

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

MONOGRAFÍA CLÍNICO - FARMACOLÓGICA

NOMBRE - COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA - FORMA FARMACÉUTICA - ESTRUCTURA QUÍMICA - NOMBRE QUÍMICO

NOMBRE DE MEDICAMENTO

SUGANON® 5MG COMPRIMIDO RECUBIERTO

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Evogliptina tartrato¹ 6.869
Excipientes c.s.p. 1 comprimido recubierto

⁽¹⁾ Equivalente a 5mg de Evogliptina base.

FORMA FARMACÉUTICA

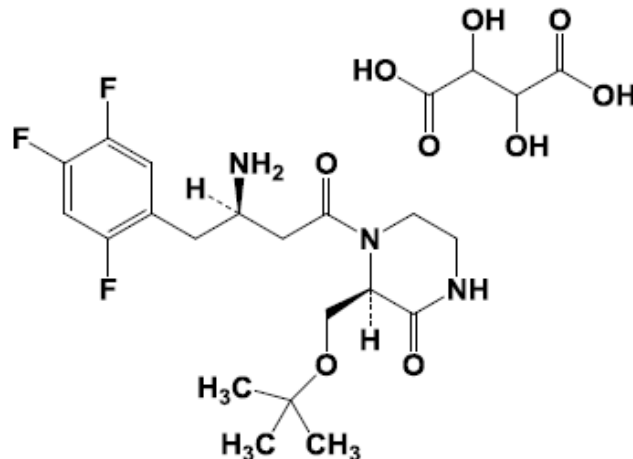
Comprimido recubierto

ESTRUCTURA QUÍMICA Y NOMBRE QUÍMICO

Nombre Químico:

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-[(2-metilpropano-2-yl)oximetil]piperazina-2-ona

Estructura Química:



DATOS CLÍNICOS

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Suganon® está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

1. Suganon® se puede administrar como monoterapia.
2. Suganon® se puede administrar en combinación con metformina en pacientes con control glucémico inadecuado en monoterapia con metformina.

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Suganon® es de 5 mg una vez al día como monoterapia o terapia combinada, y la dosis máxima diaria de Suganon® es de 5 mg. Suganon® se puede tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- 1) Pacientes que muestran hipersensibilidad grave como anafilaxia o angioedema a Suganon® u otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4).
- 2) Pacientes con diabetes tipo I o cetoacidosis diabética

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Administrar con precaución:

1. *Insuficiencia cardíaca:* se debe tener 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 es limitada en dichos pacientes. No se recomienda el uso de Suganon® en pacientes con clase funcional II-IV según los criterios de la NYHA debido a la ausencia de experiencia clínica en dichos pacientes.
2. *Insuficiencia renal:* Se confirma que aproximadamente el 46,1 % de la radiactividad administrada se excretó en orina y aproximadamente el 42,8 % en heces en adultos sanos. Esta cifra incluye tanto la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración en sangre de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave en comparación con pacientes con función renal normal, Suganon® debe administrarse con precaución. administrado mientras se monitorea la condición del paciente. Como no hay experiencia clínica de Suganon® en pacientes con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis, no se recomienda la administración de Suganon® en dichos pacientes.
3. *Insuficiencia hepática:* No se realizó ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. No hay datos disponibles sobre el ajuste de dosis de Suganon®. Por lo tanto, se debe tener precaución en tales pacientes.
4. *Pancreatitis aguda:* No hay reporte de pancreatitis aguda en pacientes a los que se les administró Suganon®. Sin embargo, se ha notificado pancreatitis aguda en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Por lo tanto, los síntomas característicos de la pancreatitis aguda, como el dolor abdominal constante y severo, deben informarse a los pacientes. Si se sospecha pancreatitis después de la administración de Suganon®, se debe suspender la administración de Suganon® y no se debe volver a administrar Suganon®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes médicos de pancreatitis.

Precauciones generales:

1. Administración concomitante con medicamentos que se sabe que causan hipoglucemia: Los secretagogos de insulina como la insulina o la sulfonilurea pueden causar hipoglucemia. Por

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

lo tanto, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Suganon®.

2. Dolor articular severo e incapacitante Se ha notificado dolor articular intenso e incapacitante en pacientes que recibieron otros inhibidores de la DPP-4 en estudios posteriores a la comercialización. El tiempo de aparición de los síntomas después del inicio de la terapia con medicamentos varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al suspender el medicamento. Algunos pacientes tuvieron una recurrencia del dolor articular intenso cuando volvieron a tomar su medicamento original inhibidor de la DPP-4 u otro inhibidor de la DPP-4. Considere los inhibidores de DPP-4 como una posible causa de dolor articular intenso y suspenda Suganon® si corresponde.

Uso en Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pediatría.

Uso en pacientes de edad avanzada: Hubo 119 pacientes de edad avanzada (22,6 %) de 65 años o más de un total de 527 pacientes en los estudios clínicos de fase II y III de Suganon®. La administración en pacientes de edad avanzada no se ha investigado completamente. Dado que los ancianos generalmente tienen funciones fisiológicas disminuidas, como las funciones hepática y renal, se debe tener precaución durante la administración mientras se monitorea la condición del paciente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

1. La evogliptina se metaboliza principalmente por CYP3A4. En estudios in vitro, la 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 la evogliptina provoque interacciones con otros fármacos que actúen como sustrato de dichas enzimas. Aunque se demostró que la evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de la BCRP en base a estudios in vitro, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, la evogliptina no era sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibía. Por lo tanto, es poco probable que la evogliptina provoque interacciones con fármacos que actúan como sustrato de dichos transportadores en la dosis clínica.
2. Interacción de evogliptina con otros fármacos:
 - ① Metformina: la administración múltiple de 5 mg de evogliptina y 1000 mg de metformina dos veces al día (un sustrato de OCT1 y OCT2) hasta alcanzar el estado estacionario no mostró cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de evogliptina o metformina.
 - ② Claritromicina: la administración múltiple de un inhibidor potente de CYP3A4, claritromicina 1000 mg/día, hasta alcanzar el estado de equilibrio y la administración única de 5 mg de evogliptina mostró un aumento de la C_{max} de evogliptina en 2,1 veces y su AUC en 2,0 veces. Se debe tener precaución ya que la exposición 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 que se alcanzó el estado de equilibrio y la administración única de 5 mg de evogliptina no mostró cambios significativos en la C_{max} de evogliptina, pero mostró una disminución en el AUC del 63 %.

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de resultados de estudios comparativos en mujeres embarazadas. Los resultados de los estudios en animales mostraron que se detectó evogliptina en el torrente sanguíneo del feto a través de la placenta hasta en un 61,7 % en ratas preñadas y en un 14,1 % en conejas preñadas 2 horas después de la administración. Por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se evalúa si Suganon® se excreta en la leche humana. Dado que los estudios en animales confirmaron que la evogliptina se secreta en la leche, Suganon® no debe usarse en madres lactantes.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 100 mg/kg/día para la fertilidad masculina y de 300 mg/kg/día para la fertilidad femenina y el desarrollo embrionario temprano. La exposición de NOAEL para la fertilidad masculina y femenina es aproximadamente 300 veces y 950 veces la MRHD, respectivamente.

REACCIONES ADVERSAS

- 1) Monoterapia En el estudio de monoterapia controlado con placebo de 12 semanas que usó 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de Suganon® o placebo una vez al día, los eventos adversos informados con una frecuencia del 3 % o más se enumeran en la

Tabla 1. Tabla 1. Eventos adversos informados en el 3 % o más de los pacientes en el estudio de monoterapia controlado con placebo de 12 semanas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador)

Evento adverso	Evogliptina 2.5 mg N=39	Evogliptina 5 mg N=44	Evogliptina 10 mg N=38	Placebo o N=36
Gastritis	2 (5.1%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Periodontitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)	0 (0.0%)
Nasofaringitis	1 (2.6%)	4 (9.1%)	1 (2.6%)	1 (2.8%)
Disfunción eréctil	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)	0 (0.0%)

En el estudio de monoterapia controlado con placebo de 24 semanas que usó 5 mg de Suganon® o placebo una vez al día, los eventos adversos informados con una frecuencia del 3 % o más se enumeran en la Tabla 2

Tabla 2. Eventos adversos informados en el 3 % o más de los pacientes en el estudio de monoterapia controlado con placebo de 24 semanas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador)

**SUGANON® 5MG
 EVOGLIPTINA
 COMPRIMIDO RECUBIERTO**

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=78	Placebo n=80
Dispepsia	0 (0.0%)	3 (3.8%)
Nasofaringitis	5 (6.4%)	5 (6.3%)
Artralgia	3 (3.8%)	0 (0.0%)

En pacientes que recibieron Suganon® 5 mg una vez al día como monoterapia durante 52 semanas, los eventos adversos que ocurrieron durante el período de extensión (últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad, con una frecuencia mayor en un 1 % o más en comparación con los del estudio de 24 semanas fueron dolor de muelas (3,1 % frente a 1,3 %) y dermatitis de contacto (3,1 % frente a 1,3 %). En comparación con el estudio de 24 semanas, no se informó ningún evento adverso nuevo en dos o más sujetos (3,1 %).

- 2) Terapia combinada En el estudio de terapia de combinación controlada por fármaco activo de 24 semanas con dosis estables de metformina y Suganon® 5 mg o sitagliptina 100 mg una vez al día, los eventos adversos informados con una frecuencia del 3 % o más se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3. Eventos adversos informados en el 3 % o más de los pacientes en el estudio de terapia combinada con control activo de 24 semanas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador)

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=111	Sitagliptina 100 mg N=108
Dispepsia	5 (4.5%)	3 (2.8%)
Diarrea	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Nasofaringitis	8 (7.2%)	9 (8.3%)
Prurito	4 (3.6%)	1 (0.9%)

En el estudio de 52 semanas que usó Suganon® 5 mg una vez al día combinado con metformina, los eventos adversos que ocurrieron durante el período de extensión (últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad, aumentaron la frecuencia en un 1 % o más en comparación con los del período de 24 semanas. estudio fueron gastritis (2,2% vs 0,9%) e infección del tracto respiratorio superior (4,3% vs 2,7%). En comparación con el estudio de 24 semanas, la ciática (2,2 %) fue un evento adverso notificado recientemente que ocurrió en dos o más sujetos (2,2 %).

- 3) Hipoglucemia: En el estudio de monoterapia y tratamiento combinado de 24 semanas con 5 mg de evogliptina, se notificó hipoglucemia en cada uno de los pacientes (1,3 % en monoterapia, 0,9 % en tratamiento combinado). Todos los casos de hipoglucemia notificados fueron de gravedad leve y se resolvieron sin que se tomaran medidas.

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

- 4) Signos vitales: No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales de los pacientes tratados con Suganon®.

SOBREDOSIS

En los ensayos clínicos de Suganon®, se administró una dosis única de Suganon® de hasta 60 mg diarios en adultos sanos. En caso de sobredosis, realice una terapia sintomática (p. ej., elimine la sustancia no absorbida del tracto gastrointestinal, realice un control clínico que incluya un electrocardiograma) y realice una terapia de apoyo según el estado del paciente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) Código ATC: A10BH07

Mecanismo de acción

El tartrato de evogliptina es un nuevo agente antidiabético oral que forma parte de la clase de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (Figura 1). El tartrato de evogliptina inhibe la actividad de la enzima DPP4 plasmática y unida a la membrana a través de la unión al sitio catalítico de DPP4 de manera competitiva y reversible.

Efectos farmacodinámicos

El tartrato de evogliptina inhibe la actividad de la enzima DPP4 plasmática y tisular que inactiva las hormonas incretinas endógenas como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) a través de la escisión proteolítica del dipéptido N-terminal, poco después de ser secretado por las células L intestinales (una vida media) de GLP-1 intacto, < 2-3min). La inhibición de la actividad de DPP4 da como resultado niveles plasmáticos mejorados de GLP-1 intacto de acuerdo con la ingesta de nutrientes, lo que estimula la secreción de insulina y, en consecuencia, reduce los niveles de glucosa en sangre. La evogliptina forma interacciones con los subsitios extensos S1, S2 y S2 de la enzima DPP4 en la misma orientación que la sitagliptina. La interacción entre evogliptina y DPP4 es reversible. Evogliptina ha reducido el riesgo de hipoglucemia a diferencia de otros reactivos antidiabéticos orales insulínogénicos porque el GLP-1 endógeno se secreta solo cuando se ingieren nutrientes y, por lo tanto, aumenta la glucosa en sangre, lo que también se confirmó en ensayos en humanos. Evogliptina es neutro en peso a diferencia de las sulfonilureas y glitazonas que provocan aumento de peso como efecto adverso relacionado con el mecanismo de acción.

Propiedades Farmacocinética

Absorción

Los parámetros farmacocinéticos de dosis única de evogliptina en plasma se determinaron después de la administración intravenosa y oral en ratas y perros. En un estudio oral en perros, también se evaluaron los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de la evogliptina. En ratas, la evogliptina intravenosa mostró una farmacocinética lineal entre 1 y 30 mg/kg, pero la evogliptina oral mostró una farmacocinética no lineal entre 1 y 10 mg/kg. Tanto la evogliptina intravenosa como la oral presentaron un comportamiento cinético lineal en perros en rangos de dosis de 0,3 a 3 mg/kg. La biodisponibilidad de la evogliptina en ratas aumentó de forma dependiente de la dosis, entre un 27,2 % y un 90,5 %. La biodisponibilidad de la evogliptina fue del 59,8 al 75,5 % en perros. Los efectos de los alimentos sobre la farmacocinética de la evogliptina oral fueron insignificantes en perros.

Los parámetros toxicocinéticos de dosis repetidas para la evogliptina en plasma se calcularon a partir de investigaciones orales en ratones, ratas, perros y conejos. El tartrato de evogliptina se administró por vía oral durante un máximo de 13 semanas en ratones, 26 semanas en ratas y 39 semanas en

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

perros. Además, en los estudios de toxicidad para el desarrollo oral en ratas y conejos, también se llevaron a cabo evaluaciones toxicocinéticas.

En ratones, la exposición sistémica a evogliptina el día 1 fue similar a la del día 14 y el día 91, sin diferencias en los parámetros farmacocinéticos calculados para ratones machos y hembras, independientemente del día de administración. No hubo evidencia de acumulación de evogliptina después de 14 y 91 días de administración oral en ratones. En ratas, la exposición a la evogliptina aumentó en función de la dosis después de múltiples administraciones. La exposición sistémica a la evogliptina el día 1 fue similar a la del día 14 y el día 28; sin embargo, se produjo cierta acumulación después de la administración oral una vez al día durante 91 días y 181 días. En general, no hubo diferencias consistentes en la exposición a la evogliptina entre ratas macho y hembra, independientemente de los días de administración. En perros, la exposición sistémica a la evogliptina aumentó al aumentar la dosis. Hubo alguna evidencia de acumulación de evogliptina el día 91, sin embargo, ninguna evidencia el día 28 y el día 271. En todos los días observados, la exposición sistémica a la evogliptina en las mujeres fue comparable a la de los hombres en general. A partir de estudios adicionales de toxicidad oral para el desarrollo en ratas y conejos, no hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre el día 6 de gestación y el día 17 de gestación en ratas y conejos

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de evogliptina se evaluó en plasma de ratón, rata, perro y humano. El orden de clasificación de la unión a proteínas para la evogliptina fue ratón (63 %) > humano (46 %) > perro (43 %) > rata (25 %). La unión a proteínas plasmáticas de evogliptina fue independiente de la concentración en el rango de 100 - 1000 ng/mL. A partir de un estudio in vitro para evaluar el reparto de evogliptina en células sanguíneas humanas, la relación sangre/plasma de evogliptina fue cercana a 1. Esto significa que evogliptina se repartió aproximadamente por igual entre la sangre y el plasma. La evogliptina administrada por vía intravenosa se distribuyó rápidamente y bien en los tejidos de las ratas. A partir de los estudios para evaluar la distribución de evogliptina en la leche materna y la sangre fetal con ratas o conejos, se encontró que la evogliptina se distribuye en la leche materna y en la sangre fetal

Biotransformación

La estabilidad metabólica in vitro de la evogliptina se estudió en una serie de experimentos con microsomas hepáticos y hepatocitos crioconservados de rata, perro, mono y humanos. Se encontró que la evogliptina era estable tanto en los microsomas hepáticos como en los hepatocitos de todas las especies. Se perfilaron e identificaron un total de cinco metabolitos (M3, M5, M6, M7/8) a partir del estudio de estabilidad metabólica in vitro. Se esperaba que M6 y M7/8 fueran hidroxil-evogliptina

A partir del estudio de perfilado e identificación de metabolitos de evogliptina en muestras biológicas de ratas o perros, se detectó un total de nueve metabolitos (M3-M8, M13, M16 y M17) en la bilis de perros y ocho metabolitos (M3, M5-M8, M13, M16 y M17) en ratas. La evogliptina se metabolizó mediante reacciones de hidroxilación, glucuronidación, sulfatación e hidrólisis. El estudio de identificación y perfilado definitivo de metabolitos se llevó a cabo utilizando muestras biológicas recolectadas después de la administración oral única de tartrato de [¹⁴C]evogliptina. Tanto en plasma como en orina de ratas y perros, M10 y M16 fueron los principales metabolitos detectados, respectivamente. Los principales metabolitos en las heces de ratas y perros fueron M10 y M7, respectivamente. Las recuperaciones de radiactividad de la orina y las heces de ratas o perros fueron

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

superiores al 90 %. A través de un estudio adicional de identificación de metabolitos en plasma y orina humanos obtenidos oficialmente del estudio clínico de fase 1, se encontraron un total de cinco metabolitos (M5, M7/8, M13 y M16) y sus metabolismos relacionados fueron hidroxilación, oxidación, sulfatación y glucuronidación oxidativa.

Se realizaron una serie de experimentos para evaluar los CYP responsables de la formación de M7 y M8 (hidroxil-evogliptina) a partir de evogliptina y UGT involucrados en la glucuronidación de M7 a M16 (glucurónico conjugado de M7). Después de la incubación de evogliptina en CYP o UGT expresados en ADNc humano, M7 y M8 se produjeron solo en CYP3A4 y CYP3A5 expresados en ADNc humano, y M16 solo en UGT2B4 y UGT2B7 expresados en ADNc humano. A partir de un ensayo de inmunoinhibición, el anticuerpo CYP3A4 inhibió potentemente la formación de M7 y M8 a partir de evogliptina en microsomas hepáticos humanos de forma dependiente de la dosis. Después de un análisis de correlación, las tasas de formación de M7/8 y M16 se correlacionaron significativamente con la 6 β -hidroxilación de testosterona catalizada por CYP3A4 y la glucuronidación de azidotimidina catalizada por UGT2B7, respectivamente. A partir de estos resultados, se ha revelado que CYP3A4 juega el papel principal en la hidroxilación de evogliptina a M7 y M8 y UGT2B7 juega el papel principal en la glucuronidación de M7 a M16.

Eliminación

La evogliptina recuperada sin cambios (% de la dosis administrada) en la orina de ratas después de la administración intravenosa y oral de tartrato de evogliptina fue del 15,8 % y el 8,42 %, respectivamente. La excreción biliar de evogliptina inalterada fue relativamente baja (2,2-3,9%) en ratas después de las administraciones. Tanto en ratas como en perros a los que se les administró [¹⁴C]evogliptina por vía oral, la radiactividad absorbida se excretó principalmente en las heces, y la radiactividad del cuerpo se eliminó hasta 48 horas después de la administración. Un total >96% de la radioactividad administrada se recuperó de perros a través de la orina y las heces.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal, Hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz pregelatinizado, estereato de magensio, manitol, opadray.

Incompatibilidades

No procede.

Periodo de validez

36 meses

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperaturas menores de 30 °C.

Naturaleza y contenido del envase

Naturaleza: Suganon® 5mg comprimidos recubiertos están envasados en blíster de Aluminio/
Aluminio

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**

Presentación comercial:

Caja con blíster de 5 comprimidos recubiertos + inserto.

Caja con blíster de 30 comprimidos recubiertos + inserto.

Es posible que no todas las presentaciones de empaque se comercialicen.

REFERENCIAS

Dong-A ST. DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT. 2015. Baekseokgongdan1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Korea

Dong-A ST. SUGANON® (Evogliptin tartrate) Tablet 5 mg. 2016. Baekseokgongdan1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Korea

Revisión y versión

25/01/2022 Versión No.1

**SUGANON® 5MG
EVOGLIPTINA
COMPRIMIDO RECUBIERTO**