

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tredaptive 1 000 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 1 000 mg никотинова киселина (*nicotinic acid*) и 20 mg ларопипрант (*laropiprant*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 128,4 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

Таблетка с форма на капсула, бяла до почти бяла, с вдлъбнато релефно означение “552” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tredaptive е показан за лечение на дислипидемия, особено при възрастни пациенти с комбинирана смесена дислипидемия (характеризираща се с повишени нива на LDL-холестерол и триглицериди и ниски стойности на HDL-холестерол) и при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна).

Tredaptive трябва да се използва при пациенти в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), когато понижаващият холестерола ефект на монотерапията с HMG-CoA редуктазен инхибитор е недостатъчен. Може да се използва за монотерапия при пациенти, при които HMG-CoA редуктазните инхибитори се считат за неподходящи или не се понасят добре. По време на лечение с Tredaptive трябва да се продължи диетичното и нефармакологично лечение (напр. физически упражнения, намаляване на теглото).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Началната доза е една таблетка с променено освобождаване (1 000 mg никотинова киселина/20 mg ларопипрант) веднъж дневно. След четири седмици се препоръчва пациентите да преминат към поддържаща доза от 2 000 mg/40 mg, приемана като две таблетки с променено освобождаване (1 000 mg/20 mg всяка) веднъж дневно. Дневни дози над 2 000 mg/40 mg не са проучвани и поради това не се препоръчват.

Ако Tredaptive се пропусне за по-малко от 7 последователни дни, пациентите могат да продължат лечението с последната приемана доза. Ако се пропусне Tredaptive за 7 или повече последователни дни, лечението трябва да се продължи с доза от 1 000 mg/20 mg за 1 седмица, преди да се премине към поддържаща доза от 2 000 mg/40 mg.

Пациентите, които преминават към това лечение от лечение с 2 000 mg или повече никотинова киселина с продължително освобождаване, могат да започнат приема на Tredaptive с доза 2 000 mg/40 mg. Пациентите, които преминават към това лечение от лечение с по-малко от 2 000 mg никотинова киселина с продължително освобождаване, трябва да започнат лечението с начална доза от 1 000 mg/20 mg и да преминат към 2 000 mg/40 mg поддържаща доза след четири седмици. За пациенти, които преминават от никотинова киселина с незабавно освобождаване към Tredaptive, лечението трябва да започне с доза от 1 000 mg/20 mg и да се премине към поддържаща доза от 2 000 mg/40 mg след четири седмици.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tredaptive при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

Пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност

Използването на Tredaptive при пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност не е проучвано. Както други лекарствени продукти на никотиновата киселина, Tredaptive е противопоказан при пациенти със значителна и необяснена чернодробна дисфункция. Той следва да се използва внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като никотиновата киселина и нейните метаболити се екскретират основно през бъбреците (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5)

Съпровождащо лечение

Ацетилсалициловата киселина не осигурява допълнително намаляване на проявите на зачервяване на лицето, освен постигнатото с Tredaptive. Поради тази причина лечение с ацетилсалицилова киселина за облекчаване на симптомите, свързани със зачервяване на лицето, не е необходимо (вж. точка 5.1).

Тъй като едновременното приложение на секвестранти на жлъчни киселини може да понижи бионаличността на киселинни лекарствени продукти, каквато е никотиновата киселина, препоръчително е Tredaptive да се прилага > 1 час преди или > 4 часа след прилагане на секвестранти на жлъчни киселини (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат цели, с храна, вечер или преди лягане. За да се запазят свойствата за модифицирано освобождаване, таблетките не трябва да се делят, чупят, разтрошават или дъвчат преди да бъдат погълнати. За да се намали вероятността от зачервяване на лицето, пиенето на алкохол или топли напитки, или консумацията на пикантни храни трябва да се избягват по време на поглъщането на лекарствения продукт.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Значителна или необяснена чернодробна дисфункция.
- Активна пептична язва.
- Артериално кървене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато Tredaptive се прилага едновременно със статин, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта за конкретния лекарствен продукт.

Чернодробни ефекти

Преминаването от никотинова киселина с незабавно освобождаване (кристална) към Tredaptive не е проучвано. Случаи на тежка чернодробна токсичност обаче, включително фулминантна чернодробна некроза, са наблюдавани при пациенти, които са преминали от никотинова киселина с незабавно освобождаване към никотиновата киселина с продължително действие в еквивалентни дози. Поради това пациенти, преминаващи от никотинова киселина с незабавно освобождаване към Tredaptive, трябва да започнат лечението си с доза 1 000 mg/20 mg.

Tredaptive трябва да се използва внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат минала анамнеза за чернодробно заболяване.

Както и други понижаващи липидите средства за лечение, продуктите с никотинова киселина се свързват с абнормни резултати от чернодробните функционални тестове (вж. точка 4.8). При прекратяване на лечението, повишените трансаминази се връщат към нормата.

Препоръчва се да се направят чернодробни функционални тестове преди започване на лечението, на всеки 6 до 12 седмици през първата година и периодично (напр. веднъж на шест месеца) след това. Пациенти, при които се установят повишени нива на трансаминази трябва да бъдат мониторирани до нормализирането на нивата. Ако персистира повишение на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ) от $\geq 3 \times$ горната граница на нормата (ГН), препоръчва се понижение на дозата или прекратяване на лечението с Tredaptive.

Ефект върху скелетната мускулатура

Редки случаи на миопатия/рабдомиолиза са свързани с едновременното приложение на променящи липидите дози ($\geq 1\,000$ mg/ден) никотинова киселина и HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици) (вж. точка 4.8).

Лекарите, които възнамеряват да провеждат комбинирано лечение със статини и Tredaptive, трябва внимателно да преценят потенциалните ползи и рискове и внимателно да мониторират пациентите за всякакви признаци и симптоми на мускулна болка, чувствителност или слабост, особено в началните месеци на лечение и когато дозата на който и да е лекарствен продукт се повишава. В тези случаи следва периодично да се проследява серумната креатин киназа (СК), но не е сигурно, че подобно постоянно наблюдение би предотвратило появата на тежка миопатия.

Трябва да се внимава при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза.

- Възраст > 70 години
- Бъбречно нарушение
- Неконтролиран хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- Минала анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат
- Злоупотреба с алкохол

Ако се появят мускулна болка, слабост или крампи докато пациентът получава Tredaptive със статин, необходимо е да се проследяват техните СК нива. Ако при отсъствие на усилени натоварвания се установи, че тези нива на значително увеличени ($> 5 \times$ ГН), лечението трябва да се прекрати.

