

Кратка характеристика на продукта

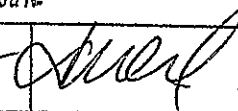
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

1. Търговско име на лекарствения продукт

Niaspan 1000 mg Prolonged-Release Tablets
Ниаспан 1000 мг таблетки с удължено освобождаване

687/13.12.05



2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1000 mg
никотинова киселина.
За помощни вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Таблетка с удължено освобождаване.
Бяла до много светло сива таблетка с форма на капсула.
Концентрацията е щампована от едната страна на всяка таблетка.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на дислипидемия, особено при пациенти с комбинирана смесена дислипидемия, характеризираща се с повишени нива на LDL-холестерол и триглицериди и нисък HDL-холестерол, както и при пациенти с първична хиперхолестеринемия. Niaspan трябва да се използва при пациенти в комбинация с HMG-CoA инхибитори на редуктазата (статици), когато понижаващият ефект върху холестерола на HMG-CoA инхибитори на редуктазата като монотерапия е недостатъчен. Niaspan може да бъде използван като монотерапия само при пациенти, които не понасят HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Прилагането на диета и други нефармакологични мерки (напр. упражнения, намаление на телото) трябва да продължат по време на лечението с Niaspan.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Niaspan трябва да се приема преди лягане, след лека несъдържаща мазнини вечеря (напр. ябълка, обезмаслено кисело мляко, филия хляб), като дозите се определят индивидуално според реакцията на пациента.

Начална доза:

Терапията с Niaspan трябва да се започне с ниска доза и да се увеличава постепенно. Препоръчителната схема на повишаване на дозите е показано в Таблица 1:



Таблица 1: Схема за повишаване на дозите

	Седмица (и)	Дозировка		Дневна доза никотинова киселина
Начална схема на титриране	1	Niaspan 375 mg	1 табл. преди лягане	375 mg
	2	Niaspan 500 mg	1 табл. преди лягане	500 mg
	3	Niaspan 750 mg	1 табл. преди лягане	750 mg
	4-7	Niaspan 500 mg	2 табл. преди лягане	1000 mg
		Niaspan 750 mg	2 табл. преди лягане	1500 mg
		Niaspan 1000 mg	2 табл. преди лягане	2000 mg

Поддържаща доза:

Препоръчителната поддържаща доза е 1000 mg (две таблетки от 500 mg) до 2000 mg (две таблетки от 1000 mg) еднократно дневно преди лягане, в зависимост от реакцията и поносимостта на пациента към лекарството. Ако реакцията към 1000 mg дневно е неадекватна, дозата може да бъде повишена до 1500 mg дневно и в последствие до 2000 mg дневно.

Дневната доза Niaspan не трябва да бъде повишавана повече от 500 mg на всеки 4-седмичен период след първоначалното титриране до 1000 mg. Максималната доза е 2000 mg дневно.

Различните концентрации Niaspan таблетки имат различна бионаличност и затова не са взаимозаменяеми.

Niaspan не трябва да се заменя с други никотинови препарати, виж т. 4.4.

При пациенти, лекувани преди с други продукти, съдържащи никотинова киселина, лечението с Niaspan трябва да се започне с препоръчителната схема за повишаване на дозите. Поддържащата доза трябва впоследствие да се определи индивидуално спрямо реакцията на пациента.

Ако лечението с Niaspan е прекъснато за известен период, възобновяването на терапията трябва да стане по схемата за повишаване на дозата.

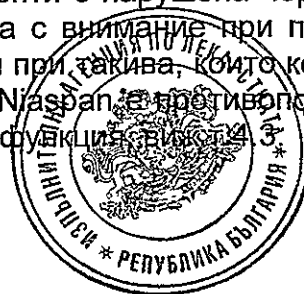
Таблетките Niaspan не трябва да се чупят, мачкат или сдъвкват преди гълтане.

Бъбречни заболявания:

Не са проведени проучвания при пациенти с нарушена бъбречна функция, Niaspan трябва да се прилага с внимание при пациенти с бъбречно заболяване.

Чернодробни заболявания:

Не са проведени проучвания при пациенти с нарушена чернодробна функция. Niaspan трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване и при такива, които консумират големи количества алкохол, виж т.4.4. Niaspan е противопоказан при пациенти със значима чернодробна дисфункция, виж т.4.3.



Пациенти в напреднала възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата.

Деца

Безопасността и ефективността на терапията с никотинова киселина при деца и юноши не са установени. Употреба при деца и юноши не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Niaspan е противопоказан при пациенти със:

- Свърхчувствителност към никотинова киселина или някое от помощните вещества, виж т. 6.1
- Значима чернодробна дисфункция
- Активна пептична язвена болест
- Артериално кървене

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Niaspan не трябва да се заменя с други продукти с никотинова киселина. Когато се преминава от други продукти с никотинова киселина, терапията с Niaspan трябва да се започне с препоръчителната схема за повишаване на дозите, виж т.4.2.

Черен дроб

Продуктите с никотинова киселина се свързват с анормални чернодробни изследвания. Тежка чернодробна токсичност, включваща остра чернодробна некроза, е наблюдавана при пациенти, приемащи продукти с никотинова киселина с продължително действие, вместо никотинова киселина с непосредствено действие. Тъй като фармакокинетиката на Niaspan се различава от другите продукти с никотинова киселина, Niaspan не трябва да се замества с тях. Специалните противопоказания и специалните предупреждения за употреба в КХП на HMG-CoA инхибитори на редуктазата трябва също да се имат предвид.

Препоръчва се внимание, когато Niaspan се използва при пациенти, които консумират големи количества алкохол и/или имат в анамнезата си чернодробно заболяване.

При лечение с Niaspan се наблюдава повишаване на чернодробните трансаминази. Увеличаването на трансаминазите, обаче, е обратимо при спиране на лечението с Niaspan.

Чернодробни изследвания, включващи AST и ALT, трябва да се правят периодично при всички пациенти по време на лечението с Niaspan, както и преди него, в случай на анамнеза и/или симптоми на чернодробна дисфункция (напр. жълтеница, гадене, треска и/или физическо неразположение). Ако нивата на трансаминазите се покачат, особено ако се повишат до три пъти над нормалните нива, лекарственият продукт трябва да се спре.



Скелетна мускулатура:

Единични съобщения за рабдомиолиза при пациенти на комбинирана терапия с Niaspan и HMG-CoA инхибитори на редуктазата, са получавани от спонтанни доклади. Лекарите, възнамеряващи да комбинират лечението с HMG-CoA инхибитори на редуктазата и Niaspan трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове и внимателно да наблюдават пациентите за всякакви симптоми на рабдомиолиза, напр. мускулна болка, чувствителност или слабост. Това се отнася особено за първите месеци на терапията и по време на всички периоди на увеличаване дозата на някое от лекарствата. В такива случаи трябва да се обмисли необходимостта от периодично изследване на серумната кретинова фосфокиназа (СРК) и калия. Нивото на СРК трябва да се измери преди започване на такава комбинация при пациенти, които имат предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза, като:

- бъбречно нарушение
- хипотиреоидизъм
- злоупотреба с алкохол
- възраст над 70 години
- лична или семейна история за наследствени мускулни нарушения
- предишна история на мускулна токсичност с фибрати или HMG-CoA инхибитор на редуктазата

Мускулно увреждане трябва да се има пред вид при всеки пациент с дифузна миалгия, мускулна слабост и/или съществено повишение на мускулните СК нива ($>5 \times \text{ULN}$). При тези условия лечението трябва да се спре.

Указанията за предписване (КХП) на HMG-CoA инхибитори на редуктазата трябва също да се имат предвид.

Глюкозен интолеранс

Диабетиците или потенциалните диабетни пациенти трябва стриктно да се наблюдават, тъй като може да има дозо-зависимо повишение на глюкозния интолеранс. Може да е необходимо уточняване на диетата и/или терапия с перорални антидиабетни продукти и/или инсулин.

Нестабилна стенокардия и остър миокарден инфаркт

Препоръчва се особено внимание, когато Niaspan се използва при пациенти с нестабилна стенокардия или при остра фаза на миокарден инфаркт, особено когато такива пациенти получават и вазоактивни лекарствени продукти като нитрати, калциеви антагонисти или адреноблокиращи средства.

Пикочна киселина

При лечение с Niaspan се увеличава нивото на пикочната киселина. Препоръчително е наблюдение на пациентите, предразположени към подагра.

Кръвосъсирване

Niaspan може да повлияе на броя на тромбоцитите и протромбиновото време, виж т.4.5. За пациенти, които ще бъдат подложени на хирургична интервенция, е необходима внимателна



преценка. Трябва да се внимава и в случаите на комбинирано лечение с Niaspan и антикоагуланти; пациентите, получаващи антикоагуланти, трябва редовно да се изследват за протромбиново време и брой на тромбоцити.

Хипофосфатемия

Niaspan се свързва с намаления на нивата на фосфора. Въпреки че тези намаления са преходни, се препоръчва наблюдение на нивата на фосфора при пациенти с риск от хипофосфатемия.

Други

Пациенти с анамнеза за жълтеница, чернодробно-жлъчно заболяване или пептична язва, трябва внимателно да се наблюдават по време на терапията с Naispan.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

По време на приема на Niaspan трябва да се избягва консумацията на алкохол и горещи напитки, поради опасността от увеличаване на нежеланите лекарствени реакции на зачервяване и пруритус.

Niaspan се свързва с малки, но статистически значими, дозозависими намаления на броя на тромбоцитите (средно -11% при 2000 mg). В допълнение, Naispan се свързва с малки, но статистически значими повишения на протромбиновото време (средно приблизително +4%).

Когато Niaspan се прилага едновременно с антикоагуланти, протромбиновото време и броя на тромбоцитите трябва внимателно да се следят.

Никотиновата киселина може да потенцира хипотензивния ефект на ганглиоблокиращите средства, напр. трансдермален никотин или вазоактивни лекарствени продукти като нитрати, калциеви антагонисти или адrenoблокери.

Анион-обменните препарати се свързват с други перорални лекарствени продукти и затова трябва да се приемат отделно, виж също и информацията за предписване на съответния продукт (КХП).

Никотиновата киселина може да доведе до фалшиво повишение на някои флуорометрични изследвания на катехоламините в плазмата или урината. Никотиновата киселина може също така да даде фалшиви положителни реакции с разтвор на меден сулфат (реагент на Бенедикт) при тестове за глюкоза в урината.

При комбинирано приложение на Niaspan и HMG-CoA инхибитори на редуктазата (статици) виж т.4.4 (това се отнася за черния дроб и скелетната мускулатура).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Не е известно дали никотиновата киселина в дози, обичайно използвани при липидни нарушения, може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени и дали влияе на репродуктивната способност. Опитите при животни са непълни, виж т.5.3.



Niaspan не трябва да се предписва на бременни жени, освен ако не е крайно необходимо.

Кърмене:

Има съобщения, че никотиновата киселина преминава в кърмата. Поради риска от сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачетата от липидо-променящите дози никотинова киселина, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре лекарствения продукт, като се вземе предвид важността на лекарството за майката. Не са провеждани изследвания с Niaspan при кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Niaspan има незначително или въобще няма влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Зачервяване

При плацебо контролирани клинични проучвания с Niaspan, случаите на зачервяване (т.е. загаряване, червенина, сърбеж и/или парене) са най-честите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при лечението с Niaspan (съобщавани при 88% от пациентите). При тези проучвания по-малко от 6% от пациентите, приемащи Niaspan, спират лечението поради зачервяване.

В сравнение с никотиновата киселина с непосредствено освобождаване, по-малко случаи на зачервяване са съобщени при пациентите, които получават Niaspan, въпреки че броят на пациентите е сходен. След четириседмична поддържаща терапия с Niaspan при дневни дози 1500 mg, честотата на зачервяване през този период е средно 1,88 случая на пациент.

В повечето случаи, зачервяване се появява в началото на лечението и по време на дозираното титриране. Вероятно то се предизвиква от освобождаване на простагландин D2 . Поносимостта към него обикновено се развива в продължение на неколкоседмичния лечебен курс.

Спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции предупреждават, че ***в редки случаи***, зачервяването може ***да е по-силно*** и да е придружено от симптоми на замайване, тахикардия, сърцебиене, задуж ***диспнеа***, изпотяване, втрисане и/или едема, които в редки случаи могат да доведат до синкоп. ***В такива случаи трябва да се назначи медикаментозно лечение.***

Реакции на свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност са съобщавани много рядко. Те се характеризират със симптоми като: генерализирана екзантема, зачервяване, уртикария, везикулобулозен обрив, ангиоедема, ларингоспазм, диспнеа,



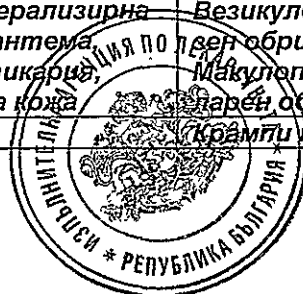
хипотония и циркуляционен колапс. В такива случаи трябва да се назначи медикаментозно лечение.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при клинични изпитвания или при рутинна терапия, при пациенти получаващи препоръчителни дневни поддържащи дози (1000, 1500 и 2000 mg) Niaspan. Те са класифицирани по системи и органи, и групирани по честота (много чести >1/10; чести >1/100, <1/10, не много чести >1/1000, 1<100; редки >1/10000, <1/1000; много редки <1/10000, включително изолирани случаи).

По принцип, появите на нежелани лекарствени реакции са по-чести при жени, отколкото при мъже.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции

Клас орган	Много чести >1/10	Чести >1/100, <1/10	Не много чести >1/1,000, <1/100	Редки >1/10,000, <1/1,000	Много редки <1/10,000, вкл. изолирани случаи
Нарушения на имунната система					Реакция на свръхчувствителност
Метаболизъм и нарушения на храненето				Намален глюкозен толеранс	Анорексия Подагра
Психиатрични нарушения				Безсъние Нервност	
Нарушения на нервната система			Главоболие, замаяване	Синкоп Парестезия	Мигрена
Нарушения на зрението				Зрителни смущения	Токсична амблиопия, Цистойдна макуларна едема
Сърдечни нарушения			Тахикардия, сърцебиене, задух		Предсърдно трептене, Други сърдечни аритмии
Съдови нарушения	зачервяване (загряване, червенина, сърбеж, изтръпване)			Хипотония, статична хипотония	Колапс
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			Диспнеа	Ринит	
Гастроинтестинални нарушения		Диария, гадене, повръщане, абдоминална болка, диспепсия			Активиране на пептични язви, образуване на пептични язви
Чернодробно-жлъчни нарушения					Жълтеница
Кожни нарушения и нарушения на подкожните тъкани		Пруритус, обрив	Изпотяване, Генерализирана екзантема, уртикария, суха кожа	Лицева едема, Везикулобуло-пупурен обрив, Макропапуларен обрив	Хиперпигментация, Акантозис нигриканс
Нарушения на				Крампи на	



скелетно-мускулната, и съединителната тъкан				<i>краката,</i> Миалгия, миопатия, миастения	
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение			Болка, астения, втрисане, периферен оток	<i>Болки в гърдите</i>	
Изследвания			Повишаване на серумните транс-аминази (AST, ALT) алкална фосфатаза, общ билирубин, LDH, амилаза, глюкоза на гладно, пикочна киселина; слабо понижение на броя на тромбоцитите, удължение на протромбиновото време, намаление на фосфора <i>Увеличаване на СК</i>		

~~Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са съобщавани по време на лечението с продукти, съдържащи никотинова киселина:~~

~~Очни нарушения: токсична амблиопия, цистоиден макуларен оток~~

~~Сърдечни нарушения: атриална фибрилация, други сърдечни аритмии~~

~~Съдови нарушения: мигрена~~

~~Гастроинтестинални нарушения: активиране на пептични язви, пептично разязвяване~~

~~Чернодробни и жлъчни нарушения: жълтеница~~

~~Кожни нарушения и нарушения на подкожните тъкани: уртикария, суха кожа, хиперпигментация, акантозис нигриканс~~

~~Нарушения на скелетните мускули, съединителната тъкан и костите: подагра~~

4.9 Предозиране

Информацията за остро предозиране с Niaspan при хора е ограничена. Признаците и симптомите на остро предозиране се очаква да бъдат като при засилен фармакологичен ефект: силно зачервяване, гадене/повръщане, диария, диспепсия, замайване, синкоп, хипотония, потенциални сърдечни аритмии и клинични лабораторни аномалии, включващи повишени стойности при изследване на чернодробната функция. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и да се приложи поддържащо лечение. Наличната информация относно възможността за анализа на никотинова киселина не е достатъчна.

5. Фармакологични данни



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: никотинова киселина
АТС код: C10AD02.

Никотиновата киселина е водоразтворим витамин В-комплекс, който е естествена съставка на храната. Човешкото тяло не е изцяло зависимо от хранителните източници на никотинова киселина, тъй като тя може да бъде произведена от триптофан.

Механизмът на действие, чрез който никотиновата киселина променя липидния профил, не е напълно разкрит. Въпреки това, е установено, че никотиновата киселина инхибира освобождаването на свободните мастни киселини от адипозната тъкан, което води до достигане на по-малко мастни киселини до черния дроб. Тъй като по-малко мастни киселини се транспортират до черния дроб, по-малко се естерифицират до триглицериди, които след това се включват в VLDL. Това може да доведе до намаление синтеза на LDL. Чрез повишаване на липо-протеиновата липазна активност, никотиновата киселина може да увеличи степента на отстраняване на хиломикрон триглицеридите от плазмата. По този начин никотиновата киселина намалява степента на чернодробната синтеза на VLDL и в следствие на LDL. Изглежда, че никотиновата киселина не влияе върху фекалната екскреция на мазнини, стероли или жлъчна киселина.

В препоръчителните поддържащи дози, Niaspan (но не никотинамид) води до клинично намаляване съотношението на общия холестерол към HDL (-17% до -27%), LDL (-8% до -16%), триглицериди (-14% до -35%), с повишение на HDL (16% до 26%). В допълнение на горепосоченото намаление на нивата на LDL, никотиновата киселина води до промяна в състава на LDL: от малки плътни LDL частици (основен атерогенен липопротеин) до големи, по-леки LDL частици (по-малко атерогенни). Повишаването на HDL също се свързва с промяна в разпределението на HDL под-фракции, включващо повишаване съотношението на HDL₂ към HDL₃, като протективния ефект на HDL се дължи основно на HDL₂. Нещо повече, никотиновата киселина повишава серумните нива на аполипопротеина A1 (Apo 1), един от двата главни липопротеини на HDL, докато намалява концентрациите на аполипопротеин B-100 (Apo B), главната протеинова съставка на VLDL (липопротеин с много ниска плътност) и LDL фракциите, за които е известно, че имат съществена роля в атерогенезата. Серумните нива на липопротеин а, [Lp(a)], който много наподобява LDL, но се счита като независим рисков фактор за коронарно сърдечно заболяване, също значително се редуцират от Niaspan.

Данните от клиничните изпитвания предполагат, че еквивалентни дози Niaspan имат силен хиполипидемичен ефект при жени, отколкото при мъже. Няма специфични проучвания върху комбинацията на Niaspan със статини (HMG-CoA инхибитори на редуктазата).

Благоприятният ефект на Niaspan върху заболяемостта и смъртността не е напълно установен. Въпреки това са налични



съответни клинични данни за никотинова киселина с непосредствено освобождаване.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Никотиновата киселина се абсорбира бързо и в голяма степен, когато се прилага перорално (най-малко 60-76% от дозата).

Пикът на стабилните концентрации на никотинова киселина са 0.6, 4.9 и 15.5 mcg/ml след дози от 1000, 1500 и 2000 mg Niaspan еднократно дневно (давани, съответно, като две 500 mg, две 750 mg и две 1000 mg таблетки).

Проучвания върху бионаличността на еднократна доза показват, че различните концентрации Niaspan таблетки не са взаимозаменяеми.

Разпределение

Опитите при мишки, използващи радиоактивна никотинова киселина, показват, че никотиновата киселина и нейните метаболити се концентрират в черния дроб, бъбреците и мастната тъкан.

Метаболизъм

Фармакокинетичният профил на никотиновата киселина е сложен поради бързия и обширен first-pass метаболизъм, който е разнообразен и дозово специфичен. При хората един от механизмите (Път 1) е чрез просто конюгиране с глицин до никотинпикочна киселина (NUA). След това NUA се екскретира с урината, като малки количества се метаболизират обратно до никотинова киселина. Има доказателства, предполагащи че метаболизма на никотинова киселина по този път води до зачервяване. По другия механизъм (Път 2) се образува никотинамид аденин динуклеотид (NAD). Преобладаване на метаболизъм по Път 2 може да доведе до хепатотоксичност. Не е изяснено дали никотинамид се образува като прекурсор на или след синтез на NAD. Никотинамид по-нататък се метаболизира поне до N-methylnicotinamide (MNA) и nicotinamide N-oxide (NNO). MNA по-нататък се метаболизира до две други съединения, N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY) и N-methyl-4-pyridone-5-carboxamide (4PY). При хората образуването на 2PY явно преобладава пред 4PY. При дозите, прилагани за лечение на хиперлипидемия, тези пътища на метаболизиране са наситени, което обяснява нелинейното взаимоотношение между дозата никотинова киселина и плазмените концентрации след приложение на многократна доза Niaspan.

Никотинамид няма хиполипидемична активност. Активността на другите метаболити не е известна.

Елиминиране

Никотиновата киселина и нейните метаболити се елиминират бързо с урината. След еднократни и многократни дози, приблизително 60-76% от приложената доза като Niaspan се откриват в урината като никотинова киселина и метаболити; до 12% се установяват като непроменена никотинова киселина след многократно дозиране. Съотношението на метаболитите, отделени в урината, зависи от приложената доза.



Полови различия

Стабилните плазмени концентрации на никотиновата киселина и метаболитите след приложение на Niaspan са, по принцип, по-високи при жени, отколкото при мъже, като степента на разликата, варира в зависимост от дозата и метаболита. Възстановяването на никотиновата киселина и метаболити в урината е по принцип сходно при мъжете и жените, което показва, че абсорбцията е подобна и за двата пола. Наблюдаваните разлики при половете в плазмените нива на никотиновата киселина и нейните метаболити, може да се дължи на полово-специфични разлики в метаболизиращата степен или обема на разпределение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Никотиновата киселина показва слаба токсичност при обичайните опити при животни.

Женски зайци са дозирани с 0.3 g никотинова киселина дневно в периода преди зачеване до кърмене, като потомството им е без тератогенни ефекти. Допълнителни специфични опити върху репродуктивността при животни не са провеждани с никотинова киселина или Niaspan.

Изследвания при мишки не показват канцерогенни действия, свързани с лечението и не повлияват преживяемостта след приложение на високи дози никотинова киселина

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Hypromellose	-	188,70 mg
Povidone	-	12,90 mg
Stearic acid	-	5,80 mg

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява до 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка и да се предпазва от влага.

6.5 Данни за опаковката

PVC/Chlorotrifluoroethylene/PE/Aluminium блистери, 14 бр. табл. в блистер.

Опаковки по 14, 28, 56, 98 и 105 бр. табл.



6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Germany

8. Регистрационен номер

9. Дата на актуализация на текста:

13.04.2005 г.

