TITLE - SAROGLITAZAR / LIPAGLYN BILYPSA MEDICATION PATIENT INFORMATION IN SPANISH

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

911GlobalMeds.com

Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : lipaglyn

Lipaglyn™

Saroglitazar

Novedoso. Superior. Doble actuación.

Zydus dedicated to life | Zydus Discovery

Para el uso de un médico registrado o un hospital o un laboratorio únicamente

1. COMPOSICIÓN

Cada comprimido sin recubrir contiene:

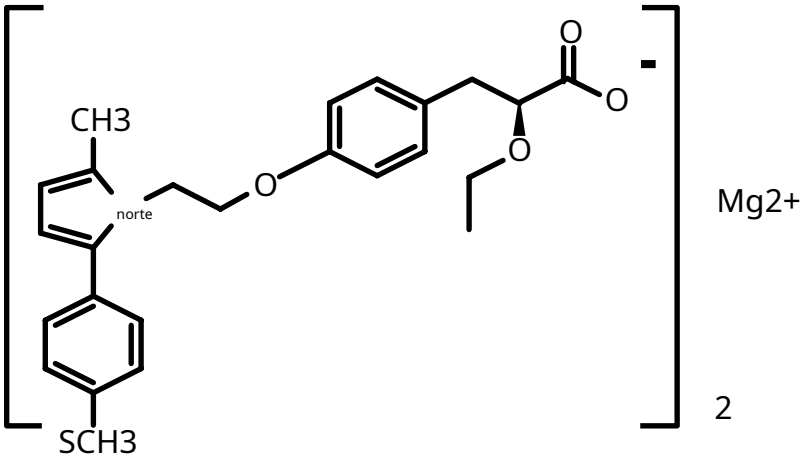
Saroglitazar 4 mg

Excipientes csp

Los ingredientes inactivos de la tableta son celulosa microcristalina, lactosa, óxido de magnesio, povidona, talco, estearato de magnesio, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal.

2. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

LIPAGLYN™(Saroglitazar) es un regulador dual que corrige tanto el perfil lipídico como los índices glucémicos. Está disponible en comprimidos orales que contienen 4 mg de saroglitazar. El nombre químico de Saroglitazar es ácido bencenopropanoico, α-etoxi-4-[2-[2-metil-5-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirrol-1-il]etoxi]-, sal de magnesio (2 :1), (αS) - con la siguiente fórmula estructural:



La fórmula empírica de Saroglitazar es $[CH_{25}NO_{28}S_{4}]_{2}Mg$ y la masa molecular es de 900 g/mol.

3. INDICACIONES Y USO

LIPAGLYN™está indicado para el tratamiento de la dislipidemia diabética y la hipertrigliceridemia con diabetes mellitus tipo 2 no controlada por la terapia con estatinas. En estudios clínicos,**LIPAGLYN™**ha demostrado una reducción de triglicéridos (TG), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), colesterol no lipoproteico de alta densidad (no HDL) y un aumento del colesterol HDL. También ha mostrado índices glucémicos favorables al reducir la glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos.

4. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de**LIPAGLYN™**es un comprimido de 4 mg una vez al día.

5. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

LIPAGLYN™está disponible en forma de comprimidos no recubiertos para administración oral. Cada comprimido sin recubrir de**LIPAGLYN™**contiene 4 mg de saroglitazar.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Saroglitazar o a alguno de los excipientes utilizados en la formulación.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Aunque los estudios clínicos con**LIPAGLYN™**no han demostrado ningún potencial para miopatías o trastornos de la función hepática y/o renal, **LIPAGLYN™**el tratamiento debe iniciarse con precaución en pacientes con función hepática o renal anormal, o antecedentes de miopatías.

LIPAGLYN™no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV establecida por la New York Heart Association (NYHA).**LIPAGLYN™**debe iniciarse con precaución en pacientes con diabetes tipo 2 que tienen enfermedad cardíaca con insuficiencia cardíaca congestiva episódica y dichos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

Aunque durante los estudios clínicos, no se notificó aumento de peso significativo ni edema con**LIPAGLYN™**, los pacientes que experimentan un rápido aumento de peso deben ser evaluados por acumulación de líquido y eventos relacionados con el volumen, como edema excesivo e insuficiencia cardíaca congestiva.

8. EVENTOS ADVERSOS

En dos estudios clínicos controlados de fase III de 12 a 24 semanas de duración del tratamiento con**LIPAGLYN™**, los eventos adversos más comunes (AE ≥ 2%) informados fueron gastritis, astenia y pirexia. La mayoría de los AA fueron de naturaleza leve a moderada y no dieron lugar a la interrupción del estudio.

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de EA observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios in vitro que utilizan isoenzimas del citocromo P-450 humano recombinante (CYP) indican que Saroglitazar no inhibe significativamente CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 a una concentración de 10 μM. Del mismo modo, Saroglitazar no mostró

cualquier potencial para la inducción de la enzima CYP3A4 cuando se prueba hasta una concentración de 100 μM en un ensayo informador basado en luciferasa en células HepG2 transfectadas transitoriamente. Aunque no se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con**LIPAGLYN™**hasta el momento, debido a que las concentraciones probadas (10 μM y 100 μM) son varias veces superiores a la C media de Saroglitazar, se puede inferir que**LIPAGLYN™**no causaría interacciones farmacológicas clínicamente significativas relacionadas con los CYP evaluados anteriormente.

máximo

10. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

10.1 Embarazo

Embarazo: Categoría C

la seguridad de**LIPAGLYN™**en mujeres embarazadas no se ha establecido ya que no hay un estudio adecuado y bien controlado realizado en mujeres embarazadas. Las mujeres que quedan embarazadas durante**LIPAGLYN™**tratamiento debe ponerse en contacto con sus médicos.**LIPAGLYN™**debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

En estudios con animales, se evaluaron los efectos de Saroglitazar sobre el desarrollo embriofetal en ratas preñadas que recibieron dosis orales repetidas de 5, 25 y 125 mg/kg/día. No se notó toxicidad materna o fetal a 5 mg/kg, que es aproximadamente 12 veces mayor en base al área de superficie corporal que la dosis humana máxima recomendada (MRHD) de**LIPAGLYN™**4 miligramos Se encontró que saroglitazar no es teratogénico hasta la dosis más alta de 125 mg/kg por día en ratas.

En conejas preñadas que recibieron dosis orales repetidas de 10, 50 y 200 mg/kg/día de Saroglitazar, no se observó toxicidad materna hasta 10 mg/kg ni toxicidad fetal hasta 50 mg/kg. Se encontró que saroglitazar no es teratogénico hasta la dosis más alta de 200 mg/kg/día en conejos.

10.2 Madres lactantes

Las madres lactantes no deben usar**LIPAGLYN™**porque no se sabe si Saroglitazar se excreta en la leche materna.

10.3 Uso pediátrico

Seguridad y eficacia de**LIPAGLYN™**en pacientes pediátricos no se han establecido.

10.4 Uso geriátrico

Teniendo en cuenta la comorbilidad y los medicamentos concomitantes en pacientes de edad avanzada, **LIPAGLYN™**debe usarse con precaución en pacientes geriátricos.

11. SOBREDOSIS

Durante los estudios clínicos, no hubo incidencia de sobredosis con**LIPAGLYN™**Ha sido reportado. En caso de sobredosis con**LIPAGLYN™**, está indicada la atención general de apoyo del paciente, incluida la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Saroglitazar es un agonista alfa potente y predominantemente activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) con actividad agonista moderada de PPAR-gamma. Los PPAR son factores de transcripción activados por lípidos nucleares que regulan la expresión de varios genes implicados en el control del metabolismo de lípidos y lipoproteínas, la homeostasis de la glucosa y los procesos inflamatorios. Los efectos farmacológicos de Saroglitazar se evaluaron ampliamente en varios modelos preclínicos. Saroglitazar mostró efectos tanto antidislipidémicos como antidiabéticos mediados principalmente por la activación de PPARα y PPARγ respectivamente.

La activación de PPARα por Saroglitazar aumenta la oxidación hepática de ácidos grasos (AG) y reduce la síntesis y secreción de TG. Esto, a su vez, aumenta el desvío de AG de los tejidos periféricos (p. ej., músculo esquelético y tejido adiposo) hacia el hígado y, por lo tanto, disminuye tanto la síntesis de AG como el suministro de TG a los tejidos periféricos. Saroglitazar también provoca un aumento de la lipólisis y la eliminación de partículas ricas en TG del plasma mediante la activación de la lipoproteína lipasa (LPL) y la reducción de la producción de apolipoproteína C-III (un inhibidor de la actividad de la LPL). De acuerdo con el mecanismo anterior, también se encontró que Saroglitazar reduce el colesterol LDL en plasma. La activación de PPARα por Saroglitazar también induce un aumento en la síntesis de apolipoproteínas AI, A-II y HDL-colesterol. Aunque Saroglitazar es predominantemente un agonista de PPARα, también provoca la activación de PPARγ y regula la transcripción de genes sensibles a la insulina implicados en el control de la producción, el transporte y la utilización de la glucosa. Saroglitazar aumenta la expresión de numerosos genes sensibles a PPARγ involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, incluida la adiponectina, la proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos (aP2), la LPL, la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP) y la translocasa de ácidos grasos (CD36). Al aumentar la expresión de estos genes, Saroglitazar disminuye el aumento posprandial de ácidos grasos libres en plasma, mejora la supresión de la producción de glucosa hepática mediada por insulina posabsorción, reduce la carga metabólica en el hígado y el músculo y promueve la glucosa. Saroglitazar aumenta la expresión de numerosos genes sensibles a PPARγ involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, incluida la adiponectina, la proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos (aP2), la LPL, la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP) y la translocasa de ácidos grasos (CD36). Al aumentar la expresión de estos genes, Saroglitazar disminuye el aumento posprandial de ácidos grasos libres en plasma, mejora la supresión de la producción de glucosa hepática mediada por insulina posabsorción, reduce la carga metabólica en el hígado y el músculo y promueve la glucosa. Saroglitazar aumenta la expresión de numerosos genes sensibles a PPARγ involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, incluida la adiponectina, la proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos (aP2), la LPL, la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP) y la translocasa de ácidos grasos (CD36). Al aumentar la expresión de estos genes, Saroglitazar disminuye el aumento posprandial de ácidos grasos libres en plasma, mejora la supresión de la producción de glucosa hepática mediada por insulina posabsorción, red

utilización. Se observaron fuertes efectos antidiabéticos y de sensibilización a la insulina de Saroglitazar en modelos preclínicos, en los que la hiperglucemia y/o la alteración de la tolerancia a la glucosa son consecuencia de la resistencia a la insulina en los tejidos diana.

12.2 Farmacodinámica

12.2.1 Dislipidemia con Diabetes Mellitus Tipo II (T2DM):

Los efectos de**LIPAGLYN™**a una dosis de 4 mg por día se evaluaron en dos estudios de fase III aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos que incluyeron pacientes diabéticos con triglicéridos >200 mg/dl. En un estudio, los pacientes fueron tratados con**LIPAGLYN™** 4 mg o pioglitazona (45 mg) durante 24 semanas. Los resultados se presentan en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Cambio porcentual en los parámetros de lípidos y glucémicos después de LIPAGLYN™tratamiento con 4 mg

Punto de tiempo	semana 12	semana 24
TG	- 46,1 ±5,6*#	- 45,7 ±5,1*#
Colesterol total	- 7,3 ±3,6*	- 6,9 ±3,8*#
colesterol LDL	- 0,4 ±6,5	- 4,8 ±6,2*
colesterol VLDL	- 46,1 ±5,6*#	- 46,1 ±5,2*#
Colesterol HDL	10,0 ±3,7*	4,6 ±3,9
Apo A1	0,7 ±4,8	2,2 ±8,2
ApoB	- 11,9 ±5,4*	- 9,8 ±5,4*
FPG^	- 15,2 ±3,5*	- 11,5 ±5,8*
HbA1c	- 0,3 ±0,1*	- 0,3 ±0,1*

Todos los valores se presentan como media de mínimos cuadrados (LSM) ± error estándar (SE) de la población por protocolo (PP),
* Cambio estadísticamente significativo en comparación con la línea de base
# Cambio estadísticamente significativo en comparación con la pioglitazona, ^ valores de FPG presentados como media ± SE de la población de PP

En comparación con la pioglitazona,**LIPAGLYN™**4 mg lograron el objetivo de ATP III en más sujetos, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo ATP III después de LIPAGLYN™Tratamiento de 4 mg en comparación con pioglitazona

Gol ATP*	**LIPAGLYN™** 4 miligramos (%)	**pioglitazona 45 mg (%)**
No se logró ni uno de los criterios	29.4	50.0
Cumplió un criterio	26.5	22.7
Cumplió dos criterios	35.3	27.3
Cumplió los tres criterios	8.8	0.0

* ATP – Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de EE. UU., 2002-2003,

Hombre: Triglicéridos < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dl,

Mujer: Triglicéridos < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 50 mg/dl

En otro estudio, el efecto de**LIPAGLYN™**a 4 mg por día se evaluó en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia no controlada con la terapia de atorvastatina 10 mg. Los pacientes fueron tratados con**LIPAGLYN™**4 mg o placebo durante 12 semanas junto con atorvastatina 10 mg. Los resultados se presentan en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Cambio porcentual en los parámetros de lípidos y glucémicos después de LIPAGLYN™tratamiento con 4 mg		
Punto de tiempo	Semana 6	semana 12
TG	- 46,4 ±3,1*#	- 47,2 ±3,2*#
Colesterol total	- 23,6 ±1,9*	- 25,8 ±1,8*#
colesterol LDL	- 28,1 ±2,5*	- 30,7 ±2,4*#
colesterol VLDL	- 45,1 ±3,3*#	- 46,5 ±3,2*#
Colesterol HDL	8,3 ±2,8	8.1 ±2.5#
ApoA1	8,1 ±3,2	9,2 ±4,5
ApoB	- 29,1 ±2,4*	- 32,1 ±2,3*#
FPG	- 14,9 ±3,7*#	- 10,5 ±4,2*#
Todos los valores se presentan como LSM ± SE de la población PP, * Cambio estadísticamente significativo en comparación con la línea de base, # Cambio estadísticamente significativo en comparación con el placebo		

En combinación con Atorvastatina,**LIPAGLYN™**logró el objetivo de ATP-III en más sujetos que la atorvastatina sola; demostrando así una mejor reducción del riesgo cardiovascular. (Cuadro 4)

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que alcanzan el Objetivo ATP después de LIPAGLYN™Tratamiento de 4 mg en comparación con placebo en combinación con Atorvastatina		
Gol ATP *	**LIPAGLYN™4 mg + Atorvastatina 10 mg (%)**	**placebo + Atorvastatina 10 mg (%)**
Ni siquiera se ha logrado un criterio	10.3#	30.1
logrado uno criterios	30.8	38.6
logrado dos criterios	43.6	24.1
Consiguió los tres criterios	15.4	6.0
* Hombre: Triglicéridos < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dl Mujer: Triglicéridos < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 50 mg/dl # significativamente diferente del placebo + Atorvastatina 10 mg		

LIPAGLYN™también ha demostrado una disminución de TG, LDL, VLDL, colesterol no HDL y TC con un aumento de HDL en pacientes no diabéticos.
No hubo incidencia de hipoglucemia informada durante los ensayos de Fase I-III en sujetos diabéticos y no diabéticos.

12.3 Farmacocinética humana

La farmacocinética de dosis única de**LIPAGLYN™**se evaluó en el rango de dosis de 0,125 a 128 mg.

12.3.1 Absorción

Después de la administración oral en voluntarios sanos, los niveles plasmáticos máximos de Saroglitazar se produjeron aproximadamente 1 hora después de la dosificación en ambos sexos. La concentración plasmática máxima ($C_{máximo}$) y el área bajo la curva (AUC) de $_{0-\infty}$ Saroglitazar aumentaron proporcionalmente con las dosis únicas administradas de 0,125 mg - 128 mg por día. Después de una dosis oral única de**LIPAGLYN™**4 mg en voluntarios sanos, se observó una $C_{máximo}$ de 337,1 ± 91,0 ng/ml (media ± DE, n=6).

El análisis agrupado de voluntarios sanos masculinos y femeninos no mostró ningún efecto del género ni de los alimentos en la farmacocinética de Saroglitazar.

12.3.2 Distribución

El volumen de distribución oral aparente medio (Vd/F) de Saroglitazar tras la administración de una dosis única de**LIPAGLYN™**4 mg fue 20,14 ± 6,92 L.**in vitro** Saroglitazar se une ampliamente a las proteínas (~ 96 %) en el plasma humano. La semivida plasmática media de saroglitazar tras la administración de una dosis única de **LIPAGLYN™**4 mg son 2,9 ± 0,9 horas. Los estudios de dosis múltiples en humanos han demostrado que Saroglitazar no sufre acumulación al repetir la dosis una vez al día durante 10 días.

12.3.3 Metabolismo

En voluntarios sanos,**LIPAGLYN™**4 mg tiene una depuración oral aparente, CL/F, calculada en 4,8 ± 0,93 l/h.

in vitro Los estudios que utilizaron microsomas hepáticos humanos combinados mostraron que Saroglitazar es metabólicamente estable.

Siguiente**LIPAGLYN™**Con la administración de 4 mg, se encontró que Saroglitazar se metabolizaba en tres metabolitos oxidativos menores. Se encontró que la exposición del metabolito oxidativo más abundante era menos del 10% de la exposición de Saroglitazar.

12.3.4 Excreción

En voluntarios sanos, Saroglitazar no se excretó en la orina, lo que indica que tiene una vía de eliminación no renal.

Los estudios preclínicos han demostrado que Saroglitazar se elimina predominantemente sin cambios por vía hepatobiliar.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Estudios de toxicidad aguda y crónica

Se realizaron varios estudios de toxicidad aguda y crónica en ratones, ratas y perros hasta una duración de 12 meses. En estudios de dosis aguda, la dosis máxima tolerada (DMT) en ratones albinos suizos fue de 500 mg/kg, y en ratas Wistar fue de 1200 mg/kg.

kg. Los estudios de farmacología de seguridad no revelaron ningún cambio adverso en los parámetros del SNC, CVS, respiratorios y gastrointestinales. En estudios de toxicidad de dosis repetidas, Saroglitazar demostró tener un perfil de seguridad aceptable en dosis varias veces superiores a las dosis humanas aprobadas. A dosis altas, los efectos tóxicos observados fueron principalmente los efectos farmacológicos exagerados mediados por mecanismos PPAR.

13.2 Deterioro de la fertilidad

Saroglitazar no mostró ningún efecto adverso sobre el apareamiento o la fertilidad en ratas macho hasta 125 mg/kg (más de 250 veces la dosis humana aprobada sobre la base del área de superficie corporal). En ratas hembra no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad hasta 3 mg/kg (7 veces la dosis humana aprobada en base al área de superficie corporal). Saroglitazar alteró la ciclicidad del estro y los índices de camada a 15 mg/kg, que es 35 veces la dosis recomendada en humanos.

Durante el estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, Saroglitazar no mostró ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo y los índices de lactancia hasta 1 mg/kg, que es más que la dosis terapéutica humana.

13.3 Carcinogenicidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de dos años de Saroglitazar en ratas Wistar. No se identificó ninguna preocupación cancerígena potencial para los humanos, lo que fue confirmado por un estudio mecanicista en primates no humanos que emplean biomarcadores moleculares.

13.4 Mutagenicidad

Se encontró que saroglitazar no es mutagénico ni genotóxico en una serie de estudios de toxicología genética, incluida la prueba de mutagenicidad bacteriana de Ames, el ensayo de aberración cromosómica utilizando linfocitos de sangre humana periférica y el ensayo de micronúcleo de ratón.

14. PRESENTACIÓN

LIPAGLYN™se presenta en forma de comprimidos biconvexos redondos sin recubrir con un “4” escrito en una cara y lisos en la otra cara. Disponible en dosis de 4 mg.

LIPAGLYN™Los comprimidos se suministran en forma de 10 comprimidos en un blíster de alu-alu. Cada blíster se envasa en un monocartón.

15. INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Conservar por debajo de 25°C y en lugar seco. Proteger de la luz. Mantener fuera del alcance de los niños.

16. FABRICADO POR

CADILA HEALTHCARE LIMITADA, Sarkhej-Bavla National Highway No. 8A, Moraiya, Tal.: Sanand, Dist.: Ahmedabad - 382 210, Gujarat.

17. COMERCIALIZADO POR

Zydus Discovery

Zydus dedicated to life

Zydus Discovery

Una división de**Cadila Healthcare Ltda.**
'Torre Zydus', Satellite Cross Roads, Ahmedabad 380 015. India.
Teléfono : +91-79-2686 8100 (20 Líneas) Fax : +91-79-2686 2365 www.zyduscadila.com

™Marca solicitada.
Lipaglyn™es una marca registrada de Cadila Healthcare Limited, Ahmedabad, India.
Para más detalles visite: www.lipaglyn.com

LPN/IND/D/PILBL/010/Ago '13 No debe usarse después de julio '15