Раса

В предварителен анализ на провеждащо се понастоящем клинично проучване, независима комисия, за проследяване на безопасността, установява по-висока от очакваната честота на миопатия при пациенти от Китай, приемащи Tredaptive и симвастатин 40 mg. Ето защо, е необходимо повишено внимание, когато пациенти от Китай се лекуват с Tredaptive, едновременно приложен със симвастатин или езетимиб/симвастатин (особено симвастатин в

доза от 40 mg или по-високи). Тъй като рискът от миопатия при статини е свързан с дозата, употребата на Tredaptive със симвастатин 80 mg или езетимиб/симвастатин 10/80 mg не се препоръчва при пациенти от Китай. Не е известно дали има увеличен риск от миопатия при други пациенти от Азия, лекувани с Tredaptive, едновременно приложен със симвастатин или езетимиб/симвастатин.

Бъбречна дисфункция

Тъй като никотиновата киселина и нейните метаболити се екскретират през бъбреците, Tredaptive трябва да се използва внимателно при пациенти с бъбречна дисфункция.

Ефект върху кръвната захар

Лекарствените продукти с никотинова киселина се свързват с повишаване на нивата на кръвната захар на гладно (вж. точка 4.8). Пациентите с диабет или потенциално болни от диабет трябва да бъдат под непрекъснато наблюдение. Може да се наложи корекция на диетата и/или хипогликемичното лечение.

Остър коронарен синдром

Както и при други лекарствени продукти с никотинова киселина, използването на Tredaptive при пациенти с нестабилна ангина или в остра фаза на миокарден инфаркт следва да става внимателно, особено когато такива пациенти получават и вазоактивни лекарствени продукти като нитрати, блокери на калциевите канали или адренергични блокери.

Хематологични ефекти

Както и при други лекарствени продукти с никотинова киселина, Tredaptive (2 000 mg/40 mg) се свързва с минимални понижения в броя на тромбоцитите (вж. точка 4.8). Ето защо пациентите подложени на хирургично лечение следва да бъдат внимателно преценявани.

Ефект върху пикочната киселина

Както и при други лекарствени продукти с никотинова киселина, Tredaptive (2 000 mg/40 mg) се свързва с минимални повишения в нивата на пикочната киселина (вж. точка 4.8). Поради това, Tredaptive трябва да се използва внимателно при пациенти с подагра или предразположени към подагра.

Хипофосфатемия

Както и при други лекарствени продукти с никотинова киселина, Tredaptive се свързва с минимални понижения в нивата на фосфора. Ето защо, пациенти с риск от хипофосфатемия трябва да се следят внимателно.

Друга информация

Както и при други лекарствени продукти с никотинова киселина, пациенти с анамнеза за жълтеница, хепатобилиарно нарушение или пептична язва трябва да се следят внимателно (вж. точки 4.2 и 4.3).

Помощно вещество

Tredaptive съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пиенето на алкохол или топли напитки, или консумацията на пикантни храни може да засили ефектите на зачервяване на лицето и затова трябва да се избягват около времето на приема на Tredaptive.

Никотинова киселина

Ефекти на никотиновата киселина върху други лекарствени продукти

Антихипертензивно лечение: Никотиновата киселина може да усилва ефектите на ганглион-блокиращите средства и вазоактивните лекарствени продукти като нитрати, блокери на калциевите канали и продукти блокиращи адренергичните рецептори, което води до постурална хипотония.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: Когато симвастатин се комбинира с никотинова киселина се наблюдава умерено повишение на AUC и C_{max} на симвастатиновата киселина (активната форма на симвастатин), което може да няма клинично значение. Фармакокинетичното взаимодействие на Tredaptive със статини е проучено само за симвастатин (вж. точка 4.4).

Ефекти на други лекарствени продукти върху никотиновата киселина

Секвестранти на жлъчни киселини: Тъй като едновременното приложение на секвестранти на жлъчни киселини може да понижи бионаличността на киселинни лекарствени продукти, както е никотиновата киселина, препоръчително е Tredaptive да се прилага повече от 1 час преди или повече от 4 часа след прилагане на секвестранти на жлъчни киселини.

Добавки съдържащи никотинова киселина: Не е проучено едновременното прилагане на витамини или други хранителни добавки съдържащи (≥ 50 mg/ден) никотинова киселина (или никотинамид) при лечение с Tredaptive. Лекарите следва да имат предвид приема на никотинова киселина от витамини или хранителни добавки, когато предписват Tredaptive.

Взаимодействия лекарствен продукт/лабораторни изследвания: При изследване за наличие на глюкоза в урината, никотиновата киселина може да даде и фалшиво-положителни реакции с разтвори на меден сулфат (реагент на Бенедикт).

Ларопипрант

Ефекти на ларопипрант върху други лекарствени продукти

Мидазолам: Многократни дози от 40 mg ларопипрант не влияят върху фармакокинетиката на мидазолам, който е чувствителен субстрат на CYP3A4. Поради това ларопипрант не е индуктор или инхибитор на CYP3A4. Плазмената концентрация на метаболита на мидазолам-1'-хидроксимидазолам обаче, се повишава почти двукратно при прилагане на многократни дози ларопипрант. Тъй като 1'-хидроксимидазолам е активен метаболит, седативният ефект може да се повиши и следва да се внимава при едновременно приложение на ларопипрант и мидазолам.

Други лекарствени продукти: Едновременното приложение на ларопипрант 40 mg с мидазолам повишава $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на 1'-хидроксимидазолам-мидазоламов метаболит съответно с 98 % и 59 %. 1'-хидроксимидазолам се метаболизира основно от уридин дифосфат-глюкуронилтрансферази (UGT) 2B4 и 2B7. Проучванията в клинични условия и *in vitro* са в подкрепа на извода, че ларопипрант е слаб до умерен инхибитор на UGT2B4/UGT2B7. За много малко лекарствени продукти се знае, че се метаболизират предимно от UGT2B4 или UGT2B7. Следва да се подхожда внимателно при едновременно приложение на Tredaptive и лекарствени продукти, метаболизирани предимно от UGT2B4 или UGT2B7, като например зидовудин.

При проучвания върху лекарствените взаимодействия ларопипрант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните продукти: симвастатин, варфарин, перорални контрацептиви, розиглитазон и дигоксин. Според тези резултати, не се очаква ларопипрант да причини лекарствени взаимодействия със субстрати на CYP изоензими 3A4, 2C9, 2C8 и човешки Р-гликопротеин (P-gp). При проучвания *in vitro* ларопипрант не потиска реакциите, медиранни от CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1.

Клопидогрел: При клинично проучване не се наблюдава значим ефект на ларопипрант върху потискането на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация от клопидогрел, но има умерено повишение на потискането на колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация от клопидогрел. Малко вероятно е този ефект да е от клинично значение, тъй като ларопипрант не увеличава

времето на кървене, когато се прилага едновременно с клопидогрел по време на интервалите на дозиране.

Ацетилсалицилова киселина: При клинично проучване едновременното приложение на ларопипрант и ацетилсалицилова киселина не показва ефект върху колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация или времето на кървене в сравнение с прилагането само на ацетилсалицилова киселина (вж. точка 5.1).

Ацетилсалицилова киселина и клопидогрел: По време на клинично проучване, при пациенти с дислипидемия, получаващи и ацетилсалицилова киселина (81 mg) и клопидогрел (75 mg), ларопипрант индуцира преходно (4 часа след приема) инхибиране на функцията на тромбоцитите *in vivo* (оценено чрез проучвания за времето на кървене и агрегиране на тромбоцитите). Пациентите, получаващи Tredaptive едновременно с ацетилсалицилова киселина и клопидогрел трябва внимателно да се наблюдават както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта за тези лекарствени продукти и трябва да бъдат уведомени, че спирането на кървенето може да отнеме повече от обичайното време и че те трябва да съобщят за всяко необичайно кървене (място или продължителност) на техния лекар.

Ефекти на други лекарствени продукти върху ларопипрант

CYP3A4 инхибитор: Кларитромицин (мощен инхибитор на CYP3A4 и P-gp) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ларопипрант. Ларопипрант не е субстрат на човешкия P-gp, така че други инхибитори на CYP3A4 и/или P-gp също не се очаква да имат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ларопипрант.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Tredaptive

Няма данни за комбинираното използване на никотинова киселина и ларопипрант при бременни. Комбинацията не е изследвана в проучвания за репродуктивна токсичност. Потенциалният риск при хора не е известен. Поради това Tredaptive не трябва да се използват по време на бременност, освен ако е безспорно наложително.

Никотинова киселина

Няма достатъчно данни от употребата на високи дози никотинова киселина при бременни. Проучванията при животни показват токсичност по отношение на феталното развитие при високи дози никотинова киселина (вж. точка 5.3).

Ларопипрант

Няма данни от употребата на ларопипрант при бременни. Проучванията при животни показват токсичност по отношение на феталното развитие при високи дози на ларопипрант (вж. точка 5.3).

Кърмене

Tredaptive

Няма проведени проучвания с Tredaptive върху лактиращи животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от прилагането на Tredaptive за жената.

Никотинова киселина

Никотиновата киселина се отделя в кърмата.

Ларопипрант

Не е известно дали ларопипрант се отделя в кърмата. Изпитвания при животни показват отделяне на ларопипрант в майчиното мляко.

Фертилитет

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на увреждане на фертилитета (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че има съобщения за замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При клинични изпитвания над 5 700 пациенти са получили Tredaptive самостоятелно или с HMG-CoA редуктазен инхибитор.

Резюме на профила на безопасност

Зачервяването на лицето е най-честата нежелана реакция на Tredaptive. Това зачервяване е най-силно изразено по главата, врата и горната част на тялото. При обобщаване на четири контролирани с активно вещество или плацебо клинични изпитвания (N = 4 747, n = 2 548, приемащи Tredaptive) зачервяване на лицето се съобщава при 13,3 % от пациентите, приемащи Tredaptive. При тези проучвания процентът на пациентите, приемали Tredaptive, никотинова киселина (обобщени данни за форми с удължено освобождаване) или плацебо/симвастатин (обобщени данни), които са преустановили лечението поради симптоми, свързани със зачервяване на лицето (зачервяване, топлина, сърбеж и мравучкане) е съответно 7,2 %, 16,6 % и 0,4 %.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщени по време на клинични проучвания и/или постмаркетинговата употреба на Tredaptive (със или без статин).

Честотата на нежеланите реакции се класифицира на базата на следните показатели: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	<i>Редки:</i> ринит
Нарушения на имунната система	<i>Нечести:</i> реакция на свръхчувствителност (вж. по-долу) <i>Редки:</i> ангиоедем; свръхчувствителност тип I <i>С неизвестна честота:</i> анафилактичен шок
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Нечести:</i> подагра <i>Редки:</i> нарушен глюкозен толеранс
Психични нарушения	<i>Нечести:</i> безсъние <i>Редки:</i> тревожност
Нарушения на нервната система	<i>Чести:</i> главоболие; парестезия <i>Нечести:</i> замайване <i>Редки:</i> мигрена; синкоп
Сърдечни нарушения	<i>Нечести:</i> палпитации <i>Редки:</i> предсърдно мъждене и други сърдечни аритмии; тахикардия

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Съдови нарушения	<i>Много често:</i> зачервяване на лицето <i>Нечесто:</i> хипотония <i>Редки:</i> ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Нечесто:</i> диспнея
Стомашно-чревни нарушения	<i>Често:</i> коремна болка; диария; диспепсия; гадене; повръщане <i>Редки:</i> оток на устата; оригване; пептична язва
Хепатобилиарни нарушения	<i>С неизвестна честота:</i> жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Често:</i> еритема; сърбеж; обрив; уртикария <i>Нечесто:</i> суха кожа; макуларен обрив <i>Редки:</i> акантозис нигриканс; хиперпигментация; изпотяване (нощно или студена пот) <i>С неизвестна честота:</i> везикуларен или везикулобулозен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Нечесто:</i> миалгия <i>Редки:</i> мускулна слабост
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Често:</i> усещане за топлина <i>Нечесто:</i> втрисане; болка; периферен оток <i>Редки:</i> астенция; оток на лицето; генерализиран оток
Изследвания	<i>Често:</i> повишения на АЛАТ и/или АСАТ (последователно $\geq 3 \times$ ГГН); глюкоза на гладно (вж. по-долу) <i>Нечесто:</i> повишения на КК ($\geq 10 \times$ ГГН); ЛДХ; пикочна киселина (вж. по-долу) <i>Редки:</i> повишения на общия билирубин; амилазата; намаляване на фосфора и броя на тромбоцитите (вж. по-долу)

Реакции на свръхчувствителност

Има съобщение за явна реакция на свръхчувствителност ($< 1 \%$). Тя се характеризира с множество симптоми, включително: ангиоедем, сърбеж, еритем, парестезия, загуба на съзнание, повръщане, уртикария, зачервяване на лицето, задух, гадене, инконтиненция на урина и изпразненост, студена пот, втрисане, тръпки, повишено кръвно налягане, подуване на устните, усещане за парене, кожни ерупции, артралгия, оток на долен крайник и тахикардия.

Изследвания

Изразено и персистиращо повишение на серумните трансаминази се наблюдава рядко (вж. точка 4.4). При контролирани клинични изпитвания честотата на клинично значимото повишение на серумните трасаминази (АЛАТ и/или АСАТ $\geq 3 \times$ ГГН, последователно) е $1,0 \%$ при пациентите третиран с Tredaptive със или без статин. Тези повишения са обикновено асимптомни и се връщат в норма след преустановяване на лечението или при продължаването му.

Клинично значимо повишение на креатинин киназа ($\geq 10 \times$ ГГН) се наблюдава при $0,3 \%$ от пациентите лекувани с Tredaptive със или без статини (вж. точка 4.4).

Други наблюдавани лабораторни аномалии включват повишение на ЛДХ, кръвната захар на гладно, пикочната киселина, общия билирубин и амилазата, както и понижаване на фосфора и броя на тромбоцитите (вж. точка 4.4).

Както и при други лекарствени продукти съдържащи никотинова киселина, докладвани са повишения в глюкозата на гладно (медианно повишение от приблизително 4 mg/dL) и пикочната киселина (средна стойност на промяната от изходното ниво +14,7 %) и намаление на броя на тромбоцитите (средна стойност на промяната от изходното ниво -14,0 %), в контролирани клинични изпитвания с Tredaptive (2 000 mg/40 mg) (вж. точка 4.4). При пациенти с диабет е наблюдавано медианно повишение на HbA1c от 0,2 % (където е позволена промяна в хипогликемичното лечение).

Допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани с други лекарствени продукти, съдържащи никотинова киселина

Допълнителни нежелани реакции, които са съобщавани с други лекарствени продукти, съдържащи никотинова киселина (със или без статин) по време на постмаркетинговата употреба или при клинични изпитвания, включват следните:

Нарушения на очите: Цистоиден макуларен оток, токсична амблиопия.

4.9 Предозиране

Tredaptive

В случай на предозиране е добре да се приложат обикновените симптоматични и поддържащи мерки. Съобщавани са случаи на предозиране, като максималната поета доза на Tredaptive достига 5 000 mg/100 mg. Всички пациенти се възстановяват без последствия. Най-често съобщаваните нежелани реакции от индивиди получили по-високи дози са типични за високи дози никотинова киселина и включват: зачервяване на лицето, главоболие, сърбеж, гадене, замаяване, повръщане, диария, епигастрална и коремна болка/дискомфорт и болка в гърба. Лабораторните аномалии включват повишаване на амилазата и липаза, понижен хематокрит и окултни кръвоизливи в изпражненията.

Никотинова киселина

При предозиране на никотинова киселина следва да се прилагат поддържащи мерки.

Ларопипрант

При контролирани клинични изпитвания със здрави индивиди, еднократна доза от до 900 mg ларопипрант и многократни дози до 450 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни като цяло се понасят добре. Няма опит при хора с дози ларопипрант над 900 mg. Наблюдава се удължаване на колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация при индивиди, приемащи многократни дози от 300 mg или повече (вж. точка 5.1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, никотинова киселина и деривати, АТС код: C10AD52.

Tredaptive съдържа никотинова киселина, който в терапевтични дози е липид-модифициращ продукт, и ларопипрант- мощен, селективен антагонист на подтип 1 (DP₁) на рецептора на простагландин D₂ (PGD₂). Никотиновата киселина понижава нивата на холестерола от липопротеините с ниска плътност (LDL-C), общия холестерол (TC), холестерола от липопротеините с много ниска плътност (VLDL-C), аполипопротеин В (apo B, основният LDL протеин), триглицеридите (TG) и липопротеин (a) (Lp(a), видоизменена LDL частица) и повишава нивата на холестерола от липопротеините с висока плътност (HDL-C) и аполипопротеин А-I (apo A-I, основният липопротеинов компонент на HDL). Ларопипрант потиска PGD₂ медираното зачервяване на лицето свързано с приложението на никотинова

киселина. Ларопипрант няма ефект върху нивата на липидите и не влияе на ефектите на никотиновата киселина върху липидите.

Никотинова киселина

Механизъм на действие

Механизмите, по които никотиновата киселина променя плазмения липиден профил не са напълно известни. Никотиновата киселина потиска освобождаването на свободни мастни киселини (FFA) от мастната тъкан, което може да допринася за понижените плазмени LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG и Lp(a), както и за повишените HDL-C и apo A-I, всички те свързани с по-нисък кардиоваскуларен риск. Допълнителни обяснения, които не касаят плазменото FFA понижение като основен фактор на промените в липидния профил са свързани с потискане от страна на никотиновата киселина на *de novo* липогенезата или естерификацията на мастните киселини в TG в черния дроб.

Фармакодинамични ефекти

Никотиновата киселина причинява относително изместване на LDL подкласовете от малките, плътни (най-атерогенни) LDL частици към по-големите LDL частици. Никотиновата киселина повишава и HDL₂ субфракцията в по-голяма степен от HDL₃ субфракцията, което повишава отношението HDL₂ : HDL₃, което се свързва с понижен риск от сърдечно-съдово заболяване. Предполага се, че HDL участва в транспорта на холестерол от тъканите обратно в черния дроб, потиска съдовото възпаление свързано с атеросклероза, и има оксидативен и анти-тромботичен ефект.

Както LDL, обогатените с холестерол богати на триглицериди липопротеини, включително VLDL, липопротеините с междинна плътност (IDL) и остатъците могат също да водят до атеросклероза. Повишените плазмени TG нива често се установяват в триада с ниски нива на HDL-C и малки LDL частици, както и във връзка с нелипидни метаболитни рискови фактори за исхемича болест на сърцето (ИБС).

Лечението с никотинова киселина намалява риска от летален изход и сърдечно-съдови събития, като забавя прогресирането или промотира обратното развитие на атеросклеротичните лезии. Проектът Coronary Drug Project- петгодишно проучване приключено в 1975 година - показва, че никотиновата киселина има статистически значим благоприятен ефект по отношение на понижаването на нефаталните, рекурентни миокардни инфаркти (МИ) при мъже на възраст от 30 до 64 години с анамнеза за МИ. Макар че общата смъртност в двете групи на петата година е сходна, при петнадесет годишно кумулативно проследяване се наблюдават 11 % по-малко летални случаи в групата на никотинова киселина в сравнение с групата на плацебо.

Ларопипрант

Механизъм на действие

Индуцираното от никотинова киселина зачервяване на лицето се медира основно от освобождаването на простагландин D₂ (PGD₂) в кожата. Генетичните и фармакологични проучвания при животински модели показват, че PGD₂, действащ чрез DP₁ - един от двата рецептори за PGD₂ - играе ключова роля при индуцираното от никотиновата киселина зачервяване на лицето. Ларопипрант е мощен и селективен антагонист на DP₁. Не се очаква ларопипрант да потиска продукцията на простагландини.

Фармакодинамични ефекти

Доказано е, че ларопипрант е ефикасен при потискане на симптоматиката свързана със зачервяване на лицето, индуцирано от никотиновата киселина. Потискането на свързаната със зачервяването на лицето симптоматика (оценявано по въпросници за пациента) се свързва с понижаване на индуцираната от никотиновата киселина вазодилатация (оценявана с измерване на кожния кръвоток). При здрави индивиди получавали Tredaptive, предварителното третиране с ацетилсалицилова киселина 325 mg няма допълнителен благоприятен ефект по отношение на потискането на индуцираните от никотиновата киселина симптоми на зачервяване на лицето, в сравнение със самостоятелното прилагане на Tredaptive. (вж. точка 4.8.)

Освен това ларопипрант има афинитет към рецептора на тромбосан А₂ (TP) (макар че е значимо по-слаб в TP при сравнение с DP₁). TP играе роля за функцията на тромбоцитите; терапевтичните дози на ларопипрант обаче нямат клинично значим ефект върху времето на кръвене и колаген-индуцираната тромбоцитна агрегация. (вж. точка 4.5.)

Клинични проучвания

Ефекти върху липидите

Tredaptive е с постоянна ефикасност при всички предварително специфицирани субпопулации пациенти определени по тяхната раса, пол, изходни стойности на LDL-C, HDL-C и TG, или диабетен статус.

В мултицентрово, двойно-сляпо, 24-седмично плацебо контролирано клинично изпитване, пациентите приемали Tredaptive (2 000 mg/40 mg) със или без статин, в сравнение с плацебо имат значително понижени LDL-C (-18,9 % срещу -0,5 %), TG (-21,7 % срещу 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % срещу 2,3 %), не-HDL-C (-19,0 % срещу 0,8 %), апо В (-16,4 % срещу 2,5 %), TC (-9,2 % срещу -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % срещу 1,1 %) и TC : HDL-C (-21,2 % срещу 1,9 %) като са и със значително повишени HDL-C (18,8 % срещу -1,2 %) и апо А-I (11,2 % срещу 4,3 %) измерени чрез процента на промяна по отношение на изходните стойности. Като цяло лечебните ефекти между групите върху всички липидни параметри са сходни при всички проучени подгрупи пациенти. Пациенти получавали Tredaptive, никотинова киселина (форми с удължено освобождаване) или плацебо вземат и статини (29 % аторвастатин [5 - 80 mg], 54 % симвастатин [10 - 80 mg], 17 % други статини [2,5 - 180 mg] (правастатин, флувастатин, росувастатин, ловастатин)), като от тях 9 % вземат и езетимиб [10mg]. Ефектът върху липидите е подобен независимо дали Tredaptive се прилага като монотерапия или с добавена статинова терапия със или без езетимиб.

Коригираните към плацебо LDL-C, HDL-C и TG отговори са като че ли по-изразени при жени в сравнение с мъже и по-изразени при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-младите пациенти (< 65 години).

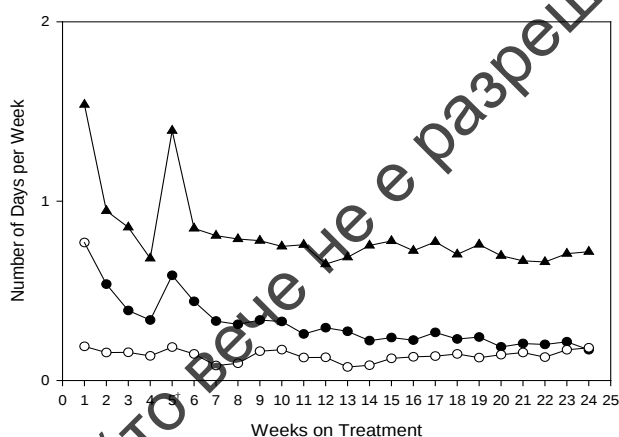
При многоцентрово, двойно-сляпо, 12-седмично разделено по фактори проучване, Tredaptive 1 000 mg/20 mg приложен заедно със симвастатин, в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин или Tredaptive 1 000 mg/20 mg, в продължение на 4 седмици, значително понижава LDL-C (съответно -44,2 %, -37,4 %, -8,2 %), TG (съответно -25,8 %, -15,7 %, -18,7 %), TC (съответно -27,9 %, -25,8 %, -4,9 %) и значително повишава HDL-C (съответно 19,2 %, 4,2 %, 12,5 %). Tredaptive 2 000 mg/40 mg приложен едновременно със симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин или Tredaptive 2 000 mg/40 mg за 12 седмици значително понижава LDL-C (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), TG (съответно -33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), апо В (съответно -41,0 %, -28,8 %, -17,1 %), и TC (съответно -29,6 %, -24,9 %, -9,1 %), както и LDL-C : HDL-C (съответно -57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), не-HDL-C (съответно -45,8 %, -33,4 %, -18,1 %), TC и TC : HDL-C (съответно -43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) и значително повишава HDL-C (съответно 27,5 %, 6,0 %, 23,4 %). Понататъшният анализ показва, че Tredaptive 2 000 mg/40 mg приложен едновременно със симвастатин в сравнение със самостоятелно приложен симвастатин значително повишава апо А-I (съответно 8,6 %, 2,3 %) и значително понижава Lp(a) (съответно -19,8 %, 0,0 %)

Ефикасността и безопасността на Tredaptive в комбинация със симвастатин > 40 mg не са включени в изпитването.

Зачервяване на лицето

В три големи клинични изпитвания, в които са измервани съобщаваните от пациентите симптоми на зачервяване на лицето, пациентите приемащи Tredaptive са имали по-малко случаи на зачервяване на лицето, отколкото неприемащите никотинова киселина (форма с удължено освобождаване). При пациенти, продължили в първото проучване (24 седмици), честотата на умерено или по-силно зачервяване на лицето при пациенти лекувани с Tredaptive намалявала и достига тази при пациенти, получаващи плацебо (вж. Фигура 1), докато при пациенти лекувани с никотинова киселина (форма с удължено освобождаване) честотата на зачервяване на лицето остава постоянна (след седмица 6).

Фигура 1. Среден брой дни на седмица със симптоми на умерено или по-силно* зачервяване от 1 до 24 седмица



- Tredaptive († 1 000 mg/20 mg to 2 000 mg/40 mg на седмица 5)
- ▲ Никотинова киселина (с удължено освобождаване 1 000 mg до 2 000 mg на седмица 5)
- Плацебо

*Включва пациенти със симптоми на умерено, тежко или екстремно зачервяване на лицето

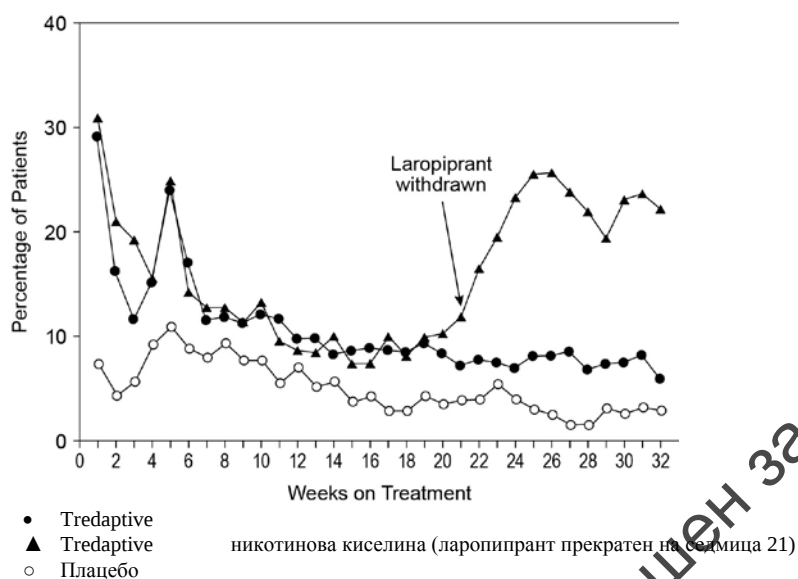
†Покачване на дозата на седмица 5

Във второто проучване (16 седмици) с допускане на ацетилсалицилова киселина пациентите приемащи Tredaptive са имали значително по-малко дни на седмица с умерено или по-силно зачервяване на лицето, в сравнение с никотиновата киселина (форма с удължено освобождаване, приемана с многократно титриране на дозата от 500 mg до 2 000 mg за 12 седмици).

Многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, 32-седмично плацебо-контролирано проучване за оценка на ефектите от прекратяване на лечението с ларопипрант показва, че пациенти с дислипидемия, при които ларопипрант е прекратен след 20 седмици лечение с Tredaptive, са имали значително по-често зачервяване на лицето, в сравнение с пациенти, които са продължили приема на Tredaptive, изчислено в дни от седмица с умерено или по-силно зачервяване, $p < 0,001$, Фигура 2. Поява и честота на умерено или по-силно зачервяване при пациенти, лекувани с Tredaptive намалява в периода на проучването.

Фигура 2

Процент пациенти със симптоми на умерено или по-силно зачервяване от 1 до 32 седмица



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Tredaptive във всички подгрупи на педиатричната популация с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Tredaptive при педиатрични пациенти на възраст от 7 до 18 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Никотинова киселина

След доза 2 000 mg никотинова киселина приложена перорално като две таблетки с изменено освобождаване на никотинова киселина/ларопипрант с храна, никотиновата киселина се абсорбира при медианно време за достигане на върхова концентрация (T_{max}) 4 часа, плазмени AUC стойности (AUC_{0-last}) от приблизително 58,0 μM /час и средна стационарна концентрация (C_{max}) от приблизително 20,2 μM . Бионаличността със или без храна е не по-малко от 69 % според възстановената доза никотинова киселина в урината. Пероралната бионаличност на никотиновата киселина не се променя при приемане с богата на мазнини храна.

Ларопипрант

След доза 40 mg ларопипрант приложена перорално като две таблетки с изменено освобождаване на никотинова киселина/ларопипрант с храна, ларопипрант се абсорбира бързо при медианно T_{max} от 1 час, средна $AUC_{0-\infty}$ от приблизително 13 μM /час и средно C_{max} от приблизително 1,6 μM . Скоростта и размерът на абсорбцията не се променят при богата на мазнини храна. Фармакокинетиката на ларопипрант е линейна, показваща приблизително пропорционални на дозата повишения на AUC и C_{max} и без данни за време-зависим клирънс.

Средната абсолютна бионаличност на ларопипрант е приблизително 71 % след доза 40 mg приложена като две таблетки с изменено освобождаване на никотинова киселина/ларопипрант след гладуване през нощта.

Разпределение

Никотинова киселина

Никотиновата киселина е под 20 % свързана със серумните протеини.

Лароипрант

Средният обем на разпределение в състояние на устойчиво равновесие след еднократна венозна доза от 40 mg лароипрант при здрави индивиди е приблизително 70 литра. Лароипрант се свързва във висока степен (> 99 %) с плазмените протеини, като свързването зависи от концентрацията. Лароипрант преминава през плацентата при плъхове и зайци.

Биотрансформация

Никотинова киселина

Никотиновата киселина се подлага на екстензивен метаболизъм при първо преминаване по два пътя, които са зависими от дозата и скоростта на дозата. Първият път води до формиране на никотинамид аденин динуклеотид (NAD) и никотинамид. При хора, никотинамидът по-нататък се метаболизира основно до N-метилникотинамид (MNA) и до N-метил-2-пиридин-5-карбоксамид (2PY). При втория път глицин се конюгира с никотинова киселина и се формира никотинилглицин (nicotinuric acid, NUA). При ниски дози никотинова киселина или по-бавна абсорбция, преобладава първият път. При по-високи дози или по-висока скорост на абсорбция, NAD пътя се насища и по-висока част от пероралната доза достига кръвообращението като непроменена никотинова киселина. Пътят с глицинова конюгация не се насища при клинично значимите дози, на базата на пропорционалното на дозата повишение в плазмените концентрации на NUA от 1 000 mg до 2 000 mg.

В проучвания *in vitro*, никотиновата киселина и нейните метаболити не инхибират реакциите медиранни от CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4, или медираното от UGT1A1 3-глюкурониране на естрадиол.

Лароипрант

Лароипрант се метаболизира основно чрез ацилглюкурониране, с по-малък компонент на оксидативен метаболизъм, последван от екскретиране на глюкуронида във фекалиите (чрез жлъчката) и урината. Лароипрант и неговият ацилглюкурониден конюгат са основните циркулиращи компоненти в плазмата при хора. Проучванията *in vitro* показват, че ацилглюкуронидният конюгат на лароипрант има не по-малко от 65-пъти по-слаб афинитет към DP₁ в сравнение с лароипрант; така че не се очаква той да допринася за общата DP₁ активност на лароипрант. Основният компонент (73 % от радиоактивността) във фекалиите е лароипрант (представляващ неабсорбирано активно вещество и/или хидролизиран конюгат на глюкуронова киселина). В урината основният компонент е ацилглюкурониден конюгат (64 % от радиоактивността), с по-малък принос от основното съединение (5 %). Оксидативният метаболизъм на лароипрант се катализира основно от CYP3A4, докато няколко UGT изоформи (1A1, 1A3, 1A9 и 2B7) катализират ацилглюкуронидирането.

Елиминиране

Никотинова киселина

Никотиновата киселина се екскретира основно в урината под формата на метаболити.

Лароипрант

Лароипрант се елиминира основно чрез ацилглюкурониране, последвано от екскреция на глюкуронида във фекалиите (чрез жлъчката) и урината. След орално приложение на ¹⁴C-лароипрант при хора приблизително 68 % от дозата се възстановява във фекалиите (основно като изходно съединение, представляващо неабсорбирано активно вещество и/или хидролизиран конюгат на глюкуроновата киселина), а 22 % се възстановява в урината (основно като метаболити). Голямата част от дозата се екскретира до 96 часа. Определеното терминално време на полуживот (t_{1/2}) след доза от 40 mg лароипрант, приложен като две таблетки с изменено освобождаване на никотинова киселина/лароипрант с храна, е приблизително 17 часа. Равновесно фармакокинетично състояние се постига за 2 дни при дозиране веднъж

дневно на ларопипрант, при минимално кумулиране в AUC (приблизително 1,3-кратно) и $C_{\max}$ (приблизително 1,1-кратно).

Характеристики при пациенти

Бъбречна недостатъчност

Tredaptive: Приложението при пациенти с бъбречна недостатъчност не е проучено.

Никотинова киселина: вижте точка 4.4.

Ларопипрант: Приложението на ларопипрант 40 mg при недиализирани пациенти с тежка бъбречна недостатъчност не води до клинично значимо изменение в AUC и $C_{\max}$ на ларопипрант, в сравнение със здрави контролни индивиди. Тъй като не се наблюдава никакъв ефект при тежка бъбречна недостатъчност, не се очаква ефект при пациенти с лека и умерена бъбречна недостатъчност; ефектите на ларопипрант върху бъбречната недостатъчност в крайна фаза и диализата върху фармакокинетиката на ларопипрант обаче не могат да бъдат определени на базата на резултатите от това проучване.

Чернодробна недостатъчност

Tredaptive: Приложението при пациенти с чернодробна недостатъчност не е проучено.

Никотинова киселина: вижте точки 4.3 и 4.4.

Ларопипрант: В съответствие с характеристиките на лекарствен продукт с първичен клирънс чрез метаболизъм, умереното чернодробно заболяване има значителен ефект върху фармакокинетиката на ларопипрант, с повишение на AUC и $C_{\max}$ приблизително съответно 2,8 и 2,2 пъти.

Пол

Никотинова киселина: Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола. Половите различия нямат значим ефект върху фармакокинетиката на никотиновата киселина (форми с удължено освобождаване). Няма разлика в бионаличността на никотиновата киселина в устата при мъже и жени, получавали *Tredaptive*. Жените са със слабо повишение на плазмените концентрации на никотинилглицин и никотинова киселина в сравнение с мъжете.

Ларопипрант: Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола. Половите различия няма значим ефект върху фармакокинетиката на ларопипрант.

Старческа възраст

Никотинова киселина: Няма фармакокинетични данни при възрастни (≥ 65 години). Възрастовите разлики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на никотиновата киселина (форми с удължено освобождаване), както се вижда от съставния анализ на индивиди на възраст 18-65 години. Няма промени в бионаличността на никотиновата киселина в устата с възрастта.

Ларопипрант: Не се налага корекция на дозата при възрастни. Възрастовите различия нямат значим ефект върху фармакокинетиката на ларопипрант.

Педиатрична популация

Tredaptive: Не са провеждани проучвания при педиатрични пациенти.

Раса

Никотинова киселина: Не се налага корекция на дозата в зависимост от расата. Расовите различия няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на никотиновата киселина (форми с удължено освобождаване) съгласно фармакокинетичните резултати при проучвания с представители на различните раси – потомци на испанските колонизатори, бели, чернокожи, местно американско население. Необходимо е повишено внимание, когато пациенти от

китайски произход се лекуват с Tredaptive и симвастатин или езетимиб/симвастатин едновременно (особено симвастатин в дози от 40 mg или по-високи). (Вижте точка 4.4).

Ларопипрант: Не се налага корекция на дозата в зависимост от расата. Расовите различия нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ларопипрант съгласно съчетания анализ на фармакокинетичните резултати при проучвания с представители на различните раси – бели, потомци на испанските колонизатори, черни, азиатци и местно американско население.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Tredaptive

Ефекти при неклинични проучвания се наблюдават само при дози, значително превишаващи максимално прилаганите при хора, което показва, че значението за хора е несъществено.

Безопасността при едновременно прилагане на никотинова киселина и ларопипрант е оценена при кучета и плъхове. Токсикологичните находки при тези проучвания с едновременно приложение не се различават от тези при самостоятелно приложение на никотинова киселина и ларопипрант.

Никотинова киселина

Дегенерация в стомаха и вакуолизация на хепатоцитите се наблюдава при плъхове след 6-месечно третиране с доза, не по-малко от 179 пъти превишаваща прилаганата при хора, оценено по AUC на препоръчваната дневна доза при хора. Ретинопатия и/или лезии на роговицата се наблюдават при кучета след 6-месечно третиране с доза, не по-малко от 240 пъти превишаваща прилаганата при хора, оценено по AUC на препоръчваната дневна доза при хора.

Никотиновата киселина не е канцерогенна при мишки, когато се прилага през целия им живот. При това проучване мишките получават приблизително 9 до 13 пъти по-висока от прилаганата при хора доза никотинова киселина от 2 000 mg/ден, определена на база mg/m². Никотиновата киселина не показва мутагенен ефект при анализи *in vitro*.

Не са наблюдавани нежелани ефекти, свързани с никотиновата киселина, върху фертилитета на мъжки и женски плъхове до нива на експозиция, приблизително 391 пъти AUC на никотиновата киселина при хора, базирана на AUC на препоръчителната за хора дневна доза.

Никотиновата киселина не е тератогенна при плъхове и зайци до нива на експозиция, съответно, приблизително 253 и 104 пъти AUC на никотиновата киселина при хора при препоръчителната за хора дневна доза. Забелязани са фетотоксични ефекти при плъхове (значимо намаление на феталното телесно тегло, свързано с намаление в броя на осифицирани сакрокаудални прешлени и увеличена честота на фетуси с места на непълна осификация) при отсъствие на всякакви признаци на токсичност при майката при нива на експозиция, приблизително 959 пъти AUC на никотиновата киселина при хора при препоръчителната за хора дневна доза. Подобни промени, свързани с лечението, са наблюдавани при фетуси на зайци, но при наличие на токсичност при майката при нива на експозиция, приблизително 629 пъти AUC на никотиновата киселина при хора при препоръчителната за хора дневна доза.

Ларопипрант

Кетонурия и хепатоцелуларна централобуларна хипертрофия се наблюдават при плъхове след приложение на многократни дози за проучване на токсичността, продължило 6 месеца. Хепатоцелуларната централобуларна хипертрофия съответства на специфичната при гризачи ензимна индукция. Нивото на отсъствие на нежелана реакция (NOAEL) е не по-малко от 118 пъти прилаганата при хора доза според AUC на препоръчителната за хора дневна доза.

Повишение в нивата на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) се наблюдава при всички проучвания с кучета, при системни нива на прилаганата доза, не по-малки от 14 пъти прилаганата при хора според AUC на препоръчителната доза. Не са наблюдавани други ефекти

при проучвания с кучета с не по-малко от 100 пъти прилаганата при хора доза според AUC на препоръчителната за хора дневна доза.

Ларопипрант не е канцерогенен при продължили 2 години проучвания с мишки и плъхове при най-високите изследвани дози, които са не по-малко от 218 до 289 пъти прилаганата при хора доза според AUC на препоръчителната за хора дневна доза.

Ларопипрант не е мутагенен или кластогенен при серия от проведени генетични токсикологични проучвания.

Не са наблюдавани нежелани реакции върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, получили ларопипрант преди чифтосване и по време на чифтосването при системни нива на приложение, не по-малки от 289 пъти прилаганата при хора доза според AUC на препоръчителната за хора дневна доза.

Ларопипрант не е тератогенен при плъхове или зайци при нива на системна експозиция, не по-малки от 153 и 438 пъти прилаганата при хора доза според AUC на препоръчителната за хора дневна доза. Проучванията на репродуктивната токсичност показват леко, свързано с третирането понижение в средното наддаване на телото на майката и телото на плода, леко повишение на смъртността на плода и повишена честота на допълнително ребро и непълна осификация на ребрата на плода при плъхове при системно ниво на приложение, не по-малко от 513 пъти прилаганата при хора доза според AUC на препоръчителната за хора дневна доза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хипромелоза (E464)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E552)
Натрий стеарил фумарат
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/Aclar блистери: 2 години.
Алуминий/алуминиеви блистери: 18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Непрозрачен PVC/Aclar блистер с меко покритие от алуминиево фолио, съдържащ 14 таблетки с изменено освобождаване. Опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 таблетки с изменено освобождаване, групови опаковки съдържащи 196 (2 опаковки по 98) таблетки с

изменено освобождаване и 49 x 1 таблетки с изменено освобождаване в перфориран еднодозов блистер.

Алуминий/алуминий блистер с меко покритие от алуминиево фолио, съдържащ 7 таблетки с изменено освобождаване. Опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 168 таблетки с изменено освобождаване и 32 x 1 таблетки с изменено освобождаване в перфориран еднодозов блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/459/001
EU/1/08/459/002
EU/1/08/459/003
EU/1/08/459/004
EU/1/08/459/005
EU/1/08/459/006
EU/1/08/459/007
EU/1/08/459/008
EU/1/08/459/009
EU/1/08/459/010
EU/1/08/459/011
EU/1/08/459/012
EU/1/08/459/013
EU/1/08/459/014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 3 юли 2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Обединено кралство

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба, е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (за Алюминий/алуминиев блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tredaptive 1 000 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
Никотинова киселина/лароипрант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 1 000 mg никотинова киселина и 20 mg лароипрант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки с изменено освобождаване
28 таблетки с изменено освобождаване
56 таблетки с изменено освобождаване
168 таблетки с изменено освобождаване
32 x 1 таблетки с изменено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/459/009 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/010 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/011 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/013 168 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/014 32 x 1 таблетки с изменено освобождаване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tredaptive

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (за PVC/Aclar блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tredaptive 1 000 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
Никотинова киселина/ларопирант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 1 000 mg никотинова киселина и 20 mg ларопирант

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки с изменено освобождаване
28 таблетки с изменено освобождаване
56 таблетки с изменено освобождаване
84 таблетки с изменено освобождаване
98 таблетки с изменено освобождаване
168 таблетки с изменено освобождаване
196 таблетки с изменено освобождаване
Групова опаковка, която съдържа 196 (2 опаковки по 98) таблетки с изменено освобождаване
49 x 1 таблетки с изменено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/459/001 14 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/002 28 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/003 56 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/004 84 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/005 98 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/006 168 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/007 196 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/008 49 x 1 таблетки с изменено освобождаване
EU/1/08/459/012 196 (2 опаковки по 98) таблетки с изменено освобождаване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Tredaptive

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ГРУПОВА ОПАКОВКА ОТ 196 (2 ОПАКОВКИ ПО 98 ТАБЛЕТКИ С ИЗМЕНЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ) – БЕЗ BLUE BOX (за PVC/Aclar блистер)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tredaptive 1 000 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
Никотинова киселина/лароипрант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 1 000 mg никотинова киселина и 20 mg лароипрант

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 таблетки с изменено освобождаване. Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/459/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tredaptive 1 000 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване
Никотинова киселина/лароипрант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tredaptive 1 000 mg/20 mg таблетки с изменено освобождаване никотинова киселина/лароипрант (*nicotinic acid/laropiprant*)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tredaptive и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tredaptive
3. Как да приемате Tredaptive
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tredaptive
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tredaptive и за какво се използва

Името на Вашия лекарствен продукт е Tredaptive. Той съдържа две различни активни вещества:

- никотинова киселина, променящо липидите лекарство; и
- лароипрант, който намалява симптомите на зачервяване на кожата - често срещана нежелана реакция към никотиновата киселина.

Как действа Tredaptive

Tredaptive се използва в допълнение към диета:

- за да понижи нивата на Вашия "лош" холестерол. Това той прави като понижава нивата на общия холестерол, LDL холестерола, мастните съединения, наричани триглицериди, и апо В (част от LDL) в кръвта.
- за да повиши нивата на "добрия" холестерол (HDL холестерол) и апо А-I (част от HDL).

Какво трябва да знам за холестерола и триглицеридите?

Холестерол е една от няколкото масти, намираща се в кръвта. Общият холестерол включва "лош" (LDL) и "добър" (HDL) холестерол.

LDL холестерол често се нарича "лош" холестерол, тъй като може да се отлага в стените на артериите и да формира плаки. С времето тези плаки могат да доведат до запушване на артериите. Това запушване може да забави или блокира кръвотока към жизненоважни органи като сърце и мозък. Когато кръвотокът е блокиран, в резултат се развива сърдечен пристъп или мозъчен удар.

HDL холестеролът често се нарича "добър" холестерол, тъй като пречи на "лошия" холестерол да се натрупва в артериите и защото предпазва от сърдечно заболяване.

Триглицеридите са други масти в кръвта. Те могат да повишат риска от проблеми със сърцето.

При повечето хора в началото няма прояви на повишен холестерол. Лекарят може да определи нивото на Вашия холестерол с обикновен кръвен тест. Редовно посещавайте своя лекар, за да проследявате нивото на своя холестерол и обсъждате целите си с Вашия лекар.

Tredaptive се използва в допълнение към диета и упражнения при пациенти с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия:

- когато не можете да контролирате нивата на своя холестерол само със статин (клас понижаващи холестерола лекарства, които действат в черния дроб);
- когато не можете да понасяте статини или когато статините не са препоръчителни за Вас.

Пациенти с комбинирана смесена дислипидемия имат високи нива на "лош" LDL холестерол и триглицериди (тип масти) и ниски нива на "добър" HDL холестерол. Първична хиперхолестеролемия е когато нивата на холестерола в кръвта са високи. Първична означава, че хиперхолестеролемията няма някаква установена причина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tredaptive

Не приемайте Tredaptive, ако

- сте алергични към никотинова киселина, към ларопирант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- в момента имате чернодробни проблеми.
- имате язва на стомаха.
- имате артериално кървене.

Не приемайте Tredaptive, ако някое от горните условия важи за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Tredaptive.

Предупреждения и предпазни мерки

Уведомете Вашия лекар за всички Ваши заболявания. Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди и докато употребявате Вашето лекарство, ако:

- имате някакви алергии.
- някога сте имали чернодробно заболяване, жълтеница (чернодробно нарушение, предизвикващо пожълтяване на кожата и бялото на очите) или хепатобилиарно (черен дроб и жлъчни пътища) