

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SUGANON

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Evogliptina (como tartrato) 5 mg

Excipientes c.s.: Manitol, almidón de maíz pregelatinizado, hiprolosa, hiprolosa de baja sustitución, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400.

USO ORAL

USO ADULTO

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglicemiante.

Código ATC: A10BH - Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4)

1. INDICACIONES

Monoterapia

Suganon (Evogliptina) está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Terapia combinada

Suganon (Evogliptina) puede ser administrada como monoterapia o en combinación con metformina en pacientes que no logran un control glicémico adecuado en tratamiento con metformina como único agente asociado a dieta y ejercicio.

2. RESULTADOS DE EFICACIA

Estudios clínicos

Monoterapia con Suganon

La eficacia y seguridad de evogliptina en monoterapia se evaluaron en un estudio clínico doble ciego controlado con placebo de 24 semanas de duración realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con control glicémico inadecuado con terapia nutricional y ejercicio físico. El tratamiento con evogliptina 5 mg una vez al día demostró mejoría significativa en hemoglobina glicosilada (HbA1c) (reducción de -0,23% en comparación con placebo, $p < 0,0001$) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (media de HbA1c basal: $7,2\% \pm 0,56\%$ en el grupo evogliptina y $7,2\% \pm 0,63\%$ en el grupo placebo). La proporción de pacientes que alcanzó el objetivo de HbA1c $< 6,5\%$ fue significativamente mayor en el grupo evogliptina en relación con el grupo placebo (33,3% vs 15,2%; $p = 0,008$). Los pacientes tratados con evogliptina demostraron incidencia de hipoglicemias similar a los pacientes del grupo placebo. No hubo cambios en el peso corporal durante el período de estudio⁽¹⁾.

Datos comparativos de monoterapia con Suganon durante 12 semanas con un inhibidor de la Dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

La eficacia y seguridad de evogliptina en monoterapia se evaluaron en un estudio multicéntrico, doble ciego con control activo (linagliptina), de 12 semanas de duración, seguido de un estudio clínico abierto de extensión de 12 semanas adicionales de duración. Un total de 207 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con HbA1c entre 7,0% y 10,0% fueron aleatorizados para tratamiento con evogliptina 5 mg una vez al día o linagliptina 5 mg una vez al día por 12 semanas.

El objetivo primario de eficacia fue el cambio de HbA1c en relación al inicio del estudio. Después de 12 semanas de tratamiento, la reducción media de HbA1c en los grupos tratados con evogliptina 5 mg una vez al día y con linagliptina 5 mg una vez al día fue de -0,85% y -0,75%, respectivamente. La diferencia entre los grupos fue -0,10% (IC 95%: -0,32 – 0,11), demostrando no inferioridad. El objetivo secundario fue el cambio en la amplitud media de las excursiones glicémicas (MAGE) evaluadas por monitorización continua de glucosa. Los cambios de MAGE fueron -24,6 mg/dL en el grupo evogliptina y -16,7 mg/dL en el grupo linagliptina. Ambos grupos demostraron reducción significativa de MAGE con los valores basales y no hubo diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento. Al final de las 24 semanas de estudio, se observó HbA1c $< 7,0\%$ en 80,2% de los pacientes del estudio de extensión que recibieron evogliptina 5 mg una vez al día en el estudio principal (grupo evogliptina/evogliptina). La incidencia y los tipos de eventos adversos fueron similares en ambos grupos tratados por 24 semanas⁽²⁾.

Datos de validación de eficacia y seguridad de Suganon en población brasileña

La eficacia y seguridad de evogliptina se validaron en un estudio multicéntrico, paralelo, doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes brasileños con diabetes mellitus tipo 2 con control glicémico inadecuado con dieta y actividad física. Las medias ajustadas de reducción de HbA1c y de glicemia en ayunas confirmaron el beneficio clínico del tratamiento con evogliptina 5 mg una vez al día. No se identificaron puntos de atención sobre seguridad⁽³⁾.

Suganon en terapia asociada a metformina

La eficacia y seguridad de terapia con evogliptina en combinación con metformina se evaluaron en un estudio doble ciego con control activo (sitagliptina en combinación con metformina), de 24

semanas de duración en pacientes coreanos con diabetes mellitus tipo 2 con control glicémico inadecuado con metformina sola. Después de 24 semanas de tratamiento, la reducción media de HbA1c tras la introducción de evogliptina o sitagliptina fueron respectivamente -0,59% y 0,65% en relación al período basal. La diferencia entre grupos fue de 0,06% (IC 95%: -0,10 – 0,22), demostrando no inferioridad en relación a sitagliptina. Después del final del período de extensión del estudio (52 semanas), evogliptina promovió la mantención persistente de reducción de HbA1c (-0,44% ± 0,65%, $p < 0,0001$). Ambos tratamientos fueron bien tolerados, presentando incidencia y tipos de eventos adversos similares⁽⁴⁾.

Datos de seguridad cardiovascular de Suganon

La seguridad cardiovascular de evogliptina se evaluó en un estudio de cohorte de base poblacional retrospectivo en el período de enero de 2014 hasta diciembre de 2018, utilizando datos del sistema nacional de salud de Corea del Sur, que tiene cobertura de salud universal para la población de Corea del Sur. A partir de una cohorte de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con inicio reciente de monoterapia con metformina (n=317.307), se seleccionó una cohorte de estudio constituida por pacientes en que fue necesario cambiar o añadir una segunda medicación (glimepirida o inhibidor de DPP-4, incluyendo evogliptina) para el tratamiento de rescate de control glicémico. Los pacientes de la cohorte de estudio fueron seguidos desde el inicio del uso del segundo medicamento (glimepirida o inhibidor de DPP-4) (n=128.788) hasta la ocurrencia del desenlace primario o hasta el final del período de estudio (diciembre/2018). El desenlace primario se definió como atención médica en un servicio de emergencia u hospitalización por eventos cardiovasculares, desenlace compuesto que incluyó: eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, isquemia cerebral transitoria, angina de pecho y procedimientos de revascularización miocárdica. El desenlace secundario se definió como la ocurrencia de cada componente individual del desenlace primario. En comparación con glimepirida, evogliptina demostró reducción del riesgo de desenlace primario compuesto cardiovascular (HR: 0,67; IC 95%, 0,48-0,95). El uso de evogliptina resultó en reducción de eventos cerebrovasculares (HR: 0,41; IC 95% 0,22-0,78). No se identificaron asociaciones con infarto agudo de miocardio (HR: 0,63; IC 95% 0,27-1,46), insuficiencia cardíaca (HR: 0,35; IC 95% 0,09-1,47), isquemia cerebral transitoria (HR: 0,23; IC 95% 0,03-1,72) y angina de pecho (HR: 0,82; IC95% 0,82-2,21)⁽⁵⁾.

Datos de seguridad toxicológica de Suganon

Carcinogénesis

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración realizado en ratas macho y hembra con dosis de evogliptina de 5, 30 y 100 mg/Kg/día no mostró evidencia de tumor en ratas macho y hembra. Basado en comparaciones de AUC, la dosis de 100 mg/Kg/día en ratas da como resultado exposiciones aproximadamente 250 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 5 mg. En otro estudio de carcinogenicidad de dos años de duración realizado en ratones machos y hembras con dosis de evogliptina de 10, 30 y 100 mg/Kg/día, tampoco se observaron tumores en ningún órgano hasta 100 mg/Kg/día, una exposición de 90 veces o más de DMRH.

Mutagénesis

Evogliptina no fue mutagénica ni clastogénica en una serie de estudios de genotoxicidad, como prueba de mutación inversa bacteriana (AMES), prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* y prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Fertilidad

En el estudio de fertilidad y desarrollo embrionario inicial en ratas, el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) fue de 100 mg/Kg/día para fertilidad masculina y de 300 mg/Kg/día para fertilidad femenina y desarrollo embrionario inicial. La exposición de NOAEL para fertilidad de machos y hembras es de aproximadamente 300 veces y 950 veces la DMRH, respectivamente.

Teratogenicidad

Cuando se administró hasta 1000 y 250 mg/Kg de evogliptina en estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos, respectivamente, no se observaron anomalías ni mutaciones en el feto. El NOAEL para toxicidad reproductiva en el feto fue de 300 mg/Kg/día para ratas y 250 mg/Kg/día para conejos, que son aproximadamente 950 y 1100 veces la DMRH, respectivamente, basado en comparación de AUC.

Referencias bibliográficas:

1. Park J, Park SW, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of evogliptin monotherapy in patients with type 2 diabetes and moderately elevated glycosylated haemoglobin levels after diet and exercise. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Dec;19(12):1681-1687.
2. Kim G, Lim S, Kwon HS, et al. Efficacy and safety of evogliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A multicentre, active-controlled, randomized, double-blind study with open-label extension (the EVERGREEN study). *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9): 1527-1536.
3. Cercato C, Felício JS, Russo LA T, et al. Efficacy and safety of evogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in a Brazilian population: a randomized bridging study. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Dec 19;11:107.
4. Hong SM, Park CY, Hwang DM, et al. Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: A 24-week randomized, controlled trial with open label extension. *Diabetes Obes Metab.* 2017 May; 19(5):654-663.
5. Park SH, Jeong HE, Oh IS; et al. Cardiovascular safety of evogliptin in patients with type 2 diabetes: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jun;23(6): 1232-1241.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Los comprimidos de Suganon contienen evogliptina, un inhibidor oral potente y selectivo de DPP-4.

Mecanismo de acción

Las incretinas forman parte de un sistema endógeno involucrado en la regulación fisiológica de la homeostasis de glucosa. En respuesta a los alimentos, ocurre liberación y aumento de la

concentración de hormonas incretínicas, como el péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas hormonas promueven la secreción de insulina de manera glucosa-dependiente por las células beta pancreáticas, pero son inactivadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) en cuestión de minutos. GLP-1 también disminuye la producción hepática de glucosa por medio de la reducción de la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, hay una reducción en la concentración de GLP-1, pero la respuesta de liberación de insulina a GLP-1 se mantiene. La inhibición de la enzima DPP-4 torna más lenta la inactivación de las hormonas incretínicas, generando aumento de sus concentraciones, reduciendo la glicemia en ayunas y postprandial de manera glucosa-dependiente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Suganon (evogliptina) se une de manera rápida y selectiva a la enzima DPP-4, promoviendo la inhibición del sitio catalítico responsable de la inactivación de las hormonas incretínicas y generando así un aumento en las concentraciones de hormonas incretínicas que a su vez ayudan en el control glicémico. Evogliptina no inhibe otras enzimas directamente relacionadas con DPP-4 como DPP-8 o DPP-9 en concentraciones terapéuticas.

Propiedades farmacodinámicas

Evogliptina es un derivado piperazínico que inhibe potentemente la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) con alta selectividad. La DPP-4 es la enzima responsable de la degradación rápida de las hormonas incretinas endógenas tales como el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Ambas incretinas se liberan en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de nutrientes, y estimulan la secreción de insulina por parte de las células b pancreáticas; el GLP-1 también suprime la secreción de glucagón, promueve el almacenamiento de glucógeno y enlentece el vaciamiento gástrico. Por lo tanto, la inhibición de DPP-4 aumenta la concentración endógena de péptido 1 semejante a glucagón (GLP-1) activo, promoviendo la estimulación de la secreción de insulina de acuerdo con la ingesta de nutrientes. La interacción de evogliptina con los subdominios S1, S2 y S2 extensivo de la enzima DPP-4 se mostró competitiva y reversible. En el ensayo enzimático, se observó una inhibición débil de DPP-8 y DPP-9 y la evogliptina se mostró > 6000 veces más selectiva para DPP-4 en relación a DPP-8 y DPP-9, sin observar inhibición significativa de DPP-1, DPP- 2, actividad de FAPa, NEP24.11, APP1, granzima B y actividad de prolidasa (> 25.000 veces en comparación con la IC50 para DPP-4). El parámetro primario para la evaluación farmacodinámica de los inhibidores de DPP-4 es la medida de inhibición de la actividad catalítica de DPP-4. El tiempo para alcanzar la inhibición máxima de la actividad de DPP-4 fue generalmente compatible con el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de evogliptina (T_{máx}), que varió de 2,5 a 5,5 horas. Sin embargo, la inhibición máxima de la actividad de DPP-4 se logró antes del T_{máx} de evogliptina en los grupos de dosis de 40 mg y 60 mg. El grado máximo de inhibición presentó aumento dosis-dependiente, alcanzando un valor máximo de 97,1 % de inhibición de actividad basal de DPP-4 a una dosis de 60 mg. Los grupos de dosis ≥10 mg presentaron más de 80% de inhibición de la actividad de DPP-4, y esta inhibición se mantuvo por un período de 24 horas. La duración de la inhibición de DPP-4 en más de 80% aumentó de manera dosis-dependiente. La extensión de inhibición dependía de la dosis de evogliptina. En estado estable (Día 10), la inhibición de DPP-4 plasmática superior a 80% inducida por evogliptina se mantuvo por más de 24 horas en todos los grupos de dosis. Las duraciones de inhibición de DPP-

4 superiores a 80% en los grupos de 5 mg, 10 mg y 20 mg se calcularon siendo 36,0, 48,0 y 66,0 horas, respectivamente, después de la última administración del fármaco (día 10). Por tanto, se confirmó el efecto de evogliptina en la inhibición de DPP-4, además de que la administración múltiple de evogliptina en dosis superiores a 5 mg una vez al día mantuvo una inhibición superior a 80% de actividad de DPP-4 por más de 24 horas. La concentración de GLP-1 activo aumentó después de alimentación en todos los grupos de dosis, demostrando su punto máximo 30 minutos después de la ingestión de comida.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Evogliptina se absorbió rápidamente después de una dosis oral única, con concentración máxima (C_{max}) de 3,0 a 5,5 horas después de la administración. Dentro del rango de dosis administrada de 1,25 mg a 60 mg, la C_{max} y el área bajo la curva (AUC) del gráfico concentración plasmática-tiempo, son proporcionales a la dosis (linear). El estado de equilibrio se alcanza dentro de los 3 días y el índice de acumulación es de 1,38 – 1,50 a lo largo del rango de dosis 5 – 20 mg, administrados una vez al día. En el estado de equilibrio con la administración de 5 mg una vez al día (la dosis recomendada), el índice de acumulación es de 1,44 y el clearance aparente total de 49,4 L/h. El estudio realizado para determinar la biodisponibilidad absoluta de evogliptina utilizando [14C]-Evogliptina, determinó que la biodisponibilidad absoluta de evogliptina fue del 50,247%. Para identificar los efectos de los alimentos sobre la absorción de evogliptina, los resultados farmacocinéticos se compararon tras la administración de evogliptina a una dosis de 10 mg sin y con ayunas. La proporción de media geométrica (con alimentos/en ayunas) para C_{max} y AUC_{inf} fueron de 1,19 (0,96~1,43) y 1,01 (0,93~1,10), respectivamente (intervalo de confianza de 90%), demostrando que hay poca diferencia en la biodisponibilidad entre la administración de evogliptina sin y con ayuno.

La administración múltiple de un inhibidor potente de CYP3A4, claritromicina 1000 mg/día, hasta alcanzar estado estable y la administración única de 5 mg de evogliptina mostraron un aumento de $C_{máx}$ de evogliptina en 2, 1 veces y de su AUC en 2,0 veces. Se requiere precaución ya que la exposición farmacocinética de evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.

La administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg/día, hasta alcanzar el estado estable y la administración única de 5 mg de evogliptina no mostraron cambios significativos en la $C_{máx}$ de evogliptina, pero mostraron una disminución en el AUC de 63%.

Distribución

Tras la administración intravenosa de una dosis de 20 μ g de [14C]-evogliptina, el volumen de distribución durante la fase terminal y durante el estado de equilibrio fue de 868 y 538 litros, indicando distribución tisular. La unión de evogliptina a las proteínas plasmáticas en humanos es de aproximadamente 46%.

Metabolismo

Tras la administración oral de evogliptina, ocurre un efecto de primer paso. Se identificaron diecisiete tipos de metabolitos, siendo M7 y M8 (metabolitos monohidroxilados) y M16 (metabolito glucurónido) los principales metabolitos encontrados. Sobre la base de la identificación de las isoenzimas CYP implicadas en el metabolismo de evogliptina, se descubrió que evogliptina se metaboliza principalmente a M7 o M8 vía CYP3A4, que desempeña un papel importante en la hidroxilación de evogliptina a M7 y M8, y la UGT2B7 desempeña un papel importante en la glucuronidación de M7 a M16.

El clearance renal es de 16,9 L/h y la proporción de la droga administrada que se excreta en orina sin cambios es del 34%. Aproximadamente la mitad de la dosis administrada es metabolizada, principalmente por hidrólisis, siendo su principal metabolito un derivado hidrolizado. Otros metabolitos se generan por oxidación, desalquilación, sulfación y glucuronidación.

Excreción

Tras la administración oral de 5 mg de [14C]-evogliptina a sujetos sanos, entre 74,9% y el 93,9% de la dosis total se recuperó en orina y heces durante el período de recolección de 240 h, y aproximadamente la mitad de la dosis se recuperó en orina las primeras 48 h. El porcentaje de radiactividad total excretada en heces y orina fue similar. Después de una dosis oral única de evogliptina, la vida media terminal ($t_{1/2}$) se calculó que es de aproximadamente 32,5 a 39,8 horas. Después de la administración oral de una dosis diaria de evogliptina, el estado de equilibrio se alcanzó después de 48 horas después de la primera dosis, y la media de la vida media terminal fue de aproximadamente 32,9 a 38,8 horas en todos los niveles de dosis.

4. CONTRAINDICACIONES

Suganon (evogliptina) está contraindicado en casos de:

- Pacientes con hipersensibilidad grave, como anafilaxia o angioedema a evogliptina u otros inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).
- Pacientes con diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

Ver ítem 5. "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES" e ítem 9. "REACCIONES ADVERSAS".

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones generales

Administración concomitante con medicamentos que se sabe causan hipoglicemia: secretagogos de insulina como sulfonilureas o insulina pueden causar hipoglicemias. Por lo tanto, una reducción de la dosis de insulina o de secretagogos de insulina puede ser necesaria para minimizar el riesgo de hipoglicemias en caso de administración concomitante con Suganon (evogliptina).

Suganon (evogliptina) debe administrarse con precaución en:

Insuficiencia cardíaca:

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional I según los criterios de la New York Heart Association (NYHA), ya que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Suganon (evogliptina) en pacientes con clase funcional II-IV según los criterios de la NYHA debido a la falta de experiencia clínica en estos pacientes.

Insuficiencia renal:

Se realizó un estudio para evaluar la farmacocinética, farmacodinámica y tolerabilidad de una dosis oral única de evogliptina 5 mg en pacientes con función renal normal ($eGFR \geq 90$ mL/min), insuficiencia renal leve (60 mL/min $\leq eGFR < 90$ mL/min), moderada (30 mL/min $\leq eGFR < 60$ mL/min) y grave (15 mL/min $\leq eGFR < 30$ mL/min). Las cohortes de estudio se clasificaron utilizando eGFR calculado por MDRD. Se observó que a medida que disminuía la función renal, la concentración plasmática media de evogliptina aumentaba y el volumen excretado de evogliptina en orina disminuía. La exposición en plasmática al fármaco y el grado de inhibición de la actividad de DPP-4 observados en el grupo de pacientes con insuficiencia renal leve fueron similares a los del grupo con función renal normal. La exposición plasmática media al fármaco en los grupos de pacientes con insuficiencia renal moderada y grave aumentó en hasta 2 veces en relación al grupo con función renal normal, y la duración de la inhibición de $\geq 80\%$ de DPP-4 aumentó hasta 3 veces. Esta exposición plasmática al fármaco fue similar al nivel mostrado cuando se evaluó la administración de 10 mg de evogliptina, sin diferencias en seguridad, incluidos eventos adversos y reacciones adversas al fármaco, en comparación con la dosis de 5 mg. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de Suganon (evogliptina) 5 mg en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Debido a que existe preocupación de que una concentración elevada de la forma inalterada pueda persistir en sangre en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, en comparación con pacientes con función renal normal, Suganon (evogliptina) debe administrarse con precaución y con estrecha vigilancia del estado del paciente.

Como no hay experiencia clínica con evogliptina en pacientes con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, no se recomienda la administración de Suganon (evogliptina) en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Se realizó un estudio en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, utilizando como controles sujetos sanos pareados por sexo, edad e índice de masa corporal (IMC), para evaluar la farmacocinética y seguridad de una dosis única de evogliptina (5 mg). Los pacientes con insuficiencia hepática leve demostraron concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) así como área bajo la curva de concentración-tiempo (AUClast) de 0 a 120 horas similar a los controles sanos. El cociente de media geométrica y el intervalo de confianza del 90% para AUClast fue 1,01 (0,90-1,14). La exposición a la evogliptina ($C_{m\acute{a}x}$ y AUClast) aumentó aproximadamente un 40% en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El cociente de la media geométrica y el intervalo de confianza 90% fueron 1,37 (1,09-1,75) y 1,44 (1,18-1,75), respectivamente. Los metabolitos M7 y M8 fueron más bajos en pacientes con insuficiencia hepática moderada que en controles sanos.

Evogliptina fue bien tolerada en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada y en controles sanos. Aunque la exposición a evogliptina aumentó en pacientes con insuficiencia hepática moderada, es poco probable que el aumento afecte la seguridad y eficacia adversamente, y no es necesario ningún ajuste de dosis.

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática grave. No hay información disponible respecto del ajuste de dosis de Evogliptina. Por lo tanto, se debe tener precaución en estos pacientes.

Pancreatitis aguda:

No ha habido informes de pancreatitis aguda en pacientes tratados con evogliptina. Sin embargo, se ha notificado pancreatitis aguda en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4. Por lo tanto, síntomas característicos de pancreatitis aguda, como dolor abdominal constante y severo, deben ser informados a los pacientes. Si se sospecha pancreatitis después de la administración de Suganon (evogliptina), este medicamento debe ser discontinuado y no debe ser administrado nuevamente. Se recomienda precaución en pacientes con antecedentes médicos de pancreatitis.

Penfigoide ampolloso:

Ha habido informes de casos de penfigoide ampolloso relacionados con el uso de inhibidores de DPP-4 posterior a la comercialización que requirieron hospitalización. En los casos informados, los pacientes generalmente se recuperaron con la administración de inmunosupresores tópicos o sistémicos y la discontinuación de los inhibidores de DPP-4. Aconseje a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones en la piel mientras reciben Suganon. Si se sospecha penfigoide ampolloso, Suganon debe ser discontinuado y se debe considerar derivar al paciente a un dermatólogo para un diagnóstico y tratamiento adecuados.

Dolor articular severo e incapacitante:

Se ha informado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de DPP-4 en estudios post-comercialización. El tiempo hasta la aparición de los síntomas después del inicio de terapia con el medicamento varió de 1 día a años. Los pacientes presentaron alivio de los síntomas con la discontinuación del medicamento. Algunos pacientes presentaron recurrencia del dolor articular severo cuando reiniciaron su inhibidor DPP-4 original u otro inhibidor DPP-4. Considere los inhibidores de DPP-4 como una posible causa de dolor articular grave y discontinúe Suganon (evogliptina).

Uso en mujeres embarazadas y en lactancia

Uso en mujeres embarazadas:

Categoría de riesgo C

No hay resultados de estudios comparativos disponibles en mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en animales mostraron que evogliptina se detectó en el torrente sanguíneo del feto por la placenta hasta 61,7% en ratas preñadas y 14,1 % en conejas preñadas 2 horas después de la

administración. Por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

El uso de Suganon, al igual que otros agentes antidiabéticos orales, no se recomienda durante el embarazo.

Uso en mujeres en lactancia

Evogliptina se secreta en la leche de ratas lactantes. No se sabe si evogliptina se secreta en la leche humana, por lo tanto, las madres lactantes no deben usar Suganon.

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso en Adultos Mayores

Hubo 119 pacientes adultos mayores (22,6%) de 65 años o más de un total de 527 pacientes en estudios clínicos de fase II y III de evogliptina. Dado que los adultos mayores generalmente tienen funciones fisiológicas reducidas, como funciones hepática y renal, se recomienda precaución durante la administración con un control del estado del paciente.

Categoría de riesgo de embarazo: C.

Este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin consejo médico.

Conducción y uso de máquinas: No se han realizado estudios sobre los efectos de Suganon sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se espera que Suganon afecte la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

6. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Evogliptina se metaboliza principalmente por CYP3A4. En estudios *in vitro*, evogliptina no fue un inhibidor de las enzimas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 ni un inductor de las enzimas CYP1A2, 2B6 y 3A4. Por lo tanto, es poco probable que evogliptina cause interacciones con otros fármacos que actúan como sustratos de estas enzimas. Aunque se ha demostrado que evogliptina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y un sustrato débil de BCRP en base a estudios *in vitro*, no inhibe el transporte mediado por estos transportadores. Además, evogliptina no era sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibía. Por lo tanto, es poco probable que evogliptina cause interacciones con fármacos que actúan como sustrato para estos transportadores a dosis clínicas.

Interacción de Suganon (evogliptina) con otros medicamentos

1. Metformina: la administración múltiple de evogliptina 5 mg una vez al día y metformina 1000 mg dos veces al día (un sustrato de OCT1 y OCT2) hasta alcanzar estado de equilibrio no mostró alteraciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de evogliptina o metformina.

2. Claritromicina: la administración múltiple de un inhibidor potente de CYP3A4, claritromicina 1000 mg/día, hasta alcanzar estado de equilibrio y la administración única de evogliptina 5 mg revelaron aumento en la $C_{máx}$ de evogliptina de 2,1 veces y de su AUC en 2,0 veces. Se recomienda precaución ya que la exposición de la farmacocinética de evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.
3. Rifampicina: La administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg/día, hasta alcanzar estado de equilibrio y la administración única de evogliptina 5 mg no revelaron alteraciones significativas en la $C_{máx}$ de evogliptina, pero mostró una reducción en AUC de 63%.
4. Pioglitazona: la administración múltiple de evogliptina 5 mg y pioglitazona 30 mg (un sustrato de CYP2C8 y CYP3A4) no reveló alteración clínicamente relevante en la farmacocinética de evogliptina o pioglitazona.
5. Glimepirida: la administración múltiple de evogliptina 5 mg y glimepirida 4 mg (un sustrato de CYP2C9) no reveló alteración clínicamente relevante en la farmacocinética de evogliptina o glimepirida.
6. Dapagliflozina: La administración múltiple de evogliptina 5 mg y dapagliflozina 10 mg (un sustrato de UGT1A9) no reveló alteración clínicamente relevante en la farmacocinética de evogliptina o dapagliflozina.
7. Empagliflozina; la administración múltiple de evogliptina 5 mg y empagliflozina 25 mg (un sustrato de UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9) no reveló alteración clínicamente relevante en la farmacocinética de evogliptina o empagliflozina.

7. PRECAUCIONES DE CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO

Conservar a no más de 25°C.

Periodo de eficacia: 36 meses a partir de la fecha de fabricación.

Número de lote y fechas de fabricación y caducidad: ver envase.

No utilice medicamentos con fecha de caducidad vencido. Guárdelo en su embalaje original.

Suganon (evogliptina) se presenta como un comprimido recubierto, ovalado, de color blanco a ligeramente amarillento.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

Todos los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños.

8. POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO

La dosis recomendada de Suganon (evogliptina) es de 5 mg una vez al día como monoterapia o terapia combinada.

La dosis diaria máxima de Suganon (evogliptina) es de 5 mg.

Suganon (evogliptina) se puede tomar con o sin alimentos.

Este medicamento no debe partirse ni masticarse.

9. REACCIONES ADVERSAS

| Sistema de clase de órganos | Común > 1/100 y ≤ 1/10 | Poco común > 1/1000 y ≤ 1/100 |
|--|--------------------------------|----------------------------------|
| Afecciones musculoesqueléticas | Artralgia | |
| Trastornos del sistema inmune | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos, cefalea | Somnolencia |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio, trastornos del sueño | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | | Hiperglicemia |
| Trastornos gastrointestinales | Gastritis | Constipación, diarrea |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Urticaria | |
| Infecciones | Nasofaringitis | |
| Trastornos generales | Fatiga | |

En caso de eventos adversos, notificar al laboratorio EUROFARMA Chile S.p.A. o al Instituto de Salud Pública.

Precaución: este producto es un medicamento nuevo y, aunque la investigación ha indicado una eficacia y seguridad aceptables, incluso si se indica y usa correctamente, pueden ocurrir efectos adversos impredecibles o desconocidos. En este caso, notificar los efectos adversos al laboratorio EUROFARMA Chile S.p.A. o al Instituto de Salud Pública.

10. SOBREDOSIS

En estudios clínicos de evogliptina, una dosis única de evogliptina de hasta 60 mg al día se administró a adultos sanos. En caso de sobredosis, instituir terapia sintomática (p. ej., remover la sustancia no absorbida del tracto gastrointestinal, realice un control clínico, incluido un electrocardiograma) y realice terapia de apoyo, según el estado del paciente.

**NO USAR ESTE PRODUCTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL
ENVASE.**

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.