

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de sotagliflozina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Comprimido recubierto con película, azul, ovalado, con “2456” impreso en una cara en tinta negra (longitud del comprimido: 14,2 mm, ancho del comprimido: 8,7 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zynquista está indicado como adyuvante al tratamiento con insulina para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 1, con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m², que no han logrado un control glucémico adecuado, a pesar de un tratamiento óptimo con insulina.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Zynquista se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1.

Posología

La dosis recomendada es de 200 mg de sotagliflozina una vez al día antes de la primera comida del día. Después de al menos tres meses, si se necesita un control glucémico adicional, en pacientes que toleran sotagliflozina 200 mg, la dosis se puede aumentar a 400 mg una vez al día.

Antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina 200 mg y antes de aumentar la dosis a sotagliflozina 400 mg:

- Se deben evaluar los factores de riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) y las concentraciones de cetonas deben ser normales. Si las cetonas son elevadas (lectura de beta hidroxibutirato (BHB) mayores de 0,6 mmol/l o cetonas en orina positivas (+)), el tratamiento con sotagliflozina no se debe iniciar, ni se debe aumentar a sotagliflozina 400 mg hasta que los niveles de cetonas sean normales (ver secciones 4.4).
- Se recomienda que los pacientes obtengan varios valores basales de cetonas en sangre u orina durante un periodo de una a dos semanas, antes del inicio del tratamiento con sotagliflozina, y los pacientes se deben familiarizar con comportamientos y situaciones que afectan a sus niveles de cetonas.
- Los pacientes deben ser capaces de realizar la autogestión de los aspectos del día a día de su enfermedad, incluido el autocontrol de la glucosa y las cetonas.
- Se debe informar a los pacientes, en una sesión educativa específica, sobre el riesgo de CAD, cómo reconocer los factores de riesgo, signos o síntomas de la CAD, cómo y cuándo controlar los niveles de cetonas y qué medidas tomar cuando las concentraciones de cetonas son elevadas (ver sección 4.4).
- Se recomienda corrección de la depleción de volumen antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina en pacientes con esta condición (sección 4.4).

Sotagliflozina solo se debe administrar como adyuvante a la insulina. Para evitar una hipoglucemia con la primera dosis de sotagliflozina, se puede considerar una reducción del 20% de la primera dosis de insulina rápida a la hora de la comida.

Las dosis de bolos posteriores se deben ajustar de manera individual en función de los resultados de glucosa en sangre. No se recomienda una reducción de la insulina basal al iniciar el tratamiento con sotagliflozina. Posteriormente, la insulina basal se debe ajustar en función de los resultados de glucosa en sangre. Cuando sea necesario, la reducción de la dosis de insulina se debe realizar con precaución para evitar la cetosis y la CAD.

Control de cetonas durante el tratamiento:

Durante las primeras dos semanas de tratamiento con sotagliflozina, las cetonas se deben controlar con regularidad. Después del inicio del tratamiento, la frecuencia del control de cetonas (tanto en sangre como en orina) se debe individualizar, de acuerdo al estilo de vida del paciente y/o los factores de riesgo (ver sección 4.4).

Se debe informar a los pacientes sobre las medidas a realizar si las concentraciones de cetonas son elevadas. Las medidas recomendadas aparecen en la Tabla 1. La medición de las concentraciones de cetonas en sangre son preferibles a los de orina.

Tabla 1: Medidas a tomar en caso de concentraciones elevadas de cetonas

Etapla clínica	Cetonas en sangre (beta hidroxibutirato)	Cetonas en orina	Medidas
Cetoanemia o cetonuria	0,6-1,5 mmol/l	Trazas o pocas +	El paciente puede necesitar insulina de acción rápida extra y beber agua. Si los niveles de glucosa son normales o bajos se deben tomar hidratos de carbono extra. Las concentraciones de cetonas se deben medir de nuevo después de dos horas. Comprobar la glucemia frecuentemente para evitar una hiperglucemia o hipoglucemia. El paciente debe buscar inmediatamente consejo médico y dejar de tomar sotagliflozina si las concentraciones y los síntomas persisten.
CAD inminente	> 1,5-3,0 mmol/l	Moderadas ++	El paciente debe buscar inmediatamente consejo médico y dejar de tomar sotagliflozina. El paciente puede necesitar insulina de acción rápida extra y beber agua. Si la glucemia es normal o baja se deben tomar hidratos de carbono extra. Las concentraciones de cetonas se deben medir de nuevo después de dos horas. Comprobar la glucemia frecuentemente para evitar una hiperglucemia o hipoglucemia.
CAD Probable	> 3,0 mmol/l	Mucho o bastante +++/++++	El paciente se debe dirigir a urgencias inmediatamente y debe dejar de tomar sotagliflozina. El paciente puede necesitar insulina de acción rápida extra y beber agua. Si la glucemia es normal o baja se deben tomar hidratos de carbono extra.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, se debe tomar tan pronto como el paciente recuerde que ha olvidado la dosis. No se debe tomar una dosis doble el mismo día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se recomiendan ajustes de dosis en función de la edad.

En pacientes de 65 años y mayores, se debe tener en cuenta la función renal y un aumento del riesgo de depleción de volumen (ver las secciones 4.4 y 4.8). Debido a la limitada experiencia terapéutica en pacientes de 75 años y mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con sotagliflozina.

Insuficiencia renal

Se recomienda evaluación de la función renal antes del inicio del tratamiento con sotagliflozina y después de forma periódica (ver sección 4.4).

No se recomienda el inicio con sotagliflozina cuando TFGe es menor de 60 ml/min/1,73m² y se debe interrumpir si TFGe está de forma persistente por debajo de 45 ml/min/1,73 m² (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Sotagliflozina no se debe utilizar en paciente con insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal (ERET) o en pacientes en diálisis, ya que no se ha estudiado en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se recomienda sotagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.4 y 5.2)

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sotagliflozina en niños y adolescentes. No existen datos disponibles.

Forma de administración

Vía oral

Sotagliflozina se debe tomar una vez al día antes de la primera comida del día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) se deben utilizar con precaución en pacientes con riesgo elevado de cetoacidosis diabética (CAD). En los ensayos clínicos (conjunto de dos ensayos clínicos de 52 semanas controlados con placebo) de sotagliflozina, la incidencia de CAD fue mayor en el grupo de tratamiento con sotagliflozina, comparado con el grupo placebo (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina

Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes en relación al riesgo de CAD. No se debe iniciar el tratamiento con sotagliflozina cuando los pacientes tienen riesgo elevado de CAD, como:

- Pacientes con necesidades bajas de insulina.
- Pacientes que no están con la dosis óptima de insulina o que han tenido problemas recientes de incumplimiento o errores recurrentes con la dosis de insulina y que es poco probable que mantengan una dosis adecuada de insulina.

- Pacientes con antecedentes recientes o recurrentes de CAD (p. ej. 1 episodio en los últimos 3 meses o más de 1 episodio en los últimos 6 meses).
- Pacientes con necesidades de insulina aumentada debido a una enfermedad médica grave o una cirugía.
- Pacientes con niveles elevados de cetonas (lectura de BHB superior a 0,6 mmol/l o cetonas en orina con un positivo (+)). Si las cetonas están elevadas (lectura de BHB superior a 0,6 mmol/l), no se debe iniciar el tratamiento con sotagliflozina hasta que los niveles de cetonas sean normales (ver sección 4.2).
- Pacientes que no pueden o no quieren controlar las cetonas.
- Pacientes que insisten en mantener una restricción calórica, una restricción de carbohidratos o una dieta cetogénica o que reciben una infradosis crónica de insulina (p. ej. para permanecer en un estado lipolítico).
- Pacientes con consumo excesivo de alcohol o que consumen drogas.

Los pacientes que usan bomba de perfusión de insulina tienen un mayor riesgo de CAD y deben tener experiencia con el uso de la bomba, en estrategias comunes para solucionar problemas cuando se producen interrupciones en la administración de insulina a través de la bomba (problemas con el sitio de inserción, obstrucción del tubo, reservorio vacío, etc.) y en el uso de inyecciones de insulina suplementarias con pluma o jeringa según necesidad, en caso de fallo de la bomba. Los pacientes deben considerar el control de los niveles de cetonas de tres a cuatro horas después de cambiar los materiales de la bomba. Los pacientes que usan una bomba también deben verificar sus niveles de cetonas ante cualquier sospecha de interrupción de la insulina, con independencia de la glucemia. Las inyecciones de insulina se deben realizar dentro de las dos horas de obtener un valor de glucemia alto e inesperado, y se debe interrumpir el tratamiento con sotagliflozina. Si las cetonas están altas, seguir las instrucciones de la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Sotagliflozina solo debe administrarse a pacientes:

- con acceso a materiales para el control de las cetonas y con acceso inmediato a un médico, si las cetonas en sangre o en orina están elevadas.
- que sean capaces de controlar los niveles de cetonas y que estén informados sobre cuándo es más apropiado hacerlo.

Durante una sesión informativa con el paciente en el momento de la primera prescripción de sotagliflozina, se debe presentar la guía para el paciente/cuidador y la tarjeta informativa para el paciente, también disponibles a través del código QR o el sitio web. La tarjeta informativa para el paciente también se proporciona en el envase del medicamento.

Se debe informar al paciente sobre:

- cómo reconocer los factores de riesgo que pueden predisponer a la cetosis y la CAD (incluidos, entre otros, historia de CAD reciente o recurrente, dosis de insulina olvidadas o reducidas, ingesta calórica reducida o deshidratación grave, ejercicio intenso, enfermedades intercurrentes, cirugía, abuso del alcohol y en pacientes que usan bomba de perfusión de insulina, interrupción de la perfusión de insulina),
- cómo reconocer los signos o síntomas de la CAD, enfatizando que CAD puede ocurrir incluso cuando la glucemia está por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl),
- cuándo interrumpir el tratamiento con sotagliflozina (ver sección 4.2),
- qué medidas tomar cuando se sospecha de cetosis/CAD.

Se recomienda que los pacientes obtengan varios valores basales de cetonas en sangre u orina durante un periodo de una a dos semanas, antes del inicio del tratamiento con sotagliflozina, y los pacientes deben familiarizarse con los comportamientos/situaciones asociados a los niveles elevados de cetonas y cómo abordarlos.

Manejo del riesgo de CAD

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia. Es posible que los efectos adversos que se producen con sotagliflozina puedan ser similares a los síntomas que se presentan en la CAD. Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes para detectar cetoacidosis si se presentan estos síntomas, midiendo las cetonas en sangre y orina, con independencia de la glucemia. Los episodios de CAD durante el uso de sotagliflozina pueden ser atípicos, con pacientes que no tienen niveles de azúcar en sangre tan altos como se esperaba. Esta presentación atípica de la CAD (es decir, glucemia normale o ligeramente elevada) puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento.

Durante el tratamiento con sotagliflozina

- El paciente debe permanecer en una dosis óptima de insulina.
- Si se necesita prevenir una hipoglucemia, se debe reducir la dosis de insulina con precaución para evitar una CAD (ver sección 4.2).
- Se debe considerar interrumpir sotagliflozina si no se puede alcanzar una adecuada insulinización en el tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con sotagliflozina en pacientes hospitalizados debido a cirugías mayores o enfermedades graves.

Control de cetonas durante el tratamiento

Después del inicio con sotagliflozina se deben controlar las cetonas de manera regular entre la primera y la segunda semana, después la frecuencia de las pruebas de nivel de cetonas se debe individualizar, de acuerdo con el estilo de vida del paciente y/o los factores de riesgo. Se recomienda, a todos los pacientes que las cetonas se midan con los cambios de la rutina normal, como ingesta de carbohidratos reducida, enfermedades intercurrentes, disminución en la dosis total diaria de insulina, actividad física y estrés. Las cetonas se deben medir repetidamente cuando se presentan signos o síntomas consistentes con CAD o CAD euglicémica. La medición de los niveles de cetonas en sangre son preferibles a los de orina.

Los pacientes deben ser informados sobre qué medidas tomar cuando los niveles de cetonas son altos. Las acciones recomendadas aparecen en la Tabla 1 (ver sección 4.2).

Tratamiento de CAD

En pacientes en los que se sospecha o diagnostica una CAD, el tratamiento con sotagliflozina se debe interrumpir inmediatamente.

Con sotagliflozina, CAD puede estar presente con glucemia baja, normal o elevada. CAD se debe tratar con las medidas habituales. Se pueden requerir carbohidratos suplementarios en función de la glucemia, además de hidratación e insulina de acción rápida adicional (ver Tabla 1, sección 4.2).

No se recomienda reiniciar el tratamiento con sotagliflozina, a menos que se identifique y resuelva la causa de la cetoacidosis (p. ej. mal funcionamiento de la bomba, enfermedad intercurrente aguda, reducción excesiva de insulina).

Insuficiencia renal

Tras el inicio del tratamiento con sotagliflozina se puede producir deterioro renal (creatinina en suero elevada y disminución del TFG_e) (ver sección 4.8). Los pacientes con hipovolemia puede ser más susceptibles a estos cambios.

Sotagliflozina no se debe iniciar en pacientes con TFG_e < 60 ml/min y debe interrumpir si TFG_e persiste por debajo de 45 ml/min (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Sotagliflozina no se debe utilizar en paciente con insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal (ERET) o en pacientes en diálisis, ya que no se ha estudiado en estos pacientes (ver sección 4.2).

Se recomienda el control de la función renal como sigue:

- Antes del inicio del tratamiento con sotagliflozina y de forma periódica, al menos una vez al año, a partir de entonces (ver sección 4.2).
- Antes del inicio del uso concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y de forma periódica después.
- Con mayor frecuencia, al menos 2 a 4 veces al año, se recomienda el control de la función renal en pacientes con un TFGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos, en pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada. No se recomienda sotagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada, ya que la exposición a sotagliflozina se incrementa en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Hipotensión/depleción de volumen

En función del mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), al aumentar la excreción urinaria de glucosa (EUG), sotagliflozina induce una diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial (ver las secciones 4.8 y 5.1). Sotagliflozina puede causar una contracción del volumen intravascular (ver sección 4.8). Se puede producir hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con sotagliflozina, en particular en pacientes con insuficiencia renal, pacientes de edad avanzada, pacientes con presión arterial sistólica baja y pacientes en tratamiento con diuréticos. Antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina, se debe evaluar la contracción del volumen y se debe corregir el estado del volumen si está indicado. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento.

En situaciones que puedan conducir a pérdida de fluidos (p. ej. enfermedad gastrointestinal), se recomienda un cuidadoso control del estado del volumen (p. ej. examen físico, mediciones de la presión arterial, pruebas de laboratorio incluido hematocrito) y electrolitos en pacientes que reciben sotagliflozina. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con sotagliflozina hasta que se corrija la pérdida de fluidos.

Infecciones micóticas genitales

Como consecuencia del mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) que aumentan la EUG, la sotagliflozina incrementa el riesgo de infecciones micóticas genitales como se notifican en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de infecciones micóticas genitales recurrentes o crónicas son más propensos a desarrollar infecciones micóticas genitales. Los pacientes se deben controlar y tratar adecuadamente.

Infecciones del tracto urinario

Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con sotagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis y la urosepsis.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se puede incrementar el riesgo de volumen de depleción (ver sección 4.2).

Amputaciones de las extremidades inferiores

Se ha observado un incremento de casos de amputación en las extremidades inferiores (principalmente de los dedos del pie) en los ensayos clínicos a largo plazo en marcha con otro inhibidor de SGLT2. No se sabe si se trata de un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos es importante aconsejar un cuidado rutinario de los pies.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier), poscomercialización en mujeres y hombres que toman otros inhibidores de SGLT2. Este es un acontecimiento raro pero serio y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

Se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica si experimentan una combinación de síntomas como dolor, sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, con fiebre o malestar general. Se sabe que una infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrotizante. Si existe sospecha de gangrena de Fournier, se debe interrumpir el tratamiento con sotagliflozina e instaurar tratamiento inmediato (incluido antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Pruebas en orina

Debido al mecanismo de acción, los pacientes que tomen sotagliflozina darán positivo a glucosa en orina.

Interferencias con medicamentos /pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

La monitorización del control glucémico con la prueba 1,5-AG, no se recomienda ya que las mediciones de 1,5-AG no son exactas en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman medicamentos que inhiben SGLT2. Para monitorizar el control glucémico se deben utilizar métodos alternativos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre sotagliflozina

La administración conjunta de rifampicina con una pauta de administración de dosis múltiple, un inductor de varias enzimas metabólicas UGT y CYP, con una dosis única de 400 mg de sotagliflozina produjo una disminución en AUC_{0-inf} (60%) y C_{max} (40%) de sotagliflozina. Esta disminución en la exposición de sotagliflozina puede disminuir la eficacia. Si un inductor enzimático (p. ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) se debe administrar conjuntamente con sotagliflozina, hay que considerar el control frecuente de la glucemia.

Los estudios de interacción en voluntarios sanos mostraron que metformina, metoprolol, midazolam, rosuvastatina y anticonceptivos orales no tuvieron efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de sotagliflozina.

Efectos de sotagliflozina sobre otros medicamentos

Existe un incremento en AUC_{0-inf} y C_{max} de digoxina (27% y 52%, respectivamente) cuando se administra junto con sotagliflozina 400mg, debido a que sotagliflozina inhibe P-gp. Los

pacientes en tratamiento concomitante con sotagliflozina y digoxina deben controlar adecuadamente.

Se demostró un aumento en la exposición total y la C_{max} de rosuvastatina de aproximadamente 1,2 y 1,4 veces, respectivamente, cuando se coadministra con sotagliflozina y no se considera clínicamente relevante. Sin embargo, el mecanismo detrás del limitado incremento en la exposición no está elucidado por completo, ya que sotagliflozina y M19 (sotagliflozin 3-O-glucurónido) se caracterizan como inhibidores de BCRP *in vitro* y M19 también como inhibidor de OATP1B3 y OAT3. La rosuvastatina es un sustrato conocido de OATP, BCRP y OAT3. No se puede descartar que sotagliflozina pueda interactuar con otros sustratos sensibles a OAT3, OATP y/o BCRP (p. ej. fexofenadina, paclitaxel, bosentan, metotrexato, furosemida, bencilpenicilina) dando lugar a aumentos de la exposición potencialmente mayores que los observados para rosuvastatina. Se debe evaluar si monitorización adicional de la seguridad es necesaria cuando se usan estos sustratos.

En base a los datos *in vitro*, no se puede descartar una inducción de CYP2C9, CYP2B6 y CYP1A2. Los sustratos de estas enzimas, se deben monitorizar por disminuir su eficacia.

Los estudios de interacción en voluntarios sanos muestran que sotagliflozina no tiene efectos relevantes sobre el metabolismo de metformina, metoprolol, midazolam y anticonceptivos orales.

Insulina

La insulina puede incrementar el riesgo de hipoglucemia. Una dosis inferior de insulina se requerir para minimizar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza en combinación con sotagliflozina (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de sotagliflozina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales muestran que sotagliflozina atraviesa la placenta.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad y embarazo (ver sección 5.3). En el estudio postnatal en ratas se observaron cambios renales reversibles relacionados farmacológicamente, correspondiente al segundo y tercer trimestre del embarazo humano (ver sección 5.3).

Por lo tanto, no se recomienda utilizar sotagliflozina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Como medida de precaución, cuando se detecta el embarazo, el tratamiento con sotagliflozina se debe interrumpir.

Lactancia

No se dispone de datos relativa a la excreción de sotagliflozina en leche materna en humanos. Los datos toxicológicos disponibles en animales muestran que sotagliflozina se excreta en la leche.

No se puede excluir el riesgo para recién nacidos/ lactantes.

Sotagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de sotagliflozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sotagliflozina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes del riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza sotagliflozina en combinación con insulina.

Medicamento con autorización anulada

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron infecciones micóticas genitales, cetoacidosis diabética y diarrea.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas en el conjunto de dos ensayos clínicos controlados con placebo durante 52 semanas descritos anteriormente. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la frecuencia y clasificación de órganos del sistema (SOC, por sus siglas en inglés). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones micóticas genitales femeninas ^{*, a, †}	Infecciones micóticas genitales masculinas ^{*, b, †} Infecciones del tracto urinario ^{*, †}	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Cetoacidosis diabética ^{*, †}	
<i>Trastornos vasculares</i>		Depleción de volumen ^{*, c, †}	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Diarrea, flatulencia	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Aumento de la micción ^d , creatinina en sangre elevada/ filtración glomerular disminuida [†]	
<i>Exploraciones complementarias</i>		cuerpos cetónicos en sangre aumentado, lípidos en suero elevados ^e , hematocrito aumentado ^f	

* Ver sección 4.4

† Ver subsecciones siguientes para obtener información adicional.

^a Agrupación de efectos adversos, incluido pero no limitado a, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección genital, candidiasis genital, infección genital fúngica, vulvovaginitis, infección urogenital fúngica.

^b Agrupación de efectos adversos, incluido pero no limitado a, balanopostitis, infecciones genitales fúngicas, balanitis por candida, epididimitis.

^c Agrupación de efectos adversos, incluidos deshidratación, hipovolemia, mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, síncope y presíncope cuando se presenta en el contexto de depleción de volumen.

^d Agrupación de efectos adversos, incluido aumento del gasto urinario, polidipsia, urgencia miccional,

nocturia, polaquiuria y poliuria.

^e Cambios medios porcentual de valores basales para sotagliflozina 200 mg y 400 mg *versus* placebo, respectivamente, fue C-HDL 3,3% y 4,2% *versus* 0,5%; C-LDL 5,0% y 6,1% *versus* 3,3%; triglicéridos 5,7% y 5,4% *versus* 2,7%.

^f La proporción de sujetos que cumplen el criterio de hematocrito >50% fue superior en los grupos de sotagliflozina 200 mg y 400 mg (6,7% and 8,2%) comparado con el grupo placebo (2,7%)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cetoacidosis diabética

En los ensayos clínicos con sotagliflozina controlados con placebo, se recomendó a los pacientes controlar las cetonas en orina o sangre, en caso de sospecha de síntomas de CAD y buscar consejo/atención médica si la lectura de cetona en sangre en el automedidor era > 0,6 mmol/l. En los datos agrupados de 52 semanas, la incidencia de CAD se incrementó de forma dosis-dependiente para sotagliflozina (2,9% y 3,8% para sotagliflozina 200 mg y 400 mg, respectivamente) comparado con el placebo (0,2%). La tasa de incidencia ajustada por exposición fue 3,12, 4,19 y 0,21 sujetos por 100 pacientes-año para sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo. Quince (15) de los 35 casos (43%) experimentaron CAD con valores de glucosa en el intervalo glucémico 8 a 14 mmol/L. En un grupo más amplio, incluidos todos pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en estudios de fase 2 y 3, la tasa de incidencia ajustada por exposición fue 3,07, 5,29 y 0,76 sujetos por 100 pacientes-año para sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo (ver sección 4.4).

Depleción de volumen

Sotagliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede conducir a la contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen. Las reacciones adversas relacionadas con la depleción de volumen (p. ej. hipovolemia, disminución de presión arterial, disminución de la presión sistólica, deshidratación, hipotensión, hipotensión ortostática y síncope) se notificó por el 2,7 %, 1,1% y 1,0% de pacientes tratados con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo. Sotagliflozina puede incrementar el riesgo de hipotensión en pacientes con riesgo de contracción del volumen (ver sección 4.4)

Infecciones micóticas genitales

La incidencia de infecciones genitales femeninas (p. ej. infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, candidiasis vulvovaginal y vulvitis) aumentó en el grupo de sotagliflozina 200 mg y 400 mg (15% y 17%, respectivamente) comparado con placebo (4,7%). La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados y no se notificó ningún caso grave. La interrupción debido a infecciones micóticas genitales ocurrió en el 1,2%, 1,1% y 0,8% de pacientes tratados con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo, respectivamente.

La incidencia de infecciones genitales masculinas (e.j. balanopostitis, infección genital fúngica) se incrementó para sotagliflozina 200 mg (3,0%), sotagliflozina 400 mg (6,3%) comparado con placebo (1,1%). Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada y sin casos graves. La interrupción del tratamiento debido a infecciones micóticas genitales ocurrieron en el 0%, 0,4% y 0,4% de pacientes tratados con sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo, respectivamente.

Infecciones del tracto urinario

La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas fue del 7,1% y del 5,5% para sotagliflozina 200 mg y 400 mg, comparado con el 6,1% para placebo. La incidencia notificada de ITU en mujeres fue de 12%, 7,0% y 11% mg, y la incidencia de ITU en hombres fue 2,3% y 4,0% y 1,8% para sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo, respectivamente. Todos los eventos ITU fueron de intensidad leve o moderada excepto por un caso grave (hombre en el grupo de sotagliflozina 400 mg). Dos casos (2 casos de cistitis) fueron graves, ambos ocurrieron en hombres en el grupo de sotagliflozina 400mg.

Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la filtración glomerular y eventos renales

Sotagliflozina se asocia con una disminución en la media de TFGe en la semana 4 (-4,0% y -4,3% para sotagliflozina 200 mg y 400 mg) *versus* placebo (-1,3%) que fueron generalmente reversibles durante el tratamiento continuo. La media de creatinina en suero aumenta desde el inicio hasta la semana 4 siendo 4,0%, 4,3% y 1,4% para sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo, respectivamente. En la semana 24 y 52 el cambio desde el inicio en la creatinina fue igual o menor a 0,02 mg/dl para ambas, sotagliflozina 200 y sotagliflozina 400 mg.

La incidencia de acontecimientos renales fue baja y similar en todos los grupos (1,5%, 1,5% y 1,3% para sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg y placebo).

Medicamento con autorización anulada

Tabla 3: Cambios en los valores basales de creatinina en suero y TFGe en el grupo de dos estudios controlados por placebo de 52 semanas

		Placebo (N=526)	Sotagliflozina 200mg (N=524)	Sotagliflozina 400 mg (N=525)
Media de valores basales	N	526	524	525
	Creatinina (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	90,2	89,3	89,1
Cambio medio desde el basal hasta la semana 4	N	511	502	505
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,03	0,04
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-1,15	-3,57	-3,81
Cambio medio desde el basal hasta la semana 24	N	481	479	477
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Cambio medio desde el basal hasta la semana 52	N	374	392	380
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	TFGe (ml/min/1,73 m ²)	-0,70	-2,14	-0,57

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La administración de dosis múltiples de 800 mg diarios en voluntarios sanos fue bien toleradas. En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento adecuado de apoyo según el estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de sotagliflozina mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), código ATC: A10BK06

Mecanismo de acción

Sotagliflozina es un inhibidor doble de los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 1 (SGLT1) y tipo 2 (SGLT2). La inhibición local en el intestino de SGLT1, el transportador más importante responsable de la absorción de glucosa, retrasa y reduce la absorción de glucosa en el intestino proximal, lo que da lugar a la disminución y al retraso de la hiperglucemia postprandial. El SGLT2 es el transportador predominante responsable de la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. Al inhibir al SGLT2, sotagliflozina hace

que disminuya la reabsorción renal de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa, con lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

Excreción urinaria de glucosa

En un estudio de búsqueda de dosis realizado a lo largo de 12 semanas, compatible con la inhibición de SGLT2, la excreción urinaria de glucosa (EUG) de 24 horas corregida con placebo sufrió un aumento respecto al nivel basal de 57,7 gramos ($p < 0,001$) y de 70,5 gramos ($p < 0,001$) en pacientes con diabetes de tipo 1 a quienes se les administraba sotagliflozina 200 mg y 400 mg respectivamente, lo que es compatible con la inhibición de SGLT2.

Reducción de la glucosa postprandial

En un estudio de búsqueda de dosis realizado a lo largo de 12 semanas, compatible con la inhibición de SGLT1, la glucosa postprandial (GPP) a las 2 horas corregida con placebo, medida tras una comida mixta estandarizada, sufrió una reducción respecto al nivel inicial de 1,52 mmol/l ($p = 0,15$) y de 2,73 mmol/l ($p = 0,006$) en pacientes a quienes se les administraba sotagliflozina 200 mg y 400 mg, respectivamente, lo que es compatible con la inhibición de SGLT1.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de sotagliflozina en pacientes con diabetes de tipo 1 no controlados de forma adecuada con su tratamiento actual con insulina se evaluaron en tres estudios doble ciegos controlados con placebo. En InTandem1 (estudio 1) y en InTandem2 (estudio 2), se añadió sotagliflozina a la insulina optimizada y en InTandem3 (estudio 3), se administró sotagliflozina como tratamiento complementario a cualquier tipo de tratamiento con insulina en pacientes que no han logrado el valor deseado de HbA1c.

