagliflozine, bijv. selectiecriteria voor de patiënt waaronder het zich houden aan de insulinebehandeling en insulinedrempels, bètahydroxybutyraat (BHB) van de patiënt $< 0,6$ mmol/l of ketonurie $< 1+$, BMI ≥ 27 kg/m², afwezigheid van risicofactoren voor DKA.
- Richtlijnen voor de arts om te beoordelen of de patiënt bereid en betrokken is om zelftests uit te voeren voor en tijdens de therapie.
- Samenvatting van de aanbevelingen voor patiënten, in het bijzonder met betrekking tot bloedketonenmetingen en de beheersing van ziektedagen.
- Aangaande gebruikers van een pomp: beperk het voorschrijven van sotagliflozine tot patiënten met ervaring in het gebruik van de pomp en het oplossen van veelvoorkomende problemen bij onderbrekingen van de insulinetoediening door de pomp in geval van een pompstoring.
- De patiënt dient te worden begeleid en gecontroleerd bij de naleving van de ketonenmonitoring, terwijl hij/zij 1 tot 2 weken voor het begin van de behandeling de ketonenwaarden vaststelt als baseline. Zorg ervoor dat de patiënt:
 - voorlichting/training gekregen heeft in het testen van ketonen en het interpreteren van/handelen naar testresultaten,
 - bereid/bekwaam is om ketonentests uit te voeren zoals voorgeschreven,
 - adequaat geïnformeerd is over de beheersing van ziektedagen.
- Er dient voor gezorgd te worden dat de insulinetherapie van de patiënt optimaal is ingesteld voordat de behandeling met sotagliflozine wordt gestart.
- De behandeling met sotagliflozine moet tijdelijk worden stopgezet voorafgaand aan chirurgische ingrepen of in geval van ziekenhuisopname wegens acute ernstige ziekte.
- Als de toevoeging van sotagliflozine tot een duidelijke vermindering van de insulinebehoefte leidt, moet het stopzetten van sotagliflozine worden overwogen om een hoog risico van DKA te vermijden.

De Leidraad voor patiënten/verzorgers zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Sotagliflozine is geen vervanging voor insuline.
- DKA kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met sotagliflozine, zelfs als de bloedglucosewaarden onder de 14 mmol/l (250 mg/dl) zijn (dus het begrip 'euglykemische DKA' zal worden uitgelegd).
- Tekenens/symptomen van DKA – als DKA niet adequaat behandeld wordt, kan deze ernstig en fataal zijn.

- Hoe ketonen gemeten kunnen worden, hoe de resultaten geïnterpreteerd moeten worden en wat te doen bij hyperketonemie/DKA (neem onmiddellijk contact op met de zorgverlener bij een BHB > 0,6 mmol/l met symptomen, of bij een BHB > 1,5 mmol/l met of zonder symptomen).
- De insulinedosis mag tijdens de behandeling alleen worden verlaagd wanneer dat nodig is ter voorkoming van hypoglykemie en moet voorzichtig gebeuren om ketose en DKA te voorkomen.
- Er mag tijdens de behandeling met sotagliflozine niet met caloriebeperking of koolhydraatbeperking worden gestart.

De Patiëntenwaarschuwingskaart zal de volgende belangrijke elementen bevatten:

- De Patiëntenwaarschuwingskaart moet worden voorgelegd bij ieder bezoek aan uw zorgverlener.
- DKA kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met sotagliflozine, zelfs als de bloedglucosewaarden lager zijn dan 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Tekenen/symptomen van DKA.
- Patiënten met euglykemische DKA moeten glucose, insuline en vloeistoffen voor DKA krijgen, sotagliflozine moet worden stopgezet.
- Sotagliflozine moet tijdelijk worden stopgezet voorafgaand aan chirurgische ingrepen of ziekenhuisopname wegens acute ernstige ziekte.
- Contactgegevens van de voorschrijver van sotagliflozine en de naam van de patiënt.

• **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Om de incidentie van DKA bij met sotagliflozine behandelde T1DM-patiënten te schatten teneinde de effectiviteit van de in Europa uitgevoerde risicominimalisatiemaatregelen te beoordelen, moet de vergunninghouder de resultaten van een observationele cohortstudie uitvoeren en indienen met gebruikmaking van bestaande gegevensbronnen in Europese landen waar sotagliflozine voor T1DM zal worden gelanceerd.	31-12-2014

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (met bluebox)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten
sotagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg sotagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet
10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zynquista

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING multiverpakking (met bluebox)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten
sotagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg sotagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 200 (2 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/19/1363/008 200 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 100)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zynquista

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BINNENVERPAKKING (zonder bluebox)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten
sotagliflozine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 200 mg sotagliflozine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

100 filmomhulde tabletten
Deel van een multiverpakking, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 verpakkingen van 100 filmomhulde tabletten)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Zynquista

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynquista 200 mg tabletten
sotagliflozine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Guidehouse Germany GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Patiëntenwaarschuwingskaart

Patiëntenwaarschuwingskaart:

Deze kaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie over diabetische ketoacidose (DKA).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb – website: www.lareb.nl

Informatie voor de patiënt:

Draag deze kaart altijd bij u en toon hem aan alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die u raadpleegt, om hen te informeren over uw huidige behandeling met Zynquista.

Raadpleeg de Leidraad voor patiënten/verzorgers voor meer informatie zoals besproken met uw arts over het innemen van Zynquista en het risico op DKA. Lees de bijsluiter van Zynquista voor de volledige informatie en gebruiksaanwijzing.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Deze patiënt gebruikt Zynquista voor de behandeling van diabetes mellitus type 1 (T1DM). Deze behandeling is geïndiceerd als aanvulling op een insulinebehandeling, om de glykemische controle te verbeteren bij volwassenen met T1DM met een BMI ≥ 27 kg/m², die ondanks optimale insulinebehandeling hun gewenste glykemische controle niet hebben kunnen bereiken.

- Zynquista verhoogt het risico op DKA. DKA kan bij patiënten die met Zynquista worden behandeld zelfs optreden als de bloedglucosespiegel lager is dan 14 mmol/l (250 mg/dl). Dit atypische optreden van DKA kan de diagnose en behandeling vertragen.
- Glucose is bij patiënten die Zynquista gebruiken geen betrouwbare marker voor DKA en moet aangevuld worden met ketonencontrole.
- Teken en symptomen van DKA kunnen onder andere zijn:
 - misselijkheid, braken of buikpijn
 - anorexie
 - overmatige dorst
 - ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid
 - moeite met ademen
 - verwardheid
- Zet het gebruik van Zynquista onmiddellijk stop bij een BHB-niveau van de patiënt van $> 0,6$ mmol/l (ketonurietest 1+) met symptomen, of bij een BHB van $> 1,5$ mmol/l (ketonurietest 2+) met of zonder symptomen.
- Patiënten met euglykemische DKA moeten glucose, insuline en vloeistoffen voor DKA ontvangen; sotagliflozine moet worden stopgezet.
- Zynquista moet tijdelijk worden stopgezet voorafgaand aan een chirurgische ingreep of ziekenhuisopname wegens acute ernstige ziekte.

Naam van de patiënt:-----

Datum eerste voorschrijving Zynquista®:-----

Naam centrum:-----

Naam behandelend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:-----

Contactnummer behandelend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:-----

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten sotagliflozine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zynquista en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zynquista en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Zynquista bevat de werkzame stof sotagliflozine, een geneesmiddel dat de bloedglucosespiegel (bloedsuiker) verlaagt. Sotagliflozine werkt door de absorptie van glucose uit voedsel te vertragen en verminderen, en door de hoeveelheid glucose die wordt uitgescheiden in de urine te vergroten. Deze twee werkingen samen helpen om de verhoogde glucosespiegel in het bloed bij diabetespatiënten te verlagen.

Zynquista wordt gebruikt als toevoeging aan een behandeling met insuline bij volwassenen met diabetes type 1 met een *body mass index* (BMI) groter dan of gelijk aan 27. BMI is een meting voor uw gewicht in relatie tot uw lengte. Diabetes type 1 is een ziekte waarbij het immuunsysteem van uw lichaam de cellen van de alvleesklier die insuline produceren, vernietigt waardoor het lichaam weinig tot geen insuline, het hormoon dat normaal gesproken uw bloedglucosespiegel controleert, aanmaakt.

Het is belangrijk dat u doorgaat met uw dieet en lichaamsbewegingsplan en dat u de insulinebehandeling blijft gebruiken zoals u bent overeengekomen met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Wordt uw klacht niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Diabetische ketoacidose (DKA) is een mogelijk levensbedreigend probleem dat kan optreden bij diabetes, vanwege een verhoogd gehalte aan 'ketonlichamen' in uw bloed of urine, te zien via tests. Als u deze verschijnselen ontwikkelt, neem dan contact op met uw arts of ga meteen naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Het risico op het ontwikkelen van diabetische ketoacidose kan groter worden door langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, drugsgebruik, uitdroging, plotselinge verlagingen in de dosis insuline, of een grotere behoefte aan insuline veroorzaakt door een grote operatie, ernstige ziekte of infectie. Zie ook rubriek 4.

Naast deze bijsluiter zit er een waarschuwingskaart voor patiënten bij deze verpakking, waarop belangrijke veiligheidsinformatie staat die u nodig heeft vóór en tijdens behandeling met Zynquista. Uw arts zal een speciale voorlichtingssessie inplannen om het risico van DKA te bespreken, hoe u DKA-risicofactoren of verschijnselen kunt herkennen, hoe en wanneer u ketonenwaarden kunt controleren en welke acties u moet ondernemen wanneer de ketonenwaarden verhoogd zijn.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt, en tijdens de behandeling:

- als u een van de volgende verschijnselen heeft, die een teken kunnen zijn van een zeldzame maar ernstige aandoening, diabetische ketoacidose (**zie ook rubriek 4**):
 - misselijkheid, braken of buikpijn
 - overmatige dorst
 - een continu vermoeid gevoel
 - een hoog gehalte aan ketonen in urinetests of bètahydroxybutyraat (BHB) in bloedtests
 - moeilijk ademen / snel, diep ademen
 - een fruitgeur van de adem
 - moeite met concentreren; verwarring
 - snel gewichtsverlies
- als u een acute ernstige ziekte of chirurgische ingreep heeft
- als u geen toegang heeft tot ketontestmaterialen of geen directe toegang tot een arts als er sprake is van verhoogde ketonenwaarden in het bloed of de urine
- als u een lage dosis insuline gebruikt
- als u een caloriebeperking, koolhydraatbeperking of ketogeen dieet volgt
- als u een recente of terugkerende geschiedenis van diabetische ketoacidose heeft gehad (bijv. 1 episode in de afgelopen 3 maanden of meer dan 1 episode in de afgelopen 6 maanden)
- als u nierproblemen heeft
- als u leverproblemen heeft
- als u een infectie heeft van de nieren of de urinewegen. Mogelijk zal uw arts u vragen te stoppen met Zynquista tot u weer beter bent.
- als u een voorgeschiedenis heeft van chronische of herhaalde genitale schimmelinfecties (spruw)
- als u mogelijk risico loopt op uitdroging (bijvoorbeeld als u geneesmiddelen neemt die de urineproductie verhogen [diuretica] of uw bloeddruk verlagen, of als u ouder bent dan 65 jaar). Vraag naar manieren om uitdroging te voorkomen.
- als u een combinatie ontwikkelt van verschijnselen van pijn, gevoeligheid, roodheid of zwelling van de geslachtsdelen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, koorts en zich algemeen onwel voelen. Deze verschijnselen kunnen een teken zijn van een zeldzame, maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum of Fournier-gangreen, die het weefsel onder de huid vernietigt. Fournier-gangreen moet onmiddellijk behandeld worden.

Voetverzorging

Voor alle patiënten met diabetes is het belangrijk om de voeten regelmatig te controleren en het advies over voetverzorging van uw arts of verpleegkundige op te volgen.

Urineglucose

Vanwege de manier waarop Zynquista werkt zal uw urine positief testen op de aanwezigheid van suiker tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zynquista wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het bij deze patiënten niet is onderzocht.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Zynquista nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is met name belangrijk om uw arts te vertellen dat u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- digoxine of digitoxine (geneesmiddelen voor hartproblemen). Mogelijk moet het gehalte aan digoxine of digitoxine in uw bloed worden gecontroleerd als u deze geneesmiddelen inneemt met Zynquista.
- fenytoïne of fenobarbital (epilepsiegeneesmiddelen om aanvallen onder controle te houden)
- ritonavir (een geneesmiddel voor de behandeling van een hiv-infectie)
- rifampicine (een antibioticum gebruikt om tuberculose te behandelen en sommige andere infecties).

Omdat u Zynquista samen met insuline gebruikt, kan tijdens de behandeling hypoglykemie optreden. Uw arts kan de dosis insuline verlagen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Overleg met uw arts wat de beste manier is om uw bloedglucose onder controle te houden tijdens uw zwangerschap. Zynquista mag niet gebruikt worden in de laatste zes maanden van de zwangerschap.

Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt als u borstvoeding wilt geven of als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of dit geneesmiddel overgaat in de moedermelk. Neem dit geneesmiddel niet in als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Zynquista invloed heeft op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen. Zynquista wordt echter samen met insuline gebruikt, wat ervoor kan zorgen dat uw bloedglucosewaarden te laag worden (hypoglykemie) en u verschijnselen kunt krijgen zoals trillen, zweten en veranderingen in het gezichtsvermogen. Dit kan een invloed hebben op uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines als u zich duizelig voelt tijdens uw diabetesbehandeling.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel neemt u in?

De aanbevolen dosering is één tablet van 200 mg eenmaal daags voor de eerste maaltijd van de dag. Uw arts zal beslissen of u de dosis kunt verhogen naar 400 mg, eenmaal per dag.

Uw arts zal u de correcte dosis voorschrijven. Verander uw dosis niet, tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Zynquista dient eenmaal daags via de mond te worden ingenomen.
- Neem de tablet in vóór de eerste maaltijd van de dag.
- Volg de instructies van uw arts betreffende het aanpassen van uw insuline wanneer u Zynquista gebruikt.

Uw arts zal u Zynquista samen met een insulinebehandeling voorschrijven om het gehalte aan suiker in uw bloed te verlagen. Volg de instructies van uw arts over hoe dit andere geneesmiddel ingenomen moet worden voor het beste resultaat voor uw gezondheid.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten Zynquista heeft ingenomen dan is voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga naar een ziekenhuis. Neem de geneesmiddelverpakking mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis heeft gemist, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Zynquista zonder eerst met uw arts te overleggen. Uw bloedglucosespiegel kan stijgen als u stopt met Zynquista.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met een arts of met het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Diabetische ketoacidose (DKA); soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Dit zijn de tekenen en verschijnselen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2, onder

‘Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen’):

- o misselijkheid, braken of buikpijn
- o overmatige dorst
- o een continu vermoeid gevoel
- o een hoog gehalte aan ketonen in urinetests of bètahydroxybutyraat (BHB) in bloedtests
- o moeilijk ademen / snel, diep ademen
- o een fruitgeur van de adem
- o moeite met concentreren; verwarring
- o snel gewichtsverlies

Tijdens de behandeling met Zynquista loopt u een hoger risico op DKA. Deze aandoening kan optreden bij een lage, normale of hoge bloedglucosespiegel. Controleer uw ketonen regelmatig tijdens de eerste twee weken na het starten met Zynquista. Heeft u een van deze verschijnselen of verkeert u in een situatie waarin uw risico op DKA kan toenemen, controleer dan uw ketonengehalte, hetzij in uw bloed of via de urine. Als u een insulinepomp gebruikt, controleer dan uw ketonengehalte drie tot vier uur na het wisselen van de pompmaterialen. In het geval van mogelijke DKA of bij een verhoogd ketonengehalte neemt u onmiddellijk contact op met uw arts of gaat u meteen naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De arts kan besluiten om de behandeling met Zynquista tijdelijk stop te zetten.

Tijdens de door uw arts ingeplande speciale voorlichtingssessie, kunt u met uw arts bespreken hoe u met een verhoogde ketonenwaarde omgaat om DKA te voorkomen (zie rubriek 2).

Zorg ervoor dat u de waarschuwingskaart voor patiënten, die u van uw arts heeft gekregen en die u ook in de verpakking vindt, altijd bij u draagt. Laat hem aan alle artsen, verpleegkundigen of apothekers zien als u een behandeling nodig heeft. U kunt ook de waarschuwingskaart voor patiënten krijgen door de QR-code te scannen of door naar de onderstaande website te gaan:

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- schimmelinfectie (spruw) van de vagina (tekenen zijn onder andere irritatie, jeuk, ongewone afscheiding of geur)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- een toename van ‘ketonlichamen’ in uw bloed

- schimmelinfectie (spruw) van de penis (tekenen zijn onder andere irritatie, jeuk, ongewone afscheiding of geur)
- meer urine uitplassen dan normaal of vaker moeten plassen
- urineweginfectie; tekenen zijn een branderig gevoel bij het plassen, urine die troebel lijkt, pijn in het bekken of middenrugpijn (wanneer de nieren geïnfecteerd zijn)
- uitdroging (uw lichaam verliest te veel water; verschijnselen zijn een droge mond, zich duizelig, licht in het hoofd of zwak voelen, vooral wanneer u opstaat, flauwvallen)
- winderigheid
- bloedtests kunnen een toename laten zien in de hoeveelheid slechte cholesterol (LDL genoemd – een soort vet in uw bloed)
- bloedtests kunnen een toename laten zien in de hoeveelheid rode bloedcellen in uw bloed (hematocriet genoemd)
- bloedtests kunnen een toename laten zien die iets zegt over de nierfunctie (zoals ‘creatinine’).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking beschadigd is of het lijkt dat ermee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sotagliflozine.
- Elke tablet bevat 200 mg sotagliflozine
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Kern van de tablet: microkristallijne cellulose (E460i), natriumcroscarmellose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide; magnesiumstearaat; talk.
 - Filmomhulling: polyvinylalcohol; macrogol; titaniumdioxide (E171); talk; indigokarmijn aluminiumlak (E132).
 - Drukinkt: schellak; zwart ijzeroxide (E172); propyleenglycol.

Hoe ziet Zynquista eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zynquista 200 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn ovaal, blauw, met de opdruk ‘2456’ aan één kant in zwarte inkt (lengte tablet: 14,2 mm, breedte tablet: 8,7 mm).

Zynquista is verkrijgbaar in PVC/PCTFE/aluminium opake blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten van 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 filmomhulde tabletten, en een meervoudige verpakking van 200 filmomhulde tabletten (2 verpakkingen van 100 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Vergunninghouder:

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Duitsland

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd