

**TITLE - SAROGLITAZAR / LIPAGLYN BILYPSA MEDICATION
PATIENT INFORMATION IN DUTCH**

Disclaimer : Document presented by www.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

Roman. Supérieur. Dubbel acteren.



Zydu
dedicated to *life*

Zydu
Discovery

1. SAMENSTELLING

Elke niet-omhulde tablet bevat:

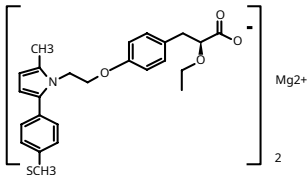
Saroglitazar 4 mg

Hulpstoffen qs

Inactieve ingrediënten in de tablet zijn microkristallijne cellulose, lactose, magnesiumoxide, povidon, talk, magnesiumstearaat, croscarmellose natrium en colloïdaal siliciumdioxide.

2. DRUGBESCHRIJVING:

LIPAGLYN™(Saroglitazar) is een dubbele regulator die zowel het lipidenprofiel als de glycemische indices corrigeert. Het is verkrijgbaar als orale tablet met 4 mg Saroglitazar. De chemische naam voor Saroglitazar is benzeenpropaanzuur, α -ethoxy-4-[2-[2-methyl-5-[4-(methylthio)fenyl]-1H-pyrrol-1-yl]ethoxy]-, magnesiumzout (2 : 1), (α S) - met de volgende structuurformule:



De empirische formule van Saroglitazar is $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}] \text{Mg}_2$ en de molecuulmassa is 900 g/mol.

3. INDICATIES EN GEBRUIK

LIPAGLYN™ is geïndiceerd voor de behandeling van diabetische dyslipidemie en hypertriglyceridemie met type 2 diabetes mellitus die niet onder controle wordt gebracht door statinetherapie. In klinische onderzoeken, **LIPAGLYN™** heeft een verlaging van triglyceriden (TG), lage dichtheid lipoproteïne (LDL) cholesterol, zeer lage dichtheid lipoproteïne (VLDL) cholesterol, niet-hoge dichtheid lipoproteïne (niet-HDL) cholesterol en een verhoging van HDL-cholesterol aangetoond. Het heeft ook gunstige glykemische indexen aangetoond door de nuchtere plasmagluucose en geglycosylerde hemoglobine bij diabetespatiënten te verminderen.

4. DOSERING EN TOEDIENING

De aanbevolen dosis van **LIPAGLYNTM** is één tablet van 4 mg eenmaal per dag.

5. DOSERINGSVORMEN EN KRACHTEN

LIPAGLYNTM verkrijgbaar als niet-omhulde tabletten voor orale toediening.

Elke niet-omhulde tablet van **LIPAGLYNTM** bevat 4 mg Saroglitazar.

6. CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor Saroglitazar of voor één van de hulpstoffen die in de formulering worden gebruikt.

7. WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

Hoewel klinische studies met **LIPAGLYNTM** geen potentieel voor myopathieën of verstoring van de lever- en/of nierfunctie hebben aangetoond, **LIPAGLYNTM** de behandeling moet met voorzichtigheid worden gestart bij patiënten met een abnormale lever- of nierfunctie of een voorgeschiedenis van myopathieën.

LIPAGLYNTM niet onderzocht bij patiënten met vastgesteld New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV hartfalen. **LIPAGLYNTM** moet met voorzichtigheid worden gestart bij patiënten met type 2-diabetes met een hartaandoening met episodisch congestief hartfalen en dergelijke patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van congestief hartfalen.

Hoewel tijdens de klinische onderzoeken geen significante gewichtstoename en oedeem werden gemeld bij **LIPAGLYNTM**, moeten patiënten die een snelle gewichtstoename ervaren, worden beoordeeld op vochtphoping en volumegerelateerde voorvallen zoals overmatig oedeem en congestief hartfalen.

8. ONGEWENSTE GEBEURTENISSEN

In twee gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken met een behandelingsduur van 12 tot 24 weken met **LIPAGLYNTM**, waren de meest voorkomende bijwerkingen (AE's \geq 2%) die werden gemeld gastritis, asthenie en pyrexie. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard en leidden niet tot stopzetting van het onderzoek.

Omdat klinische onderzoeken onder sterk uiteenlopende omstandigheden worden uitgevoerd, kunnen de AE-percentages die zijn waargenomen in de klinische onderzoeken van een geneesmiddel niet direct worden vergeleken met de percentages in de klinische onderzoeken van een ander geneesmiddel en komen mogelijk niet overeen met de percentages die in de praktijk worden waargenomen.

9. DRUG-INTERACTIES

In vitro-onderzoeken met recombinant humaan cytochroom P-450 (CYP)-isozymen geven aan dat Saroglitazar CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4 niet significant remt bij een concentratie van 10 μ M. Evenzo kwam Saroglitazar niet opdagen

elk potentieel voor CYP3A4-enzyminductie bij testen tot een concentratie van 100 M in een op luciferase gebaseerde reportertest in tijdelijk getransfecteerde HepG2-cellen. Hoewel er geen klinische onderzoeken naar geneesmiddelinteracties zijn uitgevoerd met **LIPAGLYN™** tot dusverre, omdat de geteste concentraties (10 M en 100 M) meerdere malen hoger zijn dan de gemiddelde C_{max} van Saroglitazar, kan worden geconcludeerd dat **LIPAGLYN™** zou geen klinisch significante geneesmiddelinteracties veroorzaken die verband houden met de hierboven geëvalueerde CYP's.

10. GEBRUIK BIJ SPECIFIEKE POPULATIES

10.1 Zwangerschap

Zwangerschap: Categorie C

De veiligheid van **LIPAGLYN™** bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld omdat er geen adequaat en goed gecontroleerd onderzoek is uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Vrouwen die zwanger worden tijdens **LIPAGLYN™** behandeling moeten contact opnemen met hun arts. **LIPAGLYN™** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

In dierstudies werden de effecten van Saroglitazar op de embryo-foetale ontwikkeling beoordeeld bij zwangere ratten die herhaalde orale doses van 5, 25 en 125 mg/kg/dag kregen. Er werd geen maternale of foetale toxiciteit waargenomen bij 5 mg/kg, wat ongeveer 12 keer hoger is op basis van het lichaamsoppervlak dan de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (MRHD) van **LIPAGLYN™** 4 mg. Saroglitazar bleek niet-teratogeen te zijn tot de hoogste dosis van 125 mg/kg per dag bij ratten.

Bij drachtige konijnen die herhaalde orale doses van 10, 50 en 200 mg/kg/dag Saroglitazar kregen, werd geen maternale toxiciteit waargenomen tot 10 mg/kg en geen foetale toxiciteit tot 50 mg/kg. Saroglitazar bleek niet-teratogeen te zijn tot de hoogste dosis van 200 mg/kg/dag bij konijnen.

10.2 Moeders die borstvoeding geven

Moeders die borstvoeding geven mogen niet gebruiken **LIPAGLYN™** omdat het niet bekend is of Saroglitazar in de moedermelk wordt uitgescheiden.

10.3 Pediatrisch gebruik

Veiligheid en werkzaamheid van **LIPAGLYN™** bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld.

10.4 Geriatrisch gebruik

Gezien de comorbiditeit en gelijktijdige medicatie bij oudere patiënten, **LIPAGLYN™** moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij geriatrische patiënten.

11. OVERDOSERING

Tijdens klinische onderzoeken is er geen incidentie van overdosering met **LIPAGLYN™** gerapporteerd. In geval van overdosering met **LIPAGLYN™**, is algemene ondersteunende zorg voor de patiënt geïndiceerd, inclusief monitoring van vitale functies en observatie van de klinische status.

12. KLINISCHE FARMACOLOGIE

12.1 Werkingsmechanisme

Saroglitazar is een krachtige en voornamelijk peroxisoom proliferator geactiveerde receptor (PPAR)-alfa-agonist met matige PPAR-gamma-agonistische activiteit. PPAR's zijn nucleaire lipide-geactiveerde transcriptiefactoren die de expressie reguleren van verschillende genen die betrokken zijn bij de controle van het lipide- en lipoproteïenmetabolisme, glucosehomeostase en ontstekingsprocessen. De farmacologische effecten van Saroglitazar zijn uitgebreid geëvalueerd in verschillende preklinische modellen. Saroglitazar vertoont zowel antidyslipidemische als antidiabetische effecten, voornamelijk gemedieerd via activering van respectievelijk PPAR α en PPAR γ .

PPAR α -activering door Saroglitazar verhoogt de hepatische oxidatie van vetzuren (FA) en vermindert de synthese en secretie van TG. Dit verhoogt op zijn beurt de omleiding van FA van perifere weefsels (bijv. skeletspieren en vetweefsel) naar de lever, en daardoor vermindert zowel de FA-synthese als de levering van TG aan perifere weefsels. Saroglitazar veroorzaakt ook verhoogde lipolyse en eliminatie van TG-rijke deeltjes uit plasma door lipoproteïnase (LPL) te activeren en de productie van apolipoproteïne C-III (een remmer van LPL-activiteit) te verminderen. In overeenstemming met het bovenstaande mechanisme bleek Saroglitazar ook het LDL-cholesterol in het plasma te verlagen. PPAR α -activering door Saroglitazar induceert ook een toename van de synthese van apolipoproteïnen AI, A-II en HDL-cholesterol. Hoewel Saroglitazar voornamelijk een PPAR α -agonist is, het veroorzaakt ook activering van PPAR γ en reguleert de transcriptie van op insuline reagerende genen die betrokken zijn bij de controle van de productie, het transport en het gebruik van glucose. Saroglitazar verhoogt de expressie van talrijke op PPAR γ reagerende genen die betrokken zijn bij het koolhydraat- en lipidenmetabolisme, waaronder adiponectine, adipocyt vetzuurbindend eiwit (aP2), LPL, vetzuurtransporteiwit (FATP) en vetzuurtranslocase (CD36). Door de expressie van deze genen te verhogen, vermindert Saroglitazar de postprandiale stijging van vrije vetzuren in het plasma, verbetert post-absorptieve insuline-gemedieerde onderdrukking van leverglucose-output, vermindert de metabole belasting van lever en spieren en bevordert glucose. Saroglitazar verhoogt de expressie van talrijke op PPAR γ reagerende genen die betrokken zijn bij het koolhydraat- en lipidenmetabolisme, waaronder adiponectine, adipocyt vetzuurbindend eiwit (aP2), LPL, vetzuurtransporteiwit (FATP) en vetzuurtranslocase (CD36). Door de expressie van deze genen te verhogen, vermindert Saroglitazar de postprandiale stijging van vrije vetzuren in het plasma, verbetert post-absorptieve insuline-gemedieerde onderdrukking van leverglucose-output, vermindert de metabole belasting van lever en spieren en bevordert glucose.

gebruik. Robuuste antidiabetische en insulinesensibiliserende effecten van Saroglitazar werden waargenomen in preklinische modellen, waarin hyperglykemie en/of verminderde glucosetolerantie het gevolg is van insulineresistentie in doelweefsels.

12.2 Farmacodynamiek

12.2.1 Dyslipidemie bij type II diabetes mellitus (T2DM):

De effecten van LIPAGLYN™ bij een dosis van 4 mg per dag werden beoordeeld in twee fase-III gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met parallele groepen, waaronder diabetische patiënten met triglyceriden >200 mg/dl. In één onderzoek werden de patiënten behandeld met LIPAGLYN™ 4 mg of Pioglitazon (45 mg) gedurende 24 weken. De resultaten worden weergegeven in Tabel 1 hieronder:

Tabel 1: Procentuele verandering in lipide- en glycemische parameters na LIPAGLYN™ 4 mg behandeling		
Tijd punt	Week 12	week 24
TG	- 46,1 ± 5,6*#	- 45,7 ± 5,1*#
Totale cholesterol	- 7,3 ± 3,6*	- 6,9 ± 3,8*#
LDL cholesterol	- 0,4 ± 6,5	- 4,8 ± 6,2*
VLDL-cholesterol	- 46,1 ± 5,6*#	- 46,1 ± 5,2*#
HDL-cholesterol	10,0 ± 3,7*	4,6 ± 3,9
Apo A1	0,7 ± 4,8	2,2 ± 8,2
Apo B	- 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*

Alle waarden worden weergegeven als Least Square Mean (LSM) ± Standard Error (SE) van de populatie per protocol (PP),
 * Statistisch significante verandering in vergelijking met de baseline
 # Statistisch significante verandering in vergelijking met Pioglitazon, ^
 FPG-waarden weergegeven als gemiddelde ± SE van PP-populatie

In vergelijking met Pioglitazon, LIPAGLYN™4 mg bereikte het ATP III-doel bij meer proefpersonen, zoals weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Percentage patiënten dat ATP III-doel bereikt na LIPAGLYN™4 mg behandeling in vergelijking met Pioglitazon

ATP-doel*	LIPAGLYN™ 4mg (%)	Pioglitazon 45mg (%)
Zelfs niet één criterium behaald	29.4	50.0
Eén criterium behaald	26.5	22,7
Twee criteria behaald	35.3	27.3
Alle drie de criteria behaald	8.8	0.0

* ATP – Adult Treatment Panel III van het Amerikaanse nationale cholesteroleducatieprogramma, 2002-2003,
Man: Triglyceride < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dl,
Vrouw: Triglyceride < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 50 mg/dl

In een andere studie werd het effect van **LIPAGLYN**_{TM} bij 4 mg per dag werd beoordeeld bij diabetespatiënten met hypertriglyceridemie die niet onder controle waren met een behandeling met Atorvastatine 10 mg. De patiënten werden behandeld met **LIPAGLYN**_{TM} 4 mg of placebo gedurende 12 weken samen met Atorvastatine 10 mg. De resultaten worden weergegeven in Tabel 3 hieronder:

Tabel 3: Percentage verandering in lipide- en glycemische parameters na LIPAGLYN_{TM} 4 mg behandeling		
Tijd punt	week 6	Week 12
TG	- 46,4 ± 3,1*#	- 47,2 ± 3,2*#
Totale cholesterol	- 23,6 ± 1,9*	- 25,8 ± 1,8*#
LDL cholesterol	- 28,1 ± 2,5*	- 30,7 ± 2,4*#
VLDL-cholesterol	- 45,1 ± 3,3*#	- 46,5 ± 3,2*#
HDL-cholesterol	8,3 ± 2,8	8.1 ± 2.5#
ApoA1	8,1 ± 3,2	9,2 ± 4,5
Apo B	- 29,1 ± 2,4*	- 32,1 ± 2,3*#
FPG	- 14,9 ± 3,7*#	- 10,5 ± 4,2*#
<p>Alle waarden worden weergegeven als LSM ± SE van de PP-populatie, * Statistisch significante verandering in vergelijking met de baseline, # Statistisch significante verandering in vergelijking met de placebo</p>		

In combinatie met Atorvastatine, **LIPAGLYN™** bereikte het ATP-III-doel bij meer proefpersonen dan alleen atorvastatine; vandaar een betere vermindering van het cardiovasculaire risico. (Tabel 4)

Tabel 4: Percentage patiënten dat het ATP-doel bereikt na LIPAGLYN™ Behandeling met 4 mg in vergelijking met placebo in combinatie met Atorvastatine		
ATP-doel *	LIPAGLYN™4 mg + Atorvastatine 10 mg (%)	Placebo + Atorvastatine 10 mg (%)
Zelfs niet behaald één criterium	10.3#	30.1
Een behaald criteria	30.8	38.6
Twee behaald criteria	43.6	24.1
Alle drie behaald criteria	15.4	6.0
* Man: Triglyceride < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dl Vrouw: Triglyceride < 150 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 50 mg/dl # significant verschillend van placebo + Atorvastatine 10 mg		

LIPAGLYN™ heeft ook een afname laten zien van TG, LDL, VLDL, niet-HDL-cholesterol en TC met een toename van HDL bij niet-diabetische patiënten.

Er was geen incidentie van hypoglykemie gemeld tijdens fase I-III-onderzoeken bij zowel diabetische als niet-diabetische proefpersonen.

12.3 Farmacokinetiek bij de mens

De farmacokinetiek van een enkele dosis **LIPAGLYN™** werd beoordeeld over het dosisbereik van 0,125 tot 128 mg.

12.3.1 Absorptie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werden piekplasmaconcentraties van Saroglitazar ongeveer 1 uur na toediening waargenomen bij beide geslachten. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de curve (AUC) van Saroglitazar namen evenredig toe met de toegediende enkelvoudige doses van 0,125 mg - 128 mg per dag. Na een enkele orale dosis van **LIPAGLYN™** 4 mg bij gezonde vrijwilligers werd een C_{max} van $337,1 \pm 91,0$ ng/ml (gemiddelde \pm SD, n=6) waargenomen.

Gepoolde analyse van mannelijke en vrouwelijke gezonde vrijwilligers toonde geen effect op het geslacht of voedsel op de farmacokinetiek van Saroglitazar.

12.3.2 Distributie

Het gemiddelde schijnbare orale distributievolume (V_d/F) van Saroglitazar na toediening van een enkelvoudige dosis van **LIPAGLYN™** 4 mg was $20,14 \pm 6,92$ L. **In vitro** Saroglitazar is sterk eiwitgebonden (~ 96%) in humaan plasma. De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van Saroglitazar na toediening van een enkelvoudige dosis van: **LIPAGLYN™** 4 mg is $2,9 \pm 0,9$ uur. Studies met meerdere doses bij mensen hebben aangetoond dat Saroglitazar geen accumulatie ondergaat bij herhaalde dosering eenmaal daags gedurende 10 dagen.

12.3.3 Metabolisme

Bij gezonde vrijwilligers **LIPAGLYN™** 4 mg heeft een schijnbare orale klaring, CL/F , berekend op $4,8 \pm 0,93$ l/uur.

In vitro studies met gepoolde menselijke levermicrosomen toonden aan dat Saroglitazar metabool stabiel is.

Volgend **LIPAGLYN™** bij toediening van 4 mg bleek Saroglitazar te worden gemetaboliseerd tot drie kleine oxidatieve metabolieten. De blootstelling aan de meest voorkomende oxidatieve metaboliet bleek minder dan 10% van de blootstelling aan Saroglitazar te zijn.

12.3.4 Uitscheiding

Bij gezonde vrijwilligers werd Saroglitazar niet uitgescheiden in de urine, wat aangeeft dat het een niet-renale eliminatieroute heeft.

Preklinische studies hebben aangetoond dat Saroglitazar voornamelijk onveranderd via de hepatobiliaire weg wordt geëlimineerd.

13. NIET-KLINISCHE TOXICOLOGIE

13.1 Onderzoek naar acute en chronische toxiciteit

Er zijn verschillende acute en chronische toxiciteitsstudies uitgevoerd bij muizen, ratten en honden tot een duur van 12 maanden. In acute-dosisstudies was de maximaal getolereerde dosis (MTD) bij Zwitserse albino-muizen 500 mg/kg en bij Wistar-rat was deze 1200 mg/kg.

kg. Onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie brachten geen nadelige veranderingen aan het licht in CZS, CVS, respiratoire en gastro-intestinale parameters. In toxiciteitsstudies met herhaalde doses werd aangetoond dat Saroglitazar een acceptabel veiligheidsprofiel heeft bij doses die meerdere malen hoger zijn dan de goedgekeurde doses voor de mens. Bij hoge doses waren de waargenomen toxische effecten voornamelijk de overdreven farmacologische effecten die worden gemedieerd door PPAR-mechanismen.

13.2 Aantasting van de vruchtbaarheid

Saroglitazar vertoonde geen nadelige effecten op de paring of vruchtbaarheid bij mannelijke ratten tot 125 mg/kg (meer dan 250 maal de goedgekeurde dosis voor de mens op basis van het lichaamsoppervlak). Bij vrouwelijke ratten werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen tot 3 mg/kg (7 maal de goedgekeurde dosis voor de mens op basis van het lichaamsoppervlak). Saroglitazar veranderde de oestrus-cycliteit en worpindexen tot 15 mg/kg, wat 35 keer de aanbevolen dosis voor mensen is.

Tijdens pre- en postnatale ontwikkelingsstudies bij ratten vertoonde Saroglitazar geen nadelige effecten op de reproductieve prestaties en lactatie-indexen tot 1 mg/kg, wat meer is dan de therapeutische dosis bij de mens.

13.3 Kankerverwekkendheid

Twee jaar durende carcinogeniteitsstudie van Saroglitazar werd uitgevoerd bij Wistar-ratten. Er werd geen potentieel carcinogeen risico voor mensen vastgesteld, wat verder werd bevestigd door een mechanistische studie bij niet-menselijke primaten die moleculaire biomarkers gebruikten.

13.4 Mutageniteit

Saroglitazar bleek niet-mutageen en niet-genotoxisch te zijn in een reeks genetische toxicologische onderzoeken, waaronder de bacteriële mutageniteitstest van Ames, de chromosomale aberratietest met behulp van de perifere menselijke bloedlymfocyten en de micronucleustest bij muizen.

14. HOE GELEVERD?

LIPAGLYNTM wordt geleverd als niet-omhulde ronde biconvexe tabletten met aan de ene kant "4" en aan de andere kant glad. Verkrijgbaar in een sterkte van 4 mg.

LIPAGLYNTM tabletten worden geleverd als 10 tabletten in een alu-alu blisterverpakking. Elke blister is verpakt in een mono-does.

15. OPSLAG- EN BEHANDELINGSINSTRUCTIES

Bewaren beneden 25°C en op een droge plaats. Bescherm tegen licht. Buiten bereik van kinderen houden.

16. VERVAARDIGD DOOR

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

17. VERKOCHT DOOR

**Zydus
Discovery**

Zydus
dedicated
to *life*

**Zydus
Discovery**

een divisie van **Cadila Healthcare Ltd.**

'Zydus Tower', Satellite Cross Roads, Ahmedabad 380 015. India.

Telefoon: +91-79-2686 8100 (20 lijnen) Fax: +91-79-2686 2365 www.zyduscadila.com

TMHandelsmerk aangevraagd.

LipaglynTM is een handelsmerk van Cadila Healthcare Limited, Ahmedabad, India.

Bezoek voor meer informatie: www.lipaglyn.com

LPN/IND/D/PILBL/010/Aug '13 Niet te gebruiken na juli '15