Estudio 1 y estudio 2

En pacientes con un tratamiento de base de insulina optimizada, la eficacia y seguridad de sotagliflozina 200 mg o 400 mg administrada una vez al día frente a insulina en monoterapia se evaluó en dos estudios doble ciegos, controlados con placebo (estudios 1 y 2). Estos estudios se realizaron en 1.575 pacientes con diabetes de tipo 1 tratados con bomba de insulina o con varias inyecciones cada día. Cada estudio tuvo una duración de 52 semanas, con variables principales y secundarias claves en la Semana 24.

En las 6 semanas previas a la aleatorización, la dosis de insulina se ajustó (optimizó) para alcanzar los siguientes objetivos glucémicos en ayunas/preprandial, glucosa en sangre autocontrolada (SMBG) 4,4–7,2 mmol/l y SMBG postprandial máxima a las 2 horas < 10 mmol/l.

Se mantuvo a los pacientes en la insulina optimizada y se los aleatorizó entre sotagliflozina 200 mg, sotagliflozina 400 mg o insulina en monoterapia. Para la primera comida del Día 1, se indicó a los pacientes que redujeran en un 30 % su dosis calculada (o habitual) de insulina prandial rápida en función de la ingesta de hidratos de carbono. Se continuó con la optimización de la insulina a lo largo de todo el estudio.

En el estudio 1, participaron un total de 793 pacientes. La edad media era de 46 años. El 8,1 % de los pacientes tenían 65 años o más. La duración media de la diabetes era de 24,4 años. El 60 % de los pacientes utilizaba una bomba de insulina y el 40 % se administraba varias inyecciones al día. El 48 % de los participantes eran varones y el 92 % eran de raza blanca. El 84 % de los pacientes aleatorizados terminaron el estudio. La TFGe media era de 87 ml/min/1,73 m²; el 5,7 % de los pacientes presentaban una TFGe de 45–60 ml/min/1,73 m². El IMC medio era de 30 kg/m² y el 23 % de los pacientes presentaban una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg. En la selección, el HbA1c era de 8,21%, 8,26% y 8,20% para pacientes

con insulina, insulina + sotagliflozina 200 mg e insulina + sotagliflozina 400 mg, respectivamente.

En el estudio 2, participaron un total de 782 pacientes. La edad media era de 41 años. El 4,2 % de los pacientes tenían 65 años o más. La duración media de la diabetes era de 18 años. El 26 % de los pacientes utilizaba una bomba de insulina y el 74 % se administraba varias inyecciones al día. El 52 % de los participantes eran hombres y el 96,2 % eran de raza blanca. El 87 % de los pacientes aleatorizados terminaron el estudio. La TFGe media era de 92 ml/min/1,73 m²; el 3,3 % de los pacientes presentaban una TFGe de 45–60 ml/min/1,73 m². El IMC medio era de 28 kg/m² y el 32 % de los pacientes presentaban una presión arterial sistólica $\geq$ 130 mmHg. En la selección, el HbA1c era de 8,42%, 8,35% y 8,38% para pacientes con insulina, insulina + sotagliflozina 200 mg e insulina + sotagliflozina 400 mg, respectivamente.

En la semana 24, el tratamiento con sotagliflozina 200 mg o 400mg proporcionó reducciones estadísticamente significativas de HbA1c (valor $p < 0.001$) comparado con la insulina solo. El tratamiento con sotagliflozina también redujo el peso corporal y de la glucosa prandial en ayunas (GPA), comparado con la insulina en monoterapia (ver Tabla 4).

Los principales resultados para la dosis de insulina y del Cuestionario de satisfacción sobre el tratamiento de la diabetes y de la Escala de angustia asociada a la diabetes, se presentan en la Tabla 4.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 4: Resultados en la Semana 24 del estudio con sotagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 no controlada de forma adecuada con insulina (estudio 1, estudio 2)

	Estudio 1			Estudio 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozina 200 mg	Insulina + sotagliflozina 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozina 200 mg	Insulina + sotagliflozina 400 mg
N	268	263	262	258	261	263
HbA1c (%)						
Valor basal (tras optimización de la insulina de 6 semanas), media	7,54	7,61	7,56	7,79	7,74	7,71
Semana 24, media	7,50	7,17	7,08	7,79	7,36	7,35
Cambio con respecto al valor basal media de MC	-0,07	-0,43	-0,48	-0,02	-0,39	-0,37
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media de MC [IC del 95 %]	N/A	-0,36 * [-0,45, -0,27]	-0,41 * [-0,50, -0,32]	N/A	-0,37* [-0,48, -0,25]	-0,35* [-0,47, -0,24]
HbA1c < 7,0 % en la Semana 24, n (%)	61 (22,8)	97 (36,9)	123(46,9)	39 (15,1)	87 (33,3)	89 (33,8)
Peso corporal (Kg)						
Valor basal, media	87,30	86,96	86,50	81,08	81,93	81,97
Cambio con respecto al valor basal, media de MC	0,78	-1,57	-2,67	0,11	-1,88	-2,47
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media de MC, [IC del 95 %]	N/A	-2,35 * [-2,85, -1,85]	-3,45 * [-3,95, -2,94]	N/A	-1,98 * [-2,53, -1,44]	-2,58 * [-3,12, -2,04]
Dosis de insulina en bolus (unidades/día)						
Valor basal, media	31,72	30,27	30,75	32,08	31,12	31,89
Cambio porcentual con respecto al valor basal, media de MC	3,89	-1,80	-8,78	-5,90	-7,04	-10,47
Cambio porcentual comparado con insulina en monoterapia, media ajustada	N/A	-5,70† [-12,82, 1,42]	-12,67 * [-19,79, -5,55]	N/A	-12,95* [-20,50, -5,38]	-16,37* [-23,90, -8,83]

	Estudio 1			Estudio 2		
	Insulina	Insulina + sotagliflozina 200 mg	Insulina + sotagliflozina 400 mg	Insulina	Insulina + sotagliflozina 200 mg	Insulina + sotagliflozina 400 mg
[IC del 95 %]						
Cuestionario de satisfacción sobre el tratamiento de la diabetes						
Valor basal, media	28,9	28,4	29,2	28,2	28,3	28,4
Diferencia respecto a placebo, media de MC [IC del 95 %]	N/A	2,5 [1,7, 3,3]	2,5 [1,8, 3,3]	N/A	2,0 [1,3, 2,7]	1,7 [1,0, 2,4]
Escala de angustia asociada a la diabetes						
Puntuación inicial, media	5,0	5,1	4,9	5,3	5,6	5,5
Diferencia media de la placebo, media de MC [IC del 95 %]	N/A	-0,7* [-0,9, -0,4]	-0,8* [-1,0, -0,5]	N/A	-0,3* [-0,6, -0,0]	-0,4* [-0,7, -0,2]
Dosis de insulina inicial (unidades/día)						
Valor basal, media	35,06	34,84	33,39	29,76	29,18	29,50
Cambio porcentual con respecto a valor basal, media de MC	3,77	-1,73	-5,35	1,66	-4,16	-3,01
Diferencia porcentual frente a insulina en monoterapia, media de MC [IC del 95 %]	N/A	-5,51* [-8,71, -2,30]	-9,12* [-12,32, -5,91]	N/A	-5,82 [-10,04, -1,59]	-4,67 [-8,88, -0,47]
N: todos los pacientes tratados y aleatorizados Las medias de MC posteriores al inicio, las diferencias de medias de MC, el 95% de las CL y los valores de p para cada estudio individual se obtuvieron de la contabilidad de los datos que faltan *p <0,001 † p 0,12 ‡ p=0,034						

No se detectaron diferencias en las reducciones de HbA1c entre los distintos subgrupos, incluidos los grupos por edad, sexo, raza, región geográfica, IMC inicial, edad en el momento del diagnóstico, HbA1c inicial, TFGe, duración de la enfermedad o método de administración de la insulina.

En los estudios 1 y 2 combinados, las tasas de finalización de pacientes a la semana 24 fueron del 89,5% entre los pacientes con insulina en monoterapia, y del 91,4% y 90,7% entre pacientes recibiendo 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. En la semana 52, las tasas de finalización fueron 84,2%, 86,6%, y 85,3% respectivamente.

Eficacia a lo largo de un periodo de 52 semanas

Al final de las 24 semanas, la reducción de HbA1c fue -0,36% y -0,38% y a la semana 52 fue -0,23% y -0,32% con sotagliflozina 200 mg y 400 mg, respectivamente. La proporción de pacientes con A1C <7,0% en la semana 24 fue 19,0% para placebo, 35,1% para sotagliflozina

200 mg, 40,4% para sotagliflozina 400 mg y en la semana 52, fue 18,3%, 28,6% y 31,6% para 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente.

Al final de la semana 52 la reducción de peso corporal, de la dosis media de insulina en bolus y de la GPA se produjo de manera sostenida, comparado con insulina en monoterapia.

Subestudio de MCG: GPP a las 2 h e intervalo de estabilidad

278 participantes provenientes del estudio 1 y del 2 tomaron parte en un subestudio ciego de monitorización continua de la glucosa (MCG) (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados del subestudio de MCG en la Semana 24 (datos agrupados, estudio 1 y estudio 2)

Característica	Insulina	Insulina + sotagliflozina 200 mg	Insulina + sotagliflozina 400 mg
N	93	89	96
Porcentaje de tiempo en el intervalo 3,9–10,0 mmol/l			
Valor basal (después de 6 semanas con insulina optimizada), media de MC	52,30	52,19	50,66
Cambio con respecto al valor basal, media de MC	–1,26	4,09	10,45
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media de MC porcentual (valor de p)	N/A	5,35 (0,026)*	11,71 (< 0,001) [†]
Glucosa postprandial a las 2 horas tras una comida mixta estandarizada, mmol/l			
Valor basal (después de 6 semanas con insulina optimizada), media	12,76	11,75	11,64
Cambio con respecto al valor basal, media de MC	–0,44	–2,37	–2,71
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media de MC (valor de p)	N/A	–1,93 (0,004)	–2,27 (< 0,001)
* 5,35 % más de tiempo en el intervalo, corresponde a 1,3 horas			
[†] 11,71 % más de tiempo en el intervalo, corresponde a 2,8 horas			

Estudio 3

InTandem3 (estudio 3) fue un estudio de 24 semanas de duración realizado en pacientes con diabetes de tipo 1 en tratamiento con insulina, con HbA1c en la selección de $\geq 7,0\%$ a $\leq 11,0\%$ para evaluar la eficacia y la seguridad de sotagliflozina 400 mg una vez al día comparado con insulina en monoterapia.

Para la primera comida del Día 1, se indicó a los pacientes que redujeran en un 30 % su dosis calculada (o habitual) de insulina prandial en bolus en función de la ingesta de hidratos de carbono.

La edad media era de 43 años. El 7,2 % de los pacientes tenían 65 años o más. La duración media de la diabetes era de 20 años. El 39 % de los pacientes utilizaba una bomba de insulina y el 61 % seguía otros métodos de administración de insulina.

El 50 % de los participantes eran hombres y el 88 % eran de raza blanca. El 87 % de los pacientes aleatorizados terminaron el estudio. La TFGe media era de 92 ml/min/1,73 m²; el 5 % de los pacientes presentaban una TFGe de 45–60 ml/min/1,73 m². El IMC medio era de 28 kg/m² y el 29 % de los pacientes presentaban una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg.

En la Semana 24, el tratamiento con sotagliflozina 400 mg antes de la primera comida del día resultó en un aumento estadísticamente significativo de los pacientes que alcanzaron un beneficio neto de la variable principal (proporción de pacientes con HbA1c < 7,0 % en la Semana 24 sin ningún acontecimiento hipoglucémico y sin ningún episodio de cetoacidosis diabética [CAD] desde la aleatorización hasta la Semana 24), comparado con insulina en

monoterapia (28,6 % frente a 15,2 %) (valor de $p < 0,001$). Además, también proporcionó reducciones medias significativas de HbA1c (valor de $p < 0,001$).

El tratamiento con sotagliflozina también dio lugar a una reducción en el peso corporal y a la dosis de insulina en bolus comparado con la insulina en monoterapia (ver Tabla 6). El tratamiento con sotagliflozina también dio lugar a una reducción en el peso corporal y en la presión arterial sistólica (en pacientes con valores basales de presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg), comparado con la insulina en monoterapia (ver Tabla 6). Los resultados principales con respecto a la dosis de insulina se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de eficacia de un estudio de 24 semanas controlado con placebo de sotagliflozina como adyuvante a la insulina en pacientes que no han logrado el valor deseado de HbA1c (estudio 3):

Característica	Insulina	Insulina + sotagliflozina 400 mg
N	703	699
HbA1c (%)		
Valor basal, media de MC	8,21	8,26
Cambio con respecto al valor basal, media	-0,33	-0,79
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media de MC [IC del 95 %]	N/D	-0,46† [-0,54, -0,38]
HbA1c < 7,0 % en la Semana 24, n (%)	111 (15,8)	207 (29,6)
Peso corporal (Kg)		
Valor basal, media	81,55	82,40
Cambio con respecto al valor basal, media de MC	-0,77	-2,21
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media de MC [IC del 95 %]	N/D	-2,98† [-3,31, -2,66]
Insulina en bolus		
Valor basal, media, en unidades	28,72	27,34
Cambio porcentual con respecto al valor basal, media de MC	6,62	-5,71
Diferencia porcentual frente a insulina en monoterapia, media de MC	N/D	-12,32†
Insulina basal		
Valor basal, media, en unidades/día	29,63	29,54
Cambio porcentual con respecto al valor basal, media de MC	6,76	-3,11
Diferencia porcentual frente a insulina en monoterapia, media de MC	N/D	-9,88†
Presión arterial sistólica en pacientes con valor inicial ≥ 130 mmHg*		
N	203	203
Valor basal, media en mmHg	139,9	140,5
Cambio con respecto al valor basal, media de MC	-5,7	-9,2
Diferencia frente a insulina en monoterapia, media ajustada [IC del 95 %]	N/D	-3,5‡ [-5,7, -1,3]
* La presión arterial sistólica se evaluó en la Semana 16		
† $p < 0,001$		
‡ $p = 0,002$		

Hipoglucemia

La incidencia de la hipoglucemia grave y la frecuencia de la hipoglucemia documentada (global y nocturna) disminuyeron con sotagliflozina comparado con insulina en monoterapia en los estudios de 52 semanas, como se muestra en la Tabla 7.

Medicamento con autorización anulada

Tabla 7: Incidencia de hipoglucemia grave y de frecuencia de acontecimientos de hipoglucemia documentada (global y nocturna) en el conjunto de dos estudios clínicos de 52 semanas controlados con placebo.

	Insulina (N = 526)	Insulina + sotagliflozina 200 mg (N = 524)	Insulina + sotagliflozina 400 mg (N = 525)
Incidencia de la hipoglucemia grave (%)*	7,4	5,7	4,4
Reducción del riesgo de hipoglucemia grave comparado con insulina en monoterapia	-	24 ^a	41 ^b
Casos documentados de hipoglucemia† (episodios por paciente y año) en umbrales ≤ 3,1 o ≤ 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
Reducción del riesgo de hipoglucemia documentado, comparado con insulina en monoterapia en el umbral de ≤3.1 mmol/L (%)	-	21 ^c	18 ^c
Casos documentados de hipoglucemia‡ (episodios por paciente y año) en umbrales ≤ 3,1 o ≤ 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

* Definido como un acontecimiento compatible con hipoglucemia donde el paciente requiriera la asistencia de otra persona para recuperarse, o donde perdiera la conciencia o sufriera una crisis (independientemente de si se obtuvo confirmación mediante pruebas bioquímicas de un valor glucémico bajo). Todos los episodios ocurridos de hipoglucemia grave se confirmaron.

† Definido como valores de SMBC confirmados o valores analíticos de glucosa en sangre en el límite o por debajo del umbral de 3,1 o 3,9 mmol/l.

‡ Definido como un episodio sucedido entre las 00:00 y las 05:59.

^a p=0,28

^b p=0,04

^c p <0,01

En el estudio 3 a las 24 semanas, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,4% y 3,0% con placebo y sotagliflozina 400 mg, respectivamente, y la reducción de la tasa de acontecimientos hipoglucémicos a las 24 semanas (glucosa en sangre ≤3,1 mmol/l) para sotagliflozina 400 mg fue 22% (p <0,001) comparado con la insulina en monoterapia.

Pacientes con alteración renal

En los tres estudios clínicos aleatorizados en fase III con pacientes con diabetes de tipo 1, los pacientes con TFGe < 45 ml/min/1,73 m² fueron excluidos; 79 pacientes que recibieron sotagliflozina presentaron una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y 841 pacientes presentaron una TFGe ≥ 60 a ≤ 90 ml/min/1,73 m². La reducción de HbA1c observada en pacientes con TFGe ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m² fue comparable con la reducción de HbA1c observada en pacientes con TFGe ≥90 ml/min/1,73m². En pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² se observó una reducción numérica de HbA1c. No se observaron diferencias globales con el tratamiento con

sotagliflozina en comparación con insulina en monoterapia en pacientes con TFGe 45–60 ml/min/1,73 m².

Glucosa en plasma en ayunas

En un análisis conjunto predefinido de los estudios 1 y 2, el tratamiento con sotagliflozina como adyuvante a la insulina generó unos cambios en la media de MC con respecto al valor basal de la GPA: –0,56 mmol/l con sotagliflozina 200 mg y –0,87 mmol/l con sotagliflozina 400 mg, en comparación con insulina en monoterapia (0,32 mmol/l) en la Semana 24.

En el estudio 3, se produjo una reducción significativa de la GPA de 0,79 mmol/l ($p < 0,001$) con sotagliflozina 400 mg en la Semana 24 comparado con insulina en monoterapia.

Presión arterial

En un análisis predefinido combinado de los estudios 1 y 2, el tratamiento con sotagliflozina como adyuvante a la insulina dio lugar a una reducción de la presión arterial sistólica (–0,6 mmHg con placebo, –2,6 mmHg con sotagliflozina 200 mg y –4,1 mmHg con sotagliflozina 400 mg) en la Semana 12. El análisis agrupado del cambio de la presión arterial sistólica en los pacientes con un valor inicial ≥ 130 mmHg mostró una mayor reducción en la Semana 12 (–5,4 mmHg con placebo, –9,0 mmHg con sotagliflozina 200 mg y –10,7 mmHg con sotagliflozina 400 mg).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con sotagliflozina en uno o más grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se analizó la farmacocinética (FC) de sotagliflozina en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes. No hubo diferencias clínicamente relevantes entre las dos poblaciones.

Absorción

La mediana del $T_{\text{máx}}$ osciló entre 1,25 y 3 horas, con una dosis única que varió entre 400 y 2.000 mg. Tras la administración de múltiples dosis (dosis de 400 y 800 mg), la mediana de los valores del $T_{\text{máx}}$ varió entre 2,5 y 4 horas.

Según el porcentaje de dosis de radiactividad en la orina y para los metabolitos de sotagliflozina detectada en las heces, se calculó que la fracción absorbida del fármaco tras la administración de una dosis única de [¹⁴C]-sotagliflozina, fue de al menos el 71 %.

Cuando se administraron los comprimidos de sotagliflozina junto con un desayuno alto en calorías, la exposición plasmática a sotagliflozina medida por la $C_{\text{máx}}$ y el $AUC_{0-\infty}$ fue 2,5 y 1,5 veces mayor, respectivamente, comparado con las condiciones en ayunas.

Distribución

Tanto sotagliflozina como su metabolito humano principal 3-O-glucurónido (M19) presentaron una fuerte unión a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* (fracción no unida aprox. 2%) que no dependía de la concentración de sotagliflozina y M19. Los estudios clínicos confirmaron que la fuerte unión a proteínas no se veía afectada por la reducción de la función renal o hepática. Se observó que el volumen de distribución aparente de sotagliflozina después de la administración de una única dosis de 400 mg por vía oral de [¹⁴C]-sotagliflozina era muy alto, con un valor medio de 9.392 l.

Biotransformación

Después de administrar una dosis única de 400 mg de [¹⁴C]-sotagliflozina en sujetos sanos, se observó que sotagliflozina se metabolizaba de forma principal a M19 que representaba un 94 % de la radioactividad plasmática.

Las vía principal del metabolismo de sotagliflozina en humanos es la glucuronidación mediante la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas, principalmente por UGT1A9 y, en menor medida por UGT1A1 y UGT2B7, así como por la oxidación mediante CYP3A4.

Cuando sotagliflozina se incubó con UGT1A9, M19 fue el conjugado más observado. No se identificó ningún acil-glucurónido de sotagliflozina.

En estudios *in vitro*, sotagliflozina no resultó inhibidor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4.

Sotagliflozina y M19 no presentan una capacidad significativa para inhibir OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 ni OATP1B3.

M19 es un inductor e inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2D6.

In vitro, sotagliflozina ha mostrado un efecto inhibidor sobre la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). M19 demostró efectos inhibidores frente a OATP1B1/B3 y MRP2, *in vitro*.

Eliminación/Excreción

Después de administrar una única dosis de 400 mg de [¹⁴C]-sotagliflozina, se observó que el 57 % de la radioactividad se excretó por orina y el 37 %, por heces. Estos resultados indican que la vía de eliminación principal de sustancias relacionados con el medicamento fue renal.

El metabolito principal detectado en orina fue M19, que representaba una media del 33 % de la dosis administrada. [¹⁴C]-sotagliflozina sin cambios fue la principal concentración máxima de radioactividad detectada en las muestras de heces al representar una media del 23 % de la dosis radioactiva total administrada. En voluntarios sanos, la tasa media de eliminación total aparente del organismo (CL/F) de sotagliflozina varió entre 261 l/h y 374 l/h. La CL/F, calculada en la población FC, que evaluaba en su mayoría a pacientes de DMT1, fue de 239 l/h. La mediana del T_{1/2} terminal de sotagliflozina osciló entre 21 y 35 horas, mientras que la de M19 varió entre 19 y 26 horas.

Linealidad/No linealidad

La FC de sotagliflozina parece ser proporcional a la dosis en el intervalo de dosis terapéutico de 200 mg a 400 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La exposición a sotagliflozina se evaluó en un estudio dedicado de pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr]: 60–< 90 ml/min) y moderada (CLcr: 30–< 60 ml/min). En los pacientes con insuficiencia renal, la exposición a sotagliflozina tras una única dosis de 400 mg fue de forma aproximada 1,7 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal leve y 2,7 veces mayor en sujetos con insuficiencia renal moderada, comparado con los voluntarios sanos.

El aclaramiento aparente de sotagliflozina disminuye al disminuir la función renal. Un modelo FC poblacional que integró datos de pacientes con insuficiencia renal y de voluntarios sanos estimó que los pacientes con ERC en etapa 2 (TFGe ≥ 60 y < 90 ml/min/1,73 m²) y ERC en etapa 3a (TFGe ≥ 45 y < 60 ml/min/1,73 m²) demostró que la exposición a sotagliflozina fue en ambos casos 1,5 veces mayor que en voluntarios sanos. En pacientes con ERC en etapa 3b (TFGe ≥ 30 y < 45 ml/min/1,73 m²) y ERC etapa 4 (TFGe ≥ 15 ml/min/1,73 m² y < 30 ml/min/1,73 m²) la exposición a sotagliflozina fue 1,95 veces y 2,25 veces mayor que en voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática

En un estudio con pacientes con insuficiencia hepática, el AUC de sotagliflozina no aumentó en pacientes con un deterioro leve (Child-Pugh Clase A), pero fue ~ 3 veces mayor en pacientes con deterioro moderado (Child-Pugh Clase B) y ~ 6 veces mayor en pacientes con deterioro grave (Child-Pugh Clase C).

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve.

Pacientes de edad avanzada

Según un análisis FC poblacional, la edad no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sotagliflozina.

Peso corporal

Según un análisis FC poblacional, la exposición a sotagliflozina disminuye con el aumento de peso corporal. En consecuencia, en cierto modo los pacientes de menor peso podrían tener una exposición algo mayor y los pacientes de peso elevado podrían tener una exposición algo menor. Sin embargo, las diferencias en la exposición no se consideraron clínicamente significativas y por lo tanto, no se requiere ningún ajuste de dosis en función del peso.

Sexo y raza

Según un análisis FC poblacional, ni el sexo ni la raza tienen un efecto clínico significativo en la farmacocinética de sotagliflozina.

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, en los machos que recibían 75 mg/kg/día se observó un aumento estadísticamente significativo del carcinoma folicular de tiroides, 14 veces la DMHR (dosis máxima humana recomendada), la dosis evaluada más alta. En un estudio a dosis repetidas, que evaluaba posibles mecanismos responsables del aumento de la incidencia del carcinoma de tiroides observado en el estudio de la carcinogenicidad en ratas, se concluyó que el incremento estaba asociado a un aumento de la hormona estimulante del tiroides (*thyroid stimulating hormone*, TSH) relacionado con sotagliflozina. En la rata, la TSH se consideró el carcinógeno principal, mientras que sotagliflozina fue el carcinógeno secundario. Estos cambios no se consideraron relevantes para los humanos, ya que la TSH no es carcinógena en humanos.

Sotagliflozina no fue mutagénica ni clastogénica.

En un estudio para la fertilidad en ratas, sotagliflozina no afectó a la capacidad para la reproducción, a la fertilidad ni a la viabilidad del embrión/feto.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, se observaron cambios renales cuando se administró sotagliflozina durante un periodo de desarrollo renal correspondiente al final del segundo trimestre y al tercer trimestre del embarazo en humanos. La exposición fue 5 veces (en machos) y 11 veces (en hembras) mayor que la exposición clínica máxima a la DMHR y causó dilatación reversible de los túbulos renales.

En estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, sotagliflozina se administró por vía oral en dosis de hasta 350 mg/kg en ratas y 200 mg/kg en conejos. En el estudio con ratas, la mortalidad embrionaria y los efectos sobre el desarrollo fetal junto con anomalías cardiovasculares y óseas se observaron en dosis de 400 mg/día, una exposición 158 veces mayor que la exposición para humanos. Los efectos adversos en el desarrollo embrionario en la dosis de 350 mg/kg/día se asociaron a dosis tóxicas para la madre (pérdida de peso/menor aumento de peso y disminución del consumo de alimentos durante los días de la gestación 6 a 8). La exposición al NOEL para las ratas fue 40 veces mayor que la exposición de la DMHR. No se

observó toxicidad para el desarrollo en dosis de hasta 200 mg/kg/día en conejos, 9 veces más que la exposición humana de la DMHR.

En estudios de desarrollo pre/posnatal, no se observaron en ratas efectos adversos relacionados con sotagliflozina en hembras gestantes y en periodo de lactancia ni en el desarrollo de la descendencia.

En un estudio que evaluó de los efectos posibles de sotagliflozina para el desarrollo de ratas jóvenes, no se observó toxicidad relacionada con sotagliflozina después de administrar dosis por vía oral de, aproximadamente, hasta 18 y 31 veces la DMHR (400 mg/día) en machos y hembras, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460i)
Croscarmelosa sódica
Silice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Talco

Recubrimiento con película

Poli(vinil alcohol)
Macrogol
Dioxido de titanio (E171)
Talco
Laca de aluminio índigo carmín

Tinta de impresión

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters opacos de aluminio/PCTFE/PVC

Tamaño de envases de 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimidos recubiertos con película, y un envase múltiple de 200 comprimidos recubiertos (2 envases de 100 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Guidehouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Alemania

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos con película:

EU/1/19/1363/001 10 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/002 20 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/003 30 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/004 60 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/005 90 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/006 100 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/007 180 comprimidos recubiertos con película

EU/1/19/1363/008 200 (2x100) comprimidos recubiertos con película (envase múltiple)

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 Abril 2019

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Previo al lanzamiento de Zynquista (sotagliflozina), como adjuvante al tratamiento con insulina para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ que no consiguen un control glucémico adecuado, a pesar de un tratamiento óptimo con insulina, en cada Estado Miembro, el titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos

para sotagliflozina, incluidos medios de comunicación, modo de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

Los materiales informativos tienen como objetivo proporcionar directrices de cómo tratar el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes con diabetes tipo 1.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercialice sotagliflozina, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que receten, dispensen o usen el producto, tengan acceso a:

- Guía para profesionales sanitarios, incluido el checklist para el prescriptor
- Guía para el paciente/cuidador.
- Tarjeta informativa para el paciente

La guía para el profesional sanitario incluido el checklist para el prescriptor debe contener los siguientes mensajes clave:

- Sotagliflozina no es un sustituto de la insulina (y no altera la sensibilidad a la insulina).
- El riesgo de CAD aumenta con el tratamiento con sotagliflozina.
- Durante tratamiento con sotagliflozina, la glucemia no reflejará adecuadamente las necesidades de insulina, y la CAD puede ocurrir en pacientes tratados con sotagliflozina incluso si la glucemia están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Por lo tanto, el control de la glucosa se debe complementar con el control de la cetona.
- Los pacientes con CAD euglicémica pueden necesitar glucosa, además de la atención habitual para la CAD y se debe interrumpir la administración de sotagliflozina si se produce CAD.
- Orientación al médico para evaluar si el paciente es elegible para la prescripción de sotagliflozina, por ej. criterios de selección del paciente, incluida la adherencia al tratamiento con insulina y los umbrales de insulina, beta-hidroxibutirato (BHB) <0,6 mmol/l o cetonas en orina <1+, IMC ≥ 27 kg/m², ausencia de factores de riesgo.
- Orientación al médico para evaluar si el paciente está preparado y comprometido para realizar pruebas de autocontrol de cetonas antes y durante el tratamiento.
- Resumen de las recomendaciones para los pacientes, en particular con respecto a la medición de la cetona en sangre y tratamiento de los días de enfermedad.
- Para usuarios de bomba: restringir la prescripción de sotagliflozina a pacientes con experiencia en el uso de la bomba, con estrategias comunes para resolver problemas cuando se producen interrupciones de la administración de insulina a través de la bomba en el caso de fallo de la bomba.
- Asesorar al paciente y evaluar su cumplimiento con el control de cetonas, mientras establece su nivel de cetonas de referencia, 1 a 2 semanas antes del inicio del tratamiento y asegurar que el paciente.
 - Ha recibido formación/entrenamiento en pruebas de control de cetonas e interpretación/actuación de los resultados de las pruebas.
 - Está dispuesto/es capaz de realizar pruebas de cetonas según lo prescrito.
 - Está informado de manera adecuada sobre el tratamiento de los días de enfermedad.
- Asegúrese de que el paciente reciba una tratamiento de insulina óptima antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina.
- El tratamiento con sotagliflozina se debe interrumpir de forma temporal antes de los procedimientos quirúrgicos o en caso de hospitalización por enfermedad aguda grave.
- Si la adición de sotagliflozina conduce a una reducción marcada de la necesidad de insulina, se debe considerar la interrupción de sotagliflozina para evitar un alto riesgo de CAD.

La guía para el paciente/cuidador debe contener los siguientes mensajes clave:

- Sotagliflozin no es un sustituto de la insulina.
- La CAD puede ocurrir en pacientes tratados con sotagliflozina incluso si los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl), es decir, una explicación del concepto de CAD euglucémica.
- Signos/síntomas de CAD: si no se controla adecuadamente, la CAD puede ser grave y mortal.
- Cómo medir las cetonas, cómo interpretar los resultados y qué hacer en caso de hipercetonemia/CAD (comuníquese con médico inmediatamente si BHB > 0.6 mmol/l con síntomas o si BHB > 1,5 mmol/l con o sin síntomas).
- La reducción de la dosis de insulina durante el tratamiento solo se debe realizar cuando sea necesario para prevenir la hipoglucemia y se debe realizar con precaución para evitar la cetosis y la CAD.
- No comience la restricción calórica o la restricción de carbohidratos mientras se encuentra en tratamiento con sotagliflozina

La tarjeta de información para el paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- La tarjeta de información para el paciente se debe enseñar a cualquier profesional sanitario consultado.
- CAD puede ocurrir en pacientes tratados con sotagliflozina incluso si los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).
- Signos/síntomas de la CAD.
- Los pacientes con CAD euglucémica deben recibir glucosa, insulina y líquidos para la CAD; se debe suspender la administración de sotagliflozina.
- Sotagliflozina se debe dejar de administrar de forma temporal antes de procedimientos quirúrgicos o la hospitalización por enfermedad aguda grave.
- Datos de contacto de sotagliflozina “médico” y “Nombre del paciente”.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): para estimar la incidencia de CAD en DMT1 en pacientes tratados con sotagliflozina, para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgo implementadas en Europa, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio de cohorte observacional utilizando las fuentes de datos existentes en los países europeos donde se lanzará sotagliflozina para T1DM.	31/12/2024

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR con blue box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos con película
sotagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg sotagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

QR code

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR envase múltiple (con Blue Box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos con película
sotagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg sotagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

Envase múltiple: 200 (2 envases de 100) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

QR code

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1363/008 200 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 100)

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE INTERIOR sin Blue Box****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos con película
sotagliflozina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg sotagliflozina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

100 comprimidos recubiertos con película
Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

QR code

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Guidehouse Germany GmbH
Albrechtstr. 10c
10117 Berlin
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1363/008 (200 mg – 2 envases de comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Zynquista

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynquista 200 mg comprimidos
sotagliflozina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Guidehouse Germany GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

5. OTROS

Tarjeta de Información para el Paciente

Esta tarjeta contiene información importante de seguridad sobre la cetoacidosis diabética (CAD)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener: [Se ajustará por país (incluya el número de teléfono ...)]

Información para el paciente:

Lleve esta tarjeta con usted en todo momento y muéstresela a cualquier profesional sanitario que consulte, para informarle sobre su tratamiento actual con ZYNQUISTA.

Consulte la Guía del paciente/cuidador para obtener más información sobre su tratamiento con Zynquista y el riesgo de CAD. Lea el prospecto de Zynquista para obtener la información completa y las instrucciones de uso.

Información para el profesional sanitario:

Este paciente está utilizando ZYNQUISTA para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). Este tratamiento está indicado como adyuvante a la tratamiento con insulina para mejorar el control glucémico en adultos con DMT1 con un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, que no han logrado el control glucémico adecuado a pesar del tratamiento óptimo con insulina.

- ZYNQUISTA aumenta el riesgo de CAD. La CAD puede ocurrir en pacientes tratados con Zynquista incluso si la glucemia está por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Esta presentación atípica de la CAD puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento.
- Para los pacientes que toman ZYNQUISTA, la glucosa no es un marcador fiable para la CAD y se debe complementar con el control de cetonas.
- Los signos y síntomas de la CAD incluyen:
 - náuseas, vómitos o dolor abdominal
 - anorexia
 - sed excesiva
 - fatiga inusual o somnolencia
 - dificultad para respirar
 - confusión
- Suspenda Zynquista de forma inmediata si el nivel de BHB del paciente es $> 0,6 \text{ mmol/l}$ (cetona en orina 1+) con síntomas o si BHB $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (cetona en orina 2+) con o sin síntomas.
- Los pacientes con CAD euglucémica deben recibir glucosa, insulina y líquidos para controlar la CAD, se debe interrumpir sotagliflozina.
- ZYNQUISTA se debe dejar de tomar de forma temporal antes de los procedimientos quirúrgicos o la hospitalización por enfermedad aguda grave.

Nombre del paciente:

Fecha de la primera prescripción de ZYNQUISTA:

Nombre del centro:

Nombre del médico:

Número de contacto del médico:

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos de película sotagliflozina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zynquista y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zynquista
3. Cómo tomar Zynquista
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zynquista
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zynquista y para qué se utiliza

Zynquista contiene el principio activo sotagliflozina, es un medicamento que disminuye el nivel de glucosa en sangre (azúcar en sangre). Sotagliflozina actúa disminuyendo y reduciendo la absorción de glucosa de los alimentos, y aumentando la cantidad de glucosa que pasa a orina. Estas acciones ayudan a disminuir los niveles elevados de glucosa en sangre que se produce en pacientes con diabetes.

Zynquista se utiliza como complemento al tratamiento de insulina en adultos con diabetes tipo 1 con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 27. El IMC es la medida de su peso en relación con su altura. La diabetes tipo 1 es una enfermedad en la que el sistema inmune del organismo destruye las células productoras de insulina en el páncreas, por lo tanto, el organismo produce poca insulina o nada, la insulina es la hormona que controla el nivel de azúcar en sangre.

Es importante que usted continúe con su dieta, plan de ejercicio y tratamiento de insulina según lo acordado con su médico, farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zynquista

No tome Zynquista:

- si es alérgico a sotagliflozina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

La cetoacidosis diabética (CAD) es un problema potencialmente mortal que puede aparecer con la diabetes debido al aumento en los niveles de "cuerpos cetónicos" en su orina o sangre, observados en los análisis. Si desarrolla síntomas, contacte con su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente.

El riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética podría aumentar con un ayuno prolongado, un consumo de alcohol excesivo, abuso de drogas, deshidratación, reducciones repentinas en la dosis de insulina o una mayor necesidad de insulina debido a cirugía mayor, enfermedad grave o infección. Ver también sección 4.

Además del prospecto, en el envase se incluye una tarjeta informativa para el paciente que contiene información de seguridad importante que necesita antes y durante el tratamiento con Zynquista. Su médico programará una sesión informativa específica sobre el riesgo de CAD, cómo reconocer los factores de riesgo, signos o síntomas de la CAD, cómo y cuándo controlar los niveles de cetonas y qué medidas tomar cuando los niveles de cetonas están elevados.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Zynquista, y durante el tratamiento:

- Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas, puede ser signo de una afección poco común pero grave, cetoacidosis diabética (**ver sección 4**):
 - náuseas, vómitos o dolor abdominal,
 - sed excesiva,
 - sensación constante de agotamiento,
 - altos niveles de cetonas en análisis de orina o beta hidroxibutirato (BHB) en análisis de sangre,
 - dificultad para respirar/respiración rápida, profunda,
 - aliento con olor afrutado,
 - dificultad para prestar atención, o confusión,
 - pérdida rápida de peso.
- Si tiene una enfermedad grave o sufre una cirugía.
- Si no tiene acceso a materiales para el control de las cetonas, ni acceso inmediato a un médico, si las cetonas en sangre o en orina están elevadas.
- Si está utilizando una dosis baja de insulina.
- Si tiene una restricción calórica, de hidratos de carbono, o una dieta cetogénica.
- Si tiene antecedentes recientes o recurrentes de cetoacidosis diabética (1 episodio en los últimos 3 meses o más de 1 episodio en los últimos 6 meses).
- Si tiene problemas de riñón.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si tiene una infección de riñón o en el tracto urinario. Su médico puede pedirle que deje de tomar Zynquista hasta que se haya recuperado.
- Si tiene antecedentes de infección crónica o recurrente por hongos en los genitales (candidiasis).
- Es posible que usted esté en riesgo de deshidratación (por ejemplo, si está tomando medicamentos que aumentan la producción de orina (diuréticos) o que bajan la presión arterial o si tiene más de 65 años). Consulte cómo prevenir la deshidratación.
- Si desarrolla una combinación de síntomas de dolor, sensibilidad, enrojecimiento o picor de los genitales o entre el área de los genitales y el ano con fiebre o en general se siente indispuerto. Estos síntomas pueden ser signo de una infección rara pero grave, e incluso amenazante para la vida, denominada fascitis necrosante del perineo o gangrena de Fournier, mediante la cual se destruye el tejido debajo de la piel. La gangrena de Fournier se debe tratar inmediatamente.

Cuidado del pie

Para todo los pacientes con diabetes, es importante vigilar sus pies de forma regular y seguir el consejo de su médico o enfermero sobre el cuidado de los pies.

Glucosa en orina

Debido a cómo actúa Zynquista, su orina dará positivo en azúcar mientras esté tomando este medicamento.

Niños y adolescentes

Zynquista no se recomienda a niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no hay estudios en estos pacientes.

Otros medicamentos y Zynquista

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Digoxina o digitoxina (medicamento utilizado para problemas del corazón). Puede necesitar comprobar el nivel de digoxina o digitoxina en sangre si está tomando estos medicamentos con Zynquista.
- Fenitoína o fenobarbital (medicamentos para la epilepsia utilizados para controlar los ataques)
- Ritonavir (medicamento utilizado para tratar la infección por VIH)
- Rifampicina (medicamento utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones).

Durante el tratamiento de sotagliflozina junto con insulina se puede producir hipoglucemia. Su médico podría reducir la dosis de insulina.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Consulte con su médico la mejor forma de controlar su azúcar en sangre mientras está embarazada. Zynquista no se debe usar durante los últimos seis meses de embarazo.

Consulte a su médico antes de tomar este medicamento, si le gustaría dar el pecho o si está en periodo de lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. No debe tomar este medicamento si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Zynquista afecte a su capacidad de conducir y usar máquinas. Sin embargo, el uso Zynquista con insulina puede provocar que los niveles de azúcar en sangre bajen demasiado (hipoglucemia) dando lugar a síntomas como temblor, sudoración y alteraciones en la visión que pueden afectar a la capacidad de conducir y usar máquinas. No conduzca o utilice herramientas o máquinas si se siente mareado durante el tratamiento para la diabetes.

3. Cómo tomar Zynquista

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Qué cantidad tomar

La dosis recomendada de Zynquista es un comprimido de 200 mg una vez al día antes de la primera comida del día. Su médico decidirá si su dosis se debe aumentar a 400 mg una vez al día.

Su médico le recetará la dosis correcta para usted. No cambie la dosis a menos que su médico se lo indique.

Toma de este medicamento

- Debe tomar Zynquista una vez al día, vía oral.
- Debe tomar el comprimido antes de la primera comida del día.
- Siga las instrucciones de su médico sobre la dosis de insulina mientras toma Zynquista.

Su médico le recetará Zynquista junto con un tratamiento con insulina para reducir la cantidad de azúcar en sangre. Siga las instrucciones de su médico sobre cómo tomar otros medicamentos para conseguir los mejores resultados para su salud.

Si toma más Zynquista del que debe

Si toma más comprimidos de Zynquista de los que debe, consulte con su médico o acuda al hospital inmediatamente. Lleve el envase del medicamento consigo.

Si olvidó tomar Zynquista

Si olvidó tomar una dosis, debe tomarla tan pronto como recuerde la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zynquista

No interrumpa el tratamiento con Zynquista sin consultarlo previamente con su médico. Si deja de tomar Zynquista su nivel de azúcar en sangre podrían aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte con su médico o acuda al hospital más cercano de inmediato si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

Cetoacidosis diabética (CAD), observada de manera frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

Estos son los signos y síntomas de la cetoacidosis diabética (ver sección 2, bajo “**Advertencias y Precauciones**”):

- náuseas, vómitos o dolor abdominal
- sed excesiva
- sensación de cansancio constante
- altos niveles de cetonas en análisis de orina o beta hidroxibutirato (BHB) en análisis de sangre
- dificultad para respirar/respiración rápida, profunda
- aliento con olor afrutado
- dificultad en prestar atención, o confusión
- pérdida rápida de peso.

Mientras esté en tratamiento con Zynquista el riesgo de CAD se incrementa y puede ocurrir con niveles bajos, normales o altos de glucosa en sangre. Compruebe de manera regular el nivel de cetonas durante las dos primeras semanas después de empezar con Zynquista. Si usted tiene alguno de estos síntomas, o si se encuentra en una situación que puede aumentar el riesgo de CAD, debe vigilar las cetonas tanto en sangre como en orina. Si está utilizando una bomba de insulina, vigile sus niveles de cetonas cada tres a cuatro horas después de cambiar el material de la bomba.

En caso de una posible CAD o si los niveles de cetonas están elevados, contacte de inmediato con su médico o acuda al hospital más cercano. El médico puede decidir que deje de forma temporal el tratamiento con Zynquista.

Durante una sesión específica programada por su médico, discutirán cómo actuar ante los niveles elevados de cetonas para prevenir la CAD (ver sección 2).

Asegúrese de llevar consigo en todo momento, la Tarjeta Informativa para el Paciente que le dio su médico y que también está incluida en el envase. Cuando necesite otro tratamiento, compártalo con todos sus médicos, enfermeros o farmacéuticos. También, puede conseguir la tarjeta informativa para el paciente, escaneando el código QR o visitando el sitio web a continuación:

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección por candida vaginal (candidiasis) (los signos pueden incluir irritación, picor, flujo vaginal y olor inusual)

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- diarrea
- niveles elevados de cetonas en sangre
- infección por candida del pene (candidiasis) (los signos pueden incluir irritación, picor, secreción y olor inusual).
- orinar más de lo normal o necesidad de orinar con mayor frecuencia.
- Infección del tracto urinario, los signos pueden incluir sensación de quemazón al orinar, orina turbia, dolor en la pelvis, o dolor en la espalda media (cuando los riñones están infectados).
- Deshidratación (pérdida de mucha cantidad de agua del cuerpo, los síntomas incluyen boca seca, sensación de mareo, pesadez de cabeza o debilidad, especialmente al levantarse, desmayo).
- Flatulencias.
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en la cantidad del colesterol malo (denominado LDL- un tipo de grasa en su sangre).
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento en la cantidad de glóbulos rojos en su sangre (denominado hemoglobina).
- Los análisis de sangre pueden mostrar un aumento relacionado con la función del riñón (tal como “creatinina”).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V***. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zynquista

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa el envase dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zynquista

- El principio activo es sotagliflozina.
Cada comprimido contiene 200 mg de sotagliflozina.
- Los demás componentes (excipientes) son:
 - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460i); croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra; estereato de magnesio; talco.
 - Recubrimiento con película: alcohol polivinílico, macrogol, dióxido de titanio (E172); talco, laca de aluminio índigo carmín (E132)
 - Tinta de impresión; shellac, óxido de hierro negro (E-172), propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zynquista 200 mg comprimidos recubiertos de película (comprimidos) son ovalados, azules, con “2456” impreso en negro en una lado (largo del comprimido: 14,2 mm, ancho del comprimido: 8,7 mm)

Zynquista está disponible en blísters opacos de PVC/PCTFE/aluminio.

Los envases son de 10, 20, 30, 60, 90, 100, 180 comprimidos recubiertos de película, y un envase múltiple de 200 comprimidos recubiertos de película (2 envases de 100 comprimidos recubiertos de película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Guidenhouse Germany GmbH

Albrechtstr. 10c

10117 Berlin

Alemania

Fabricante

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambarès et Lagrave

F – 33565 Carbon Blanc

Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada