Suganon®
(tartarato de evogliptina)

Bula para profissional da saúde

Comprimidos revestidos

5 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Suganon®
(tartarato de evogliptina)

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 5 mg: embalagem com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém:
tartarato de evogliptina.....6,869 mg*
excipientes** q.s.p.....1 comprimido
* Cada 6,869 de tartarato de evogliptina corresponde a 5 mg de evogliptina base.
**Excipientes: manitol, estearato de magnésio, hiprolose, amido, dióxido de silício, hipromelose, dióxido de titânio e macrogol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Monoterapia
Suganon® (tartarato de evogliptina) é indicado como adjuvante à dieta e exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Terapia combinada com metformina
Suganon® (tartarato de evogliptina) pode ser administrado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 para melhorar o controle glicêmico em combinação com a metformina como terapia inicial ou quando o tratamento com agente único, associado a dieta e exercícios, não proporciona controle glicêmico adequado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Estudos Clínicos

Monoterapia com Suganon®
A eficácia e segurança da evogliptina em monoterapia foram avaliadas em estudo clínico duplo-cego controlado por placebo de 24 semanas de duração conduzido em pacientes diabéticos tipo 2 com controle glicêmico inadequado com terapia nutricional e exercícios físicos. O tratamento com evogliptina 5 mg uma vez por dia demonstrou melhora significativa na hemoglobina glicada (HbA1c) (redução de -0,23% em comparação com placebo, p<0,0001) em pacientes portadores de diabetes melitus tipo 2 (média de HbA1c basal: 7,2% ± 0,56% no grupo evogliptina e 7,2% ± 0,63% no grupo placebo). A proporção de pacientes que alcançou o alvo de HbA1c <6,5% foi significativamente maior no grupo evogliptina em relação ao grupo placebo (33,3% vs 15,2%; p=0,008). Pacientes tratados com evogliptina demonstraram incidência de hipoglicemias similares às dos pacientes do grupo placebo. Não houve modificação do peso corporal ao longo do período do estudo (1)

Dados de comparação de monoterapia com Suganon® durante 12 semanas com um inibidor de dipeptilpeptidase 4 (DPP4)
A eficácia e segurança da evogliptina em monoterapia foram avaliadas em estudo multicêntrico, duplo-cego com controle ativo (linagliptina), com 12 semanas de duração seguido por estudo clínico aberto de extensão com 12 semanas adicionais de duração. Um total de 207 pacientes portadores de diabetes melitus tipo 2 com HbA1c entre 7,0% - 10,0% foram randomizados para tratamento com evogliptina 5 mg uma vez por dia ou linagliptina 5 mg uma vez por dia por 12 semanas. O desfecho primário de eficácia foi a mudança de HbA1c em relação ao início do estudo. Após as 12 semanas de tratamento, a redução média de HbA1c nos grupos tratados com evogliptina 5 mg uma vez por dia e com linagliptina 5 mg uma vez por dia foi de -0,85% e -0,75%, respectivamente. A diferença entre os grupos foi -0,10% (IC95%: -0,32 – 0,11), demonstrando não-inferioridade. O desfecho secundário foi a modificação na amplitude média de excursões glicêmicas (MAGE) avaliadas por monitorização contínua de glicose. As modificações de MAGE foram -24,6 mg/dL no grupo evogliptina e -16,7 mg/dL no grupo linagliptina. Ambos os grupos demonstraram redução significativa de MAGE em relação aos valores de base e não houve diferença significativa entre os dois grupos de tratamento. Ao final das 24 semanas do estudo, HbA1c < 7,0% foi observada em 80,2% dos pacientes do estudo de extensão que receberam evogliptina 5 mg uma vez por dia no estudo principal

(grupo evogliptina/evogliptina) A incidência e os tipos de eventos adversos foram similares em ambos os grupos tratados por 24 semanas (2).

Dados de validação de eficácia e segurança de Suganon® na população brasileira
A eficácia e segurança da evogliptina foram validadas em um estudo multicêntrico paralelo duplo-cego com duração de 12 semanas em pacientes brasileiros portadores de diabetes melitus tipo 2 com controle glicêmico inadequado com dieta e atividade física. As médias ajustadas de redução de HbA1c e de glicemia em jejum confirmaram o benefício clínico do tratamento com evogliptina 5 mg uma vez por dia. Não foram identificados pontos de atenção sobre a segurança (3).

Suganon® em terapia associada à metformina
A eficácia e segurança da terapia com evogliptina em combinação com metformina foram avaliadas em estudo duplo-cego com controle ativo (sitagliptina em combinação com metformina), com 24 semanas de duração em pacientes coreanos portadores de diabetes melitus tipo 2 com controle glicêmico inadequado com metformina isolada. Após 24 semanas de tratamento, a redução média de HbA1c após a introdução de evogliptina ou de sitagliptina foram respectivamente -0,59% e 0,65% em relação ao período basal. A diferença entre os grupos foi de 0,06% (IC95%: -0,10 – 0,22), demonstrando não inferioridade em relação à sitagliptina. Após final do período de extensão do estudo (52 semanas), evogliptina promoveu a manutenção persistente da redução de HbA1c (-0,44% ± 0,65%, p<0,0001). Ambos os tratamentos foram bem tolerados, apresentando incidência e tipos de eventos adversos similares (4).

Dados de segurança cardiovascular de Suganon®
A segurança cardiovascular da evogliptina foi avaliada em estudo de coorte de base populacional retrospectivo no período de janeiro/2014 até dezembro/2018, utilizando os dados do sistema de saúde nacional da Coreia do Sul, que apresenta cobertura de saúde universal para a população sul coreana. À partir de uma coorte de pacientes portadores de diabetes melitus tipo 2 com início recente de monoterapia com metformina (n=317.307), foi selecionada a coorte de estudo constituída por pacientes em que foi necessária a troca ou a adição de uma segunda medicação (glimepirida ou inibidor de DPP4, incluindo evogliptina) para tratamento de resgate de controle glicêmico. Os pacientes da coorte de estudo foram seguidos desde o início do uso da segunda medicação (glimepirida ou inibidor de DPP4) (n=128.788) até a ocorrência do desfecho primário ou até o final do período de estudo (dezembro/2018). O desfecho primário foi definido como atendimento médico em serviço de emergência ou internação por eventos cardiovasculares, desfecho composto que incluiu: eventos cerebrovasculares, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, isquemia cerebral transitória, angina do peito e procedimentos de revascularização miocárdica. O desfecho secundário foi definido como a ocorrência de cada componente individual do desfecho primário. Comparada à glimepirida, evogliptina demonstrou redução de risco do desfecho primário composto cardiovascular (HR: 0,67; IC95%, 0,48-0,95). O uso de evogliptina resultou em redução de eventos cerebrovasculares (HR: 0,41; IC95% 0,22-0,78). Não foram identificadas associações com infarto agudo do miocárdio (HR: 0,63; IC95% 0,27-1,46), insuficiência cardíaca (HR: 0,35; IC95% 0,09-1,47), isquemia cerebral transitória (HR: 0,23; IC95% 0,03-1,72) e angina do peito (HR: 0,82; IC95% 0,82-2,21) (5).

Dados de segurança toxicológica de Suganon®
Carcinogênese
Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos de duração conduzido em ratos machos e fêmeas com doses de evogliptina de 5, 30, e 100 mg/kg/dia, não evidenciou tumor em ratos machos e fêmeas. Com base nas comparações de AUC, a dose de 100 mg/kg/dia em ratos resulta em exposições aproximadamente 250 vezes a dose máxima recomendada para humanos (MRHD) de 5 mg. Em outro estudo de carcinogenicidade de dois anos de duração conduzido em camundongos machos e fêmeas com doses de evogliptina de 10, 30, e 100 mg/kg/dia também não foi observado qualquer tipo de tumor em qualquer órgão em até 100 mg/kg/dia, uma exposição de 90 vezes ou mais a MRHD.

Mutagênese
A evogliptina não foi mutagênica ou clastogênica em uma série de estudos de genotoxicidade como o teste de mutação bacteriana reversa (AMES), teste de aberrações cromossômicas *in vitro*, e teste de micronúcleos em camundongos *in vivo.*

Fertilidade
No estudo de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos, o nível de efeito adverso não observado (NOAEL) foi de 100 mg/kg/dia para a fertilidade masculina e 300 mg/kg/dia para a fertilidade feminina e desenvolvimento embrionário inicial. A exposição do NOAEL para fertilidade de machos e fêmeas é de aproximadamente 300 vezes e 950 vezes a MRHD, respectivamente.

Teratogenicidade
Quando até 1.000 e 250 mg/kg de evogliptina foram administrados nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos, respectivamente, não foram observadas anomalias ou mutações no feto. O NOAEL para toxicidade reprodutiva em feto foi

de 300 mg/kg/dia para ratos e 250 mg/kg/dia para coelhos, o que é aproximadamente 950 e 1.100 vezes a MRHD, respectivamente, com base na comparação de AUC.

Referências 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 glycated 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 LAT, 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

Os comprimidos de Suganon® contêm evogliptina, um potente e seletivo inibidor por via oral da DPP4.

Mecanismo de Ação

As incretinas são parte de um sistema endógeno envolvido na regulação fisiológica da homeostase de glicose. Em resposta à alimentação, ocorre a liberação e o aumento da concentração dos hormônios incretínicos, tais como o peptídeo-1 glucagon símile (GLP-1) e o polipeptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP). Esses hormônios promovem a secreção de insulina de maneira glicose-dependente pelas células beta pancreáticas, mas são inativados pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) dentro de minutos. O GLP-1 também diminui a produção hepática de glicose por meio da redução da secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas. Em pacientes que apresentam diabetes mellitus tipo 2, há redução da concentração de GLP-1, mas a resposta de liberação de insulina ao GLP-1 é preservada. A inibição da enzima DPP-4 torna mais lenta a inativação dos hormônios incretínicos, gerando aumento das suas concentrações, reduzindo as glicemias em jejum e pós-prandial de maneira glicose-dependente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Suganon® (tartatato de evogliptina) liga-se de maneira rápida e seletiva à enzima DPP-4, promovendo inibição do sítio catalítico responsável pela inativação dos hormônios incretínicos e assim gerando um aumento das concentrações dos hormônios incretínicos que, por sua vez, auxiliam no controle glicêmico. Evogliptina não inibe outras enzimas diretamente relacionadas à DPP-4 como DPP-8 ou DPP-9 em concentrações terapêuticas.

Propriedades farmacodinâmicas

Evogliptina inibe a atividade da enzima DPP-4, aumentando assim a concentração endógena do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ativo, provendo a estimulação da secreção de insulina de acordo com a ingestão de nutrientes. A interação da evogliptina com a enzima DPP-4 se mostrou competitiva e reversível. No ensaio enzimático, observou-se inibição fraca de DPP-8 e DPP-9 e a evogliptina se mostrou > 6.000 vezes mais seletiva para a DPP-4 em relação a DPP-8 e DPP-9, não se observando inibição significativa de DPP-1, DPP-2, FAPα, NEP24.11, APP1, granzima B e atividade da prolidase (> 25.000 vezes em comparação com a IC50 para a DPP-4). O parâmetro primário para a avaliação farmacodinâmica dos inibidores de DPP-4 é a medida da inibição da atividade catalítica de DPP-4. O tempo para atingir a inibição máxima da atividade de DPP-4 foi geralmente compatível com o tempo para atingir a concentração plasmática máxima de evogliptina (Tmáx), que variou de 2,5 a 5,5 horas. Entretanto, a inibição máxima da atividade de DPP-4 foi atingida antes do Tmáx de evogliptina nos grupos de dose de 40 mg e 60 mg. O grau máximo de inibição apresentou aumento dose-dependente, atingindo um valor máximo de 97,1% de inibição da atividade basal da DPP-4 na dose de 60 mg. Os grupos de dose ≥10 mg apresentaram mais de 80% de inibição da atividade de DPP-4, e esta inibição foi mantida por um período de 24 horas. A duração da inibição da DPP-4 para mais de 80% aumentou de modo dose-dependente. A extensão de inibição dependeu da dose de evogliptina. Em estado estável (Dia 10), a inibição da DPP-4 plasmática superior a 80% induzida por evogliptina foi mantida por mais de 24 horas em todos os grupos de dose. As durações de inibição de DPP-4 superior a 80% nos grupos de 5 mg, 10 mg e 20 mg foram calculadas como sendo de 36,0, 48,0 e 66,0 horas, respectivamente, após a última administração da droga (Dia 10). Portanto, houve a confirmação do efeito de evogliptina na inibição de DPP-4, além disso a administração múltipla de evogliptina em doses superiores a 5 mg uma vez por dia manteve inibição superior a 80% da atividade de DPP4 por mais de 24 horas. A concentração de GLP-1 ativo aumentou após alimentação em todos os grupos de dose, demonstrando um pico em 30 minutos após a ingesta da refeição.

Propriedades farmacocinéticas
Estudo de Fase 1, randomizado em blocos de dose, duplo-cego, controlado por placebo, de doses única e múltiplas crescentes avaliou as propriedades farmacocinéticas de evogliptina em voluntários. O estudo foi subdividido em avaliação de uma única dose crescente e em múltiplas doses. A primeira parte do estudo avaliou uma dose única crescente de evogliptina em voluntários sadios e foi realizada a partir da dose mais baixa para a mais elevada em sete grupos: 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40 e 60 mg. As concentrações máximas ($C_{máx}$) de evogliptina foram observadas em 3,0 a 5,5 horas após a administração da medicação e teve uma eliminação terminal, $t_{1/2}$ de 32,5 a 39,8 horas em todos os grupos de dose. Os valores médios de concentrações máximas ($C_{máx}$) e AUC da evogliptina aumentaram de maneira dose dependente, não sendo observadas modificações dependentes da dose no Tmáx e t1/2. A fração da evogliptina excretada inalterada na urina foi de 0,15 a 0,28 em todos os grupos de dose. Para identificar o efeito da alimentação na absorção de evogliptina, os resultados farmacocinéticos obtidos após a administração de evogliptina na dose de 10 mg em jejum e após alimentação foram comparados. A proporção de média geométrica (após alimentação/em jejum) para $C_{máx}$ e $AUC_{0-\infty}$ foram de 1,17 (0,96-1,43) e 1,00 (0,87-1,15), respectivamente (intervalo de confiança de 90%). Esses resultados indicam que a absorção da evogliptina não é significativamente alterada pela ingesta de alimentos. No estudo de doses únicas ascendentes, a concentração de GLP-1 foi maior após a administração de evogliptina do que após a administração de placebo.
A segunda etapa do estudo avaliou voluntários sadios do sexo masculino que foram randomizados em 3 grupos de diferentes doses. Em cada grupo de dose, 8 indivíduos receberam evogliptina e 2 indivíduos receberam placebo. Todas as doses foram administradas via oral em jejum, uma vez ao dia por 10 dias consecutivos. As concentrações máximas de evogliptina foram observadas em 4,0 a 5,0 horas (valor mediano) após a última administração de evogliptina (Dia 10) nas doses de 5, 10 e 20 mg, e as meias-vidas ($t_{1/2}$) médias foram calculadas como sendo de 32,9 a 38,8 horas. Não foram observadas modificações no $T_{máx}$ e $t_{1/2}$ dependentes da dose de evogliptina.

Absorção
Evogliptina foi rapidamente absorvida após uma dose oral única, com concentração máxima ($C_{máx}$) em 3,0 a 5,5 horas após a administração. O estudo conduzido para determinar a biodisponibilidade absoluta de evogliptina usando [14C]-Evogliptina, determinou que a biodisponibilidade absoluta da evogliptina foi de 50,247%. Para identificar os efeitos do alimento na absorção de evogliptina, os resultados farmacocinéticos foram comparados após a administração de evogliptina na dose de 10 mg sem e com jejum. A proporção de média geométrica (alimentado/em jejum) para $C_{máx}$ e AUC_{inf} foram de 1,19 (0,96~1,43) e 1,01 (0,93~1,10), respectivamente (intervalo de confiança de 90%), demonstrando que há pouca diferença na biodisponibilidade entre a administração de evogliptina sem e com jejum.
A administração múltipla de um inibidor potente da CYP3A4, claritromicina 1.000 mg/dia, até que o estado estável fosse atingido e a administração única de 5 mg de evogliptina mostraram aumento na Cmáx de evogliptina em 2,1 vezes e de sua AUC em 2,0 vezes. É necessário praticar cautela, já que a exposição farmacocinética da evogliptina pode aumentar com a administração concomitante de inibidores da CYP3A4.
A administração múltipla de um indutor potente de CYP3A4, rifampicina 600 mg/dia, até que o estado estável fosse atingido e a administração única de 5 mg de evogliptina não mostraram alteração significativa na Cmáx de evogliptina, mas mostraram um decréscimo na AUC em 63%.

Distribuição
Após administração intravenosa de uma dose de 20 µg de [14C]-Evogliptina, o volume de distribuição durante a fase terminal e durante o estado de equilíbrio foi de 868 e 538 litros, indicando distribuição tecidual. A ligação de evogliptina às proteínas plasmáticas em humanos é de aproximadamente 46%.

Metabolismo
Após administração oral de evogliptina, ocorre o efeito de primeira passagem. Foram identificados dezessete tipos de metabólitos, sendo que M7 e M8 (metabólitos mono-hidroxilados) e M16 (metabólito glicuronídeo) foram os principais metabólitos encontrados. Com base na identificação das isozimas CYP envolvidas no metabolismo de evogliptina, foi descoberto que Evogliptina é metabolizada principalmente em M7 ou M8 via CYP3A4 que desempenha um papel importante na hidroxilação de evogliptina ao M7 e M8, e a UGT2B7 desempenha um papel importante na glicuronidação do M7 ao M16.

Excreção
Após a administração oral de 5 mg de [14C]-Evogliptina a indivíduos sadios, entre 74,9% e 93,9% do total da dose foi recuperada na urina e fezes durante o período de coleta de 240 h, com aproximadamente metade da dose sendo recuperada nas primeiras 48 h. A porcentagem de radioatividade total excretada pelas fezes e pela urina foi semelhante. Após uma única dose oral de evogliptina, a meia-vida terminal (t1/2) foi calculada em aproximadamente 32,5 a 39,8 horas. Após a administração oral de uma dose diária evogliptina, o estado de equilíbrio foi alcançado após 48 após a primeira dose e a meia-vida terminal média foi de aproximadamente 32,9 a 38,8 horas em todos os níveis de dose.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Suganon® (tartarato de evogliptina) é contraindicado nos casos de:

- Pacientes com hipersensibilidade grave, como anafilaxia ou angioedema a tartarato de evogliptina ou outros a inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP4).
- Pacientes com diabetes tipo I ou cetoacidose diabética.

Veja item 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" e item 9. "REAÇÕES ADVERSAS"

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Precauções gerais

Administração concomitante com medicamentos que sabidamente causam hipoglicemia: secretagogos de insulina, como as sulfonilureias ou insulina podem causar hipoglicemias. Dessa forma, a redução da dose de insulina ou de secretagogos de insulina pode ser necessária para minimizar o risco de hipoglicemias em caso de administração concomitante com Suganon® (tartarato de evogliptina).

Suganon® (tartarato de evogliptina) deve ser administrado com cautela nos casos de:

Insuficiência cardíaca

Recomenda-se cautela para pacientes com insuficiência cardíaca de classe funcional I com base nos critérios da Associação Cardíaca de New York (NYHA), pois a experiência de administração é limitada nestes pacientes. O uso de Suganon® (tartarato de evogliptina) não é recomendado para pacientes com classe funcional II-IV com base nos critérios da NYHA devido à ausência de experiência clínica nestes pacientes.

Comprometimento renal

Foi conduzido um estudo para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica e tolerabilidade de uma única dose oral de evogliptina 5mg em pacientes com função renal normal (eGFR ≥ 90 mL/min), disfunção renal leve (60 mL/min ≤ eGFR < 90 mL/min), moderada (30 mL/min ≤ eGFR < 60 mL/min) e grave (15 mL/min ≤ eGFR < 30 mL/min). As coortes do estudo foram classificadas usando a eGFR calculada por MDRD. Observou-se que à medida que a função renal diminuiu, a concentração plasmática média de evogliptina aumentou e o volume excretado de evogliptina na urina diminuiu. A exposição plasmática ao fármaco e o grau de inibição da atividade da DPP-4 observada no grupo de doentes com disfunção renal leve foram semelhantes aos do grupo com função renal normal. A exposição plasmática média ao fármaco nos grupos de doentes com disfunção renal moderada e grave aumentou em até 2 vezes em relação ao grupo com função renal normal, e a duração da inibição de ≥ 80% DPP-4 aumentou até 3 vezes. Esta exposição plasmática ao fármaco foi semelhante ao nível mostrado quando foi avaliada a administração de 10 mg de evogliptina, não havendo diferenças na segurança, incluindo eventos adversos e reações adversas a medicamentos, em comparação à dose de 5 mg. Dessa forma, não é necessário ajuste de dose de Suganon (tartarato de evogliptina) 5mg para os pacientes com disfunção renal leve, moderada ou grave. Uma vez que existe uma preocupação de que uma concentração elevada da forma inalterada possa persistir no sangue em pacientes com comprometimento renal moderado a grave, comparado a pacientes com função renal normal, Suganon® (tartarato de evogliptina) deve ser administrado com cautela com o monitoramento da condição do paciente. Como não existe experiência clínica com tartarato de evogliptina em pacientes com comprometimento renal em estágio final necessitando de diálise, a administração de Suganon® (tartarato de evogliptina) não é recomendada nestes pacientes.

Comprometimento hepático

Foi conduzido um estudo em pacientes portadores de insuficiência hepática leve e moderada, utilizando como controle indivíduos saudáveis pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) para avaliar a farmacocinética e segurança de uma única dose de evogliptina (5 mg). Os pacientes com de insuficiência hepática leve demonstraram concentração máxima (Cmax), bem como área sob a curva de concentração-tempo (AUClast) de 0 a 120 horas similares aos controle saudáveis. A razão de média geométrica e o intervalo de confiança 90% para AUClast foi 1,01 (0,90-1,14). A exposição à evogliptina (Cmax e AUClast) aumentou cerca de 40% em pacientes com insuficiência hepática moderada. A razão de média geométrica e o intervalo de confiança 90% foram 1,37(1,09-1,75) e 1,44(1,18-1,75), respectivamente. Os metabólitos M7 e M8 foram menores nos pacientes nos pacientes com insuficiência hepática moderada do que nos controles saudáveis. A evogliptina foi bem tolerada em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada e nos controles saudáveis. Embora a exposição à evogliptina tenha aumentado em pacientes com insuficiência hepática moderada, é improvável que o aumento afete a segurança e eficácia adversamente, e nenhum ajuste de dose se faz necessário.

Pancreatite aguda

Não há relato de pancreatite aguda em pacientes tratados com tartarato de evogliptina. No entanto, pancreatite aguda foi reportada em pacientes tratados com inibidores da DPP-4. Dessa forma, os sintomas característicos de pancreatite aguda, como dor abdominal consistente e grave, devem ser informados aos pacientes. Se houver suspeita de pancreatite após a

administração de Suganon (tartarato de evogliptina), esta medicação deve ser descontinuada e não deve ser administrado novamente. Recomenda-se cautela nos pacientes com histórico médico de pancreatite.

Penfigoide bolhoso
Houve relatos de casos de penfigoide bolhoso relacionados ao uso de inibidores de DPP4 após a comercialização, que exigiram hospitalização. Nos casos relatados, os pacientes geralmente se recuperaram com a administração de imunossupressores tópicos ou sistêmicos e a descontinuação dos inibidores de DPP-4. Oriente os pacientes a relatarem o desenvolvimento de bolhas ou erosões na pele enquanto estiverem recebendo Suganon®. Em caso de suspeita de penfigoide bolhoso, Suganon® deve ser descontinuado, e deve-se considerar o encaminhamento do paciente ao dermatologista, para que ele receba diagnóstico e tratamento apropriados.

Dor articular grave e incapacitante
Dor articular grave e incapacitante foi reportada em pacientes tratados com outros inibidores da DPP-4 em estudos pós-comercialização. O tempo para início dos sintomas após o início da terapia com o medicamento variou de 1 dia a anos. Os pacientes apresentaram alívio dos sintomas com a descontinuação da medicação. Alguns pacientes apresentaram recorrência de dor articular grave ao reiniciar seu inibidor de DPP-4 original ou outro inibidor de DPP-4. Considerar inibidores de DPP-4 como uma possível causa de dor articular grave e descontinuar Suganon (tartarato de evogliptina).

Uso na Gravidez e em Mulheres Amamentando
Uso em mulheres grávidas: categoria de risco C
Não há resultados de estudos comparativos disponíveis em mulheres grávidas. Os resultados de estudos em animais mostraram que a evogliptina foi detectada na corrente sanguínea do feto pela placenta até 61,7% em ratas prenhas e 14,1% em coelhas prenhas 2 horas após a administração. Portanto, o uso em mulheres grávidas não é recomendado.
O uso de Suganon®, assim como de outros agentes antidiabéticos orais, não é recomendado na gravidez.

Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso em Mulheres Amamentando
A evogliptina é secretada no leite de ratas lactantes. Não se sabe se a evogliptina é secretada no leite humano, portanto Suganon® não deve ser utilizado por lactantes.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso em Pacientes Pediátricos
A segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso em Idosos
Houve 119 pacientes idosos (22,6%) com 65 anos de idade ou mais de um total de 527 pacientes nos estudos clínicos de fase II e III de tartarato de evogliptina. Visto que os idosos geralmente têm funções fisiológicas reduzidas, como funções hepática e renal, recomenda-se cautela durante a administração com o monitoramento da condição do paciente.

Dirigir e operar máquinas:
Não foi realizado nenhum estudo sobre os efeitos de Suganon® sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, não se espera que Suganon® afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção: contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A evogliptina é principalmente metabolizada pela CYP3A4. Em estudos *in vitro*, a evogliptina não foi um inibidor das enzimas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, e 3A4 ou um indutor das enzimas CYP1A2, 2B6, e 3A4. Dessa forma, é improvável que a evogliptina cause interações com outros medicamentos que atuam como substrato dessas enzimas. Embora a evogliptina tenha demonstrado ser um substrato da glicoproteína-P (gpP) e um substrato fraco de BCRP com base em estudos *in vitro*, ela não inibe o transporte mediado por esses transportadores. Além disso, a evogliptina não foi um substrato de OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, e OATP1B3 e não as inibiu. Portanto, é improvável que a evogliptina cause interações com medicamentos que atuam como um substrato desses transportadores na dose clínica.

Interação de Suganon® (tartarato de evogliptina) com outros medicamentos

1. Metformina: a administração múltipla de evogliptina 5 mg uma vez ao dia e metformina 1000 mg duas vezes ao dia (um substrato de OCT1 e OCT2) até alcançar estado de equilíbrio não mostrou alteração clinicamente relevante na farmacocinética de evogliptina ou metformina.
2. Claritromicina: a administração múltipla de um inibidor potente da CYP3A4, claritromicina 1.000 mg/dia, até alcançar estado de equilíbrio e a administração única de evogliptina 5 mg revelaram aumento na C_{max} de evogliptina de 2,1 vezes e de sua AUC em 2,0 vezes. Recomenda-se cautela, uma vez que a exposição de farmacocinética de evogliptina pode aumentar com a administração concomitante de inibidores da CYP3A4.
3. Rifampicina: a administração múltipla de um indutor potente da CYP3A4, rifampicina 600 mg/dia, até alcançar estado de equilíbrio e a administração única de evogliptina 5 mg não revelaram alteração significativa na C_{max} de evogliptina, mas revelaram uma redução na AUC de 63%.
4. Pioglitazona: a administração múltipla de evogliptina 5 mg e pioglitazona 30 mg (um substrato de CYP2C8 e CYP3A4) não revelou alteração clinicamente relevante na farmacocinética de evogliptina ou pioglitazona.
5. Glimepirida: a administração múltipla de evogliptina 5 mg e glimepirida 4 mg (um substrato de CYP2C9) não revelou alteração clinicamente relevante na farmacocinética de evogliptina ou glimepirida.
6. Dapagliflozina: a administração múltipla de evogliptina 5 mg e dapagliflozina 10 mg (um substrato de UGT1A9) não revelou alteração clinicamente relevante na farmacocinética da evogliptina ou dapagliflozina.
7. Empagliflozina; a administração múltipla de evogliptina 5 mg e empagliflozina 25 mg (um substrato de UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9) não revelou alteração clinicamente relevante na farmacocinética da evogliptina ou empagliflozina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15ºC a 30ºC).
Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Suganon® (tartarato de evogliptina) apresenta-se como um comprimido revestido, oval, de coloração branca a levemente amarelada.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de Suganon® (tartarato de evogliptina) é de 5 mg uma vez ao dia como monoterapia ou terapia de combinação.
A dose diária máxima de Suganon® (tartarato de evogliptina) é de 5 mg.
Suganon® (tartarato de evogliptina) pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Este medicamento não deve partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sistema de classe de órgãos	**Comum** **> 1/100 e ≤ 1/10**	**Incomum** **> 1/1.000 e ≤ 1/100**
Afecções muscoloesqueléticas	artralgia	
Distúrbios do sistema imune		hipersensibilidade
Distúrbios do sistema nervoso	tontura, cefaleia	sonolência
Distúrbios psiquiátricos	insônia, distúrbios do sono	
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	artralgia	
Distúrbios metabólicos e nutricionais		hiperglicemia
Distúrbios gastrointestinais	gastrite	constipação, diarreia
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	urticária	
Infecções	nasofaringite	
Perturbações gerais	fadiga	

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, pode ocorrer efeitos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os efeitos adversos pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos de tartarato de evogliptina, uma dose única de tartarato de evogliptina até 60 mg ao dia foi administrada em adultos saudáveis. No caso de uma superdose, instituir terapia sintomática (por exemplo remover a substância não absorvida do trato gastrointestinal, conduzir monitoramento clínico, incluindo eletrocardiograma), e realizar terapia de suporte, dependendo da condição do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.1343

Produzido por:
Eurofarma Argentina S.A.
Av. San Martin, nº 4550
Buenos Aires - Argentina

Importado e Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, 3565 - Itapevi – SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/09/2025.

CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/02/2022	0405608/22-5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Comprimido revestido 5 mg
31/10/2024	1502436/24-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	4.Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VPS	Comprimido revestido 5 mg
-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações 5. Advertências e precauções	VPS	Comprimido revestido 5 mg