

Suganon®

Evogliptina 5 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de SUGANON 5 mg contiene:

Evogliptina tartrato 6,869 mg (equivalente a 5 mg de Evogliptina)

Excipientes: manitol spray dried, almidón de maíz pregelatinizado, Hidroxipropilcelulosa baja sustitución LH-11, Hidroxipropilcelulosa, dióxido de silicio coloidal 300, estearato de magnesio no bovino, Opadry 03B28796.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante.

Código ATC: A10BH – Droga utilizada en el tratamiento de diabetes – reductor del nivel de glucemia – inhibidor de DPP-4.

INDICACIONES

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

Evogliptina puede ser administrada como monoterapia o en combinación con metformina en pacientes que no logran un control glucémico adecuado en tratamiento con metformina como único agente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINAMIA

La Evogliptina es un derivado piperazínico que inhibe potentemente a 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 incrementa los niveles de GLP-1, promueve la secreción de insulina y reduce los niveles de glucosa plasmática. La Evogliptina forma interacciones con los subdominios S1, S2 y S2 extensivo de la DPP4, de manera reversible. La Evogliptina tiene una potencia inhibitoria del DPP-4 6000 veces mayor que para las enzimas DPP- 8 y DPP-9 y 20000 veces mayor que para las DPP-1 o DPP-2.

FARMACOCINÉTICA

La Evogliptina se absorbe rápidamente después de una administración oral, alcanzando su concentración plasmática máxima (Cmax) entre las 3.5 y 5.5 horas de la toma. Dentro del rango de dosis administrada de 1.25 mg a 60 mg, la Cmax y el área bajo la curva (ABC) del grafico 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. La Evogliptina tiene una vida media de 33-39 horas.

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.

El C_{max} y el ABC no se modificaron significativamente en ayuno o en presencia de alimentos. La variabilidad interindividual en la exposición sistémica a Evogliptina fue de baja a moderada, con un coeficiente de variación de 30% y 20% para la C_{max} y el ABC, respectivamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 5mg una vez al día como monoterapia o en terapia de combinación. La dosis diaria máxima de Evogliptina es de 5 mg. Evogliptina puede tomarse con o sin comida. No es necesario ajustar la dosis y la administración en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que muestran hipersensibilidad, como por ejemplo anafilaxis o angioedema, a Evogliptina u otros inhibidores de la dipetidilpeptidasa 4 (DPP4).
- Pacientes con Diabetes tipo I o cetoacidosis diabética.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Administrar con precaución en pacientes con:

- 1) Insuficiencia cardíaca: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca funcional clase I basada en el criterio de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) dado que la experiencia de administración en estos pacientes es limitada. No se recomienda el uso de Evogliptina en pacientes con IC funcional clase II-IV según el criterio de NYHA debido a que no hay experiencia clínica en tales pacientes.
- 2) Disfunción renal: Está confirmado que aproximadamente el 46,1% de la radioactividad administrada a adultos sanos se excretó por orina y aproximadamente el 42,8% en heces. Esto incluye tanto a la forma inalterada como sus metabolitos. Dado que existe la preocupación de que el aumento de la concentración sanguínea de la forma inalterada pueda persistir en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa comparado con pacientes con función renal normal, Evogliptina debe administrarse cuidadosamente y monitoreando la condición del paciente. La administración de Evogliptina no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal avanzada que requiere diálisis debido a que no hay experiencia clínica en esos casos.
- 3) Insuficiencia hepática grave: 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.
- 4) Pancreatitis severa: No hay reporte de pancreatitis severa en pacientes administrados con Evogliptina. Sin embargo, se ha reportado pancreatitis severa en pacientes tratados con inhibidores de la DPP-4. Así, se deben informar a los pacientes los síntomas característicos de la pancreatitis severa tales como dolor abdominal consistente y severo. Si se sospecha de pancreatitis luego de la administración de Evogliptina, se debe discontinuar la administración de la misma y no debe ser re-administrado. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Uso durante el embarazo

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

Uso durante la lactancia:

No se ha evaluado si Evogliptina se excreta en leche humana. Dado que los estudios en animales confirmaron que Evogliptina se excreta en la leche, no debe administrarse en madres en periodo de lactancia.

Uso en niños:

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (<19 años) no ha sido evaluada.

Uso en ancianos:

Hubo 119 pacientes ancianos (22,6%) de 65 años de edad o más, de un total de 527 pacientes, en los estudios clínicos de fase II y III de Evogliptina. La administración en pacientes ancianos no ha sido completamente estudiada. Dado que los ancianos en general tienen las funciones fisiológicas, tales como funciones hepáticas y renales, disminuidas, es necesario tener precaución durante la administración y monitorear la condición del paciente.

Carcinogénesis

Como resultado de un estudio de carcinogenicidad de dos años conducido en ratas hembras y machos con dosis de Evogliptina de 5, 30 y 100 mg/kg/día, no hubo incidencia de tumores en ningún sexo. Basado en comparaciones del AUC, la dosis de 100 mg/kg/día en ratas resultó en exposiciones de aproximadamente 250 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 5 mg. Un estudio de carcinogenicidad de 2 años fue realizado en ratones hembras y machos con dosis de Evogliptina de 10, 30 y 100 mg/kg/día. No apareció ningún tipo de tumor en ningún órgano hasta los 100 mg/kg/día y exposiciones de 90 veces o más que la DMRH.

Mutagénesis

Evogliptina no resultó mutagénico ni clastogénico en una serie de estudios de genotoxicidad, tales como ensayo bacteriano de mutación inversa (AMES), ensayo de aberración cromosómica *in vitro*, ensayo de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Fertilidad

En estudio de fertilidad y desarrollo embriológico en ratas, el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) fue de 100 mg/kg/día para la fertilidad en machos y 300 mg/kg/día para la fertilidad y el desarrollo embriológico temprano en hembras. La exposición para NOEL para la fertilidad en machos y hembras es aproximadamente 300 y 950 veces la DMRH, respectivamente.

Teratogenicidad

Cuando se administró hasta 1000 y 250 mg/kg de Evogliptina en estudio de toxicidad reproductiva en ratas y conejos, respectivamente, no se observaron anomalías o mutaciones en fetos. El NOAEL para toxicidad reproductiva en fetos fue de 300 mg/kg/día en ratas y 250 mg/kg/día en conejos, lo que es aproximadamente 950 y 1100 veces la DMRH, respectivamente, basado en la comparación de AUC.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias.

Precauciones generales

- 1) Administración concomitante con drogas que causan hipoglucemia comprobada: secretagogos de insulina tales como insulina o sulfonilureas puede causar hipoglucemia. Así, puede ser necesario disminuir la dosis de insulina o secretagogos de insulina para minimizar el riesgo de hipoglucemia en caso de administración concomitante con Evogliptina.
- 2) Dolor articular severo e incapacitante: Se ha reportado dolor articular severo e incapacitante en pacientes tratados con otros inhibidores de la DPP-4 en estudios de postmarketing. El tiempo hasta la aparición de los síntomas luego del inicio de la terapia varió de 1 día a años. Los pacientes experimentaron alivio de los síntomas al discontinuar la medicación. Algunos pacientes experimentaron una recurrencia del dolor articular cuando recomenzaron la terapia con el inhibidor de DPP-4 original u otro inhibidor de DPP-4. Considerar a los inhibidores de DPP-4 como una posible causa del dolor articular severo y discontinuar Evogliptina de ser apropiado.
- 3) Penfigoide ampolloso: Se han informado casos posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización con otro uso de inhibidores de DPP-4. En los casos informados, los pacientes generalmente se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y la interrupción del inhibidor de DPP-4. Dígalos a los pacientes que informen sobre el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Evogliptina. Si se sospecha un penfigoide ampolloso, se debe suspender Evogliptina y se debe considerar la derivación a un dermatólogo para el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

INTERACCIONES

Evogliptina es principalmente metabolizada por CYP3A4. En estudios *in vitro*, Evogliptina no fue inhibidor de las enzimas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 ni inductor de las enzimas CYP1A2, 2B6 y 3A4. Así, no es probable que Evogliptina cause interacciones con otras drogas actuando como sustrato de tales enzimas. Aunque se demostró que Evogliptina es un sustrato de la glicoproteína p (P-gp) y un sustrato débil de BCRP basado en estudios *in vitro*, no inhibió el transporte mediado por estos transportadores. Además, Evogliptina no fue sustrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 y OATP1B3 y no los inhibió. Por lo tanto, es improbable que Evogliptina, a la dosis clínica, interaccione con otras drogas que actúan como sustrato de tales transportadores.

Interacciones de Evogliptina con otras drogas.

- 1) Metformina: La administración múltiple de Evogliptina 5 mg y metformina (un sustrato de OCT1 y OCT2) 1000 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado estacionario, no mostró cambios clínicos significativos en la farmacocinética de Evogliptina ni de metformina.
- 2) Claritromicina: administración múltiple de un inhibidor potente de CYP 3A4, 1000 mg de claritromicina por día hasta alcanzar el estado estacionario y la administración de 5 mg de Evogliptina, demostraron aumentar la C_{max} de Evogliptina 2,1 veces y su AUC al doble. Se debe tener precaución dado que la exposición farmacocinética de Evogliptina puede aumentar con la administración concomitante de inhibidores de CYP3A4.
- 3) Rifampicina: administración múltiple de un inductor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg por día, hasta alcanzar el estado estacionario y la administración simple de 5 mg de Evogliptina, no mostró un cambio significativo en la C_{max} de Evogliptina, pero exhibió una disminución en el AUC del 63%.
- 4) Pioglitazona: la administración múltiple de Evogliptina 5 mg y pioglitazona 30 mg (un sustrato de CYP2C8 y CYP3A4) no mostró un cambio clínicamente significativo 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 mostró un cambio clínicamente significativo 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 mostró un cambio clínicamente significativo 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 mostró un cambio clínicamente significativo en la farmacocinética de Evogliptina o empagliflozina.

EFECTOS ADVERSOS

- 1) Monoterapia

En la semana 12 de un estudio controlado con placebo usando 2,5 mg, 5mg o 10mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia de 3% o mayor están listados en la tabla 1.

Tabla 1: Eventos adversos reportados en un 3% de los pacientes o más

Evento adverso	Evogliptina 2,5 mg N=39	Evogliptina 5mg	Evogliptina 10mg	Placebo N=36
Gastritis	2 (5,1%)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Periodontitis	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)
Nasofari	1 (2,6%)	4 (9,1%)	1 (2,6%)	1 (2,8%)
Disfunci	0 (0%)	0 (0%)	2 (5,3%)	0 (0%)

En la semana 24 de un estudio controlado con placebo usando 5 mg de Evogliptina o placebo una vez al día, los eventos adversos reportados una frecuencia del 3% o mayor están listados en la tabla 2.

Tabla 2: Los eventos adversos se informaron en 3% o más pacientes en el estudio de monoterapia controlado con placebo de 24 semanas (independientemente de la evaluación de causalidad del investigador).

Evento adverso	Evogliptina 5 mg N=78	Placebo N=80
Dispepsia	0 (0%)	3 (3,8%)
Nasofaringitis	5 (6,4%)	5 (6,3%)
Artralgia	3 (3,8%)	0 (0%)

En pacientes en tratamiento con Evogliptina 5 mg como monoterapia una vez al día durante 52 semanas, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (las últimas 28 semanas), independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1% o mayor comparada con aquellas del estudio de 24 semanas fueron dolor de dientes (3,1% vs 1,3%) y dermatitis de contacto (3,1% vs 1,3%). Comparado con el estudio de 24 semanas, no hubo reportes de nuevos eventos adversos que ocurrieran en 2 o más personas. (3,1%)

2) Terapia combinada

En el estudio de terapia combinada controlado por activo con dosis estables de metformina y tanto Evogliptina 5 mg como sitagliptina 100 mg una vez al día, los eventos adversos reportados con una frecuencia del 3% o mayor están listado en la tabla 3.

Tabla 3: Los eventos adversos se informaron en 3% o más pacientes en el estudio de terapia combinada de 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 un estudio de 52 semanas utilizando Evogliptina 5 mg una vez al día en combinación con metformina, las reacciones adversas que ocurrieron durante el periodo de extensión (últimas 28 semanas) independientemente de la causalidad con una frecuencia aumentada del 1% o mayor comparado con aquellos del estudio de 24 semanas fueron gastritis (2,2% vs. 0,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (4,3% vs 2,7%). Comparado con el estudio de 24 semanas, se reportó ciática (2,2%) como nuevo evento adverso que ocurrió en dos personas o más sujetos (2,2%).

3) Hipoglucemia

En el estudio de 24 semanas de monoterapia y terapia combinada con 5 mg de Evogliptina, se informó hipoglucemia en un paciente (monoterapia 1,3%, terapia combinada 0,9%). Todos los casos de hipoglucemia informados fueron de gravedad leve y se resolvieron sin tomar ninguna medida.

4) Signos vitales

No se observaron cambios significativos en los signos vitales en pacientes tratados con Evogliptina.

5) Penfigoide ampolloso

Ha habido informes posteriores a la comercialización de penfigoide ampolloso que requieren hospitalización en pacientes que toman otros inhibidores de DPP-4.

SOBREDOSIS

En el estudio clínico de Evogliptina, se administraron dosis simples de hasta 60 mg diarios a voluntarios sanos. En caso de una sobredosis, llevar a cabo tratamiento sintomático (por ej.: eliminar la sustancia no absorbida del tracto gastrointestinal, realizar un monitoreo clínico incluyendo

electrocardiograma) y terapia de apoyo dependiendo de la condición del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247. Hospital Nacional Dr. A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C dentro de su envase original.

PRESENTACION

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

“ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.”

“ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Este producto se encuentra adherido al Plan de Gestión de Riesgos (PGR). PGR: es un programa estratégico de seguridad para minimizar los riesgos potenciales conocidos de un producto, preservando sus beneficios terapéuticos. Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia de Eurofarma.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°59.338

Elaborado por **EUROFARMA ARGENTINA S.A.**

Av. Gral San Martín 4550, La Tablada (B1751AAP) Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel/Fax: (54-11) 4003-6400. Farmacovigilancia@eurofarmaargentina.com.ar

Dirección Técnica: Farm. Sergio Omar Berrueta.

Fecha última revisión: julio 2020.