Olbetam-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 250 mg Acipimox.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Rosarote/rötlich-braune Kapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vor Therapiebeginn sollte geprüft werden, inwieweit die vorliegende Fettstoffwechselstörung durch eine diätetische Maßnahme beeinflussbar ist. Dazu ist eine Diät über mindestens 3 Monate mit wiederholter Diätberatung durchzuführen. Sollte dies nicht ausreichend sein, kann Olbetam zur Therapie angewendet werden bei:
Olbetam ist indiziert als alternative oder unterstützende Behandlung zur Senkung von Triglyzeridwerten bei Patienten, die unzureichend auf andere Arzneimittel wie Statine oder Fibrate reagiert haben, zur Behandlung von:

- Hypertriglyzeridämie(Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson);
- Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie (Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson).

Olbetam sollte erst zur Anwendung kommen, nachdem andere Maßnahmen wie eine Ernährungsumstellung und andere nicht-pharmakologische Therapien (z.B. Sport, Gewichtsabnahme) ergriffen wurden.
Durch eine Behandlung der Hyperlipoproteinämie mit Acipimox wurde keine Senkung der kardialen Morbidität und Mortalität nachgewiesen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Kapsel 2 x täglich (morgens und abends) zu den Mahlzeiten oder danach. Falls erforderlich, kann die Dosis auf 3 x 1 Kapsel täglich erhöht werden.
Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit mäßigen bis schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin Clearance Werte zwischen 60 und 30 mL/min) muss die Dosierung entsprechend auf eine 250 mg Kapsel 1 oder 2 Mal täglich zu den Mahlzeiten oder danach reduziert werden
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:
Olbetam ist aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.
Art der Anwendung:
Zum Einnehmen, unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach den Mahlzeiten.
Dauer der Anwendung:
Zur langfristigen Behandlung. Die Fortführung der Therapie richtet sich nach den regelmäßig gemessenen Serumlipidwerten; bei ungenügender Wirkung sollte das Präparat abgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Acipimox oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Magen-Darm-Geschwüre
- akute Blutungen
- frischer Herzinfarkt
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin Clerance weniger als 30mL/min)
- Kinder und Jugendliche

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Acipimox sollte versucht werden, die Lipidwerte im Serum mit einer entsprechenden Diät in Verbindung mit einer Einstellung des Alkoholkonsums, körperlicher Betätigung und, im Falle von Adipositas, mit entsprechender Gewichtsreduktion unter Kontrolle zu bringen. Da eine Langzeitbehandlung mit Acipimox empfohlen wird, sind alle Ausgangswerte einschließlich des Lipidprofils vor Beginn der Behandlung zu messen und regelmäßige Kontrollen der Serumlipide durchzuführen, um sich zu überzeugen, dass der gewünschte therapeutische Effekt erzielt wird. Eine regelmäßige Überwachung der Funktion von Leber, Niere, Leuko-, Erythro- und Thrombopoese ist erforderlich.
Acipimox ist strukturverwandt mit Nikotinsäure. Das Risiko einer Muskeltoxizität ist erhöht, wenn Nikotinsäure gemeinsam mit einem Statin (d. h. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Koenzym A [HMG-CoA] Reduktase-Hemmer) verabreicht wird. In einer Studie zeigten chinesische Patienten, die eine Nikotinsäure-Laropiprant-Kombination gleichzeitig mit Simvastatin einnahmen, eine höhere Myopathie- und Rhab-

domyolyse-Inzidenz, als weiße Patienten.
In seltenen Fällen reagierten Patienten auch schon nach der erstmaligen Einnahme mit Urticaria, Angioödem und Bronchospasmus, auch über anaphylaktoide Reaktionen wurde berichtet. In solchen Fällen soll Acipimox sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden bisher keine Wechselwirkungen mit anderen lipidsenkenden Arzneimitteln beschrieben. Allerdings sollte eine Kombination von Acipimox mit Statinen und Fibraten mit Vorsicht erfolgen, da Berichte auf ein erhöhtes Risiko für muskuloskelettale Ereignisse mit Nikotinsäure (ein Strukturanalogon von Acipimox) bei Kombination mit solchen lipidsenkenden Arzneimitteln hinweisen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Anwendung von Olbetam und Cholestyramin ist möglich, es sollte jedoch ein zeitlicher Abstand eingehalten werden (siehe Fachinformation des cholestyraminhaltigen Arzneimittels), damit Olbetam ungehindert resorbiert werden kann.
Gleichzeitiger Genuss von Alkohol oder heißen Getränken kann Nebenwirkungen wie Flush und Juckreiz verstärken und sollte daher zeitgleich mit der Einnahme von Olbetam vermieden werden.
Es wurden keine Wechselwirkungen mit Digoxin und Warfarin beschrieben.
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes, sind für Olbetam nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Es ist nicht bekannt, ob Acipimox in die Muttermilch übertritt. Olbetam darf während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund eines möglichen Auftretens orthostatischer Störungen sollte zu Beginn der Behandlung mit Olbetam auf das Führen eines Kraftfahrzeuges verzichtet und die spätere Entscheidung von der individuellen Beurteilung durch den behandelnden Arzt abhängig gemacht werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und nach der Markteinführung beobachtet und während der Behandlung mit Acipimox mit folgender Häufigkeit berichtet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10,000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA- Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkung***
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anaphylaktoide Reaktion*,°
	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen°
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Flush
	Selten	Blutdruckabfall°
	Nicht bekannt	Vasodilatation**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Gelegentlich	Bronchospasmus*,°
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Dyspepsie
	Häufig	Oberbauchschmerzen
	Gelegentlich	Übelkeit*, Sodbrennen
	Nicht bekannt	Durchfall**
Leber und Gallenerkrankungen	Selten	Cholesterin-Gallensteine
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Urtikaria°
	Gelegentlich	Angioödem*,°, Pruritus*, Ausschlag*, Erythem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Myositis*, Myalgie*, Arthralgie*
	Selten	Muskelschwäche
	Sehr selten	Myopathie, Myastheniearteiges Syndrom, und Erhöhung von CPK
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Wärmegefühl*, Unwohlsein*

* Schätzung der Häufigkeit anhand der Sicherheitsdaten nach der Markteinführung.
** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
° In diesen Fällen muss die Behandlung mit Olbetam abgebrochen werden.

Die bisherigen Erfahrungen mit Acipimox geben zwar keinen Hinweis auf bestimmte Nebenwirkungen,

wie sie bei der Langzeittherapie mit großen Dosen von Nikotinsäure auftreten können, jedoch sollten aufgrund eines ähnlichen Wirkmechanismus der Arzneistoffe diese theoretischen Risiken beachtet werden. Dabei handelt es sich um Veränderungen der Glucosetoleranz, vorübergehende Anstiege bei Transaminasen, alkalischer Phosphatase und der Serumharnsäure. Dies gilt auch für Hautveränderungen in Form von braunen Pigmentierungen, die nach monate- oder jahrelanger Gabe von Nikotinsäure aufgetreten sind und sich nach Absetzen dieser Behandlung zurückbildeten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung und Intoxikation sind nicht bekannt; gegebenenfalls sind unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nikotinsäure und Derivate
ATC-Code: C10AD06
Acipimox verfügt über eine spezifische lipidsenkende Wirkung.
Der Lipidmetabolismus wird auf verschiedenen Ebenen beeinflusst:
Acipimox bindet an den Rezeptor HM74A, der vorwiegend im Fettgewebe exprimiert wird und bewirkt dadurch eine Hemmung der für die Lipolyse im Fettgewebe verantwortlichen Trigylzeridlipase wodurch die Konzentration freier Fettsäuren im Plasma absinkt. Der Zustrom freier Fettsäuren zur Leber verringert sich, wodurch der hepatischen Triglyzeridsynthese weniger zur Verfügung stehen. Dies führt zu einer verminderten VLDL- und somit auch LDL-Bildung.
Weiters beschleunigt Acipimox durch Aktivierung der Lipoproteinlipase den Abbau von triglyzeridreichen Chylomikronen, sowie von VLDL und LDL, was eine verminderte Konzentration von VLDL und LDL im Plasma zur Folge hat.
Acipimox reduziert einen der wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten der Atherosklerose und ihrer Folgen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Olbetam wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Nach ca. 2 Stunden werden die maximalen Plasmaspiegel erreicht.

Distribution:

Der Wirkstoff Acipimox wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Bei wiederholter Verabreichung werden die pharmakokinetischen Parameter nicht verändert. Somit kann eine Kumulation aufgrund der kurzen Halbwertszeit ausgeschlossen werden.

Biotransformation

Es entstehen keine Metaboliten. Nach 24 Stunden sind über 90% des Wirkstoffes in unveränderter Form im Urin ausgeschieden.

Elimination:

Die Elimination aus dem Plasma verläuft biphasisch: die erste schnelle Phase dauert ca. 8 – 10 Stunden mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Stunden; die darauffolgende zweite Phase hat eine Halbwertszeit von 12 – 14 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen:

Wegen der fast ausschließlichen renalen Ausscheidung von Acipimox ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit festgestellt worden, was in der Dosierung zu berücksichtigen ist (siehe auch Abschnitt 4.2).

Kreatinin-Clearance (ml/min)	***t ½ (Std.)***
60	3,5
30 – 60	3,5 – 5,2
10 – 30	5,2 – 7,9
5 – 10	7,9 – 9,0

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität:

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie als auch Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Acipimox erwies sich auch bei wiederholter längerdauernder Gabe als ein Wirkstoff mit einer sehr großen therapeutischen Breite, welcher auch in einer bis zum mehrfachen der humantherapeutisch effektiven Dosis keine Schädigung der Leber verursachte. Biochemisch und histologisch ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinflussung der Peroxisomen in der Leberzelle.

Reproduktionstoxikologie:

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktions- und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten ebenfalls keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kanzerogenität:

Aus den in vivo-Kanzerogenitätsstudien an Maus und Ratte ergaben sich keinerlei Hinweise auf onkogene Eigenschaften von Acipimox.

Mutagenität:

In keiner der vorliegenden Mutagenitätsstudien gab es Hinweise darauf, dass Acipimox mutagene Effekte verursachen könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vorgelatinierte Maisstärke, Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat.

Gelatine-Kapsel:

Oberteil: Eisenoxid rot E 172, Eisenoxid gelb E 172, Titandioxid E 171, Gelatine.
Unterteil: Eisenoxid rot E 172, Titandioxid E 171, Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterstreifen

Packungsgrößen: 30, 60 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. Zulassungsnummer

1–19221

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Jänner 1991 / 13. Oktober 2005.

10. Stand der Information

Februar 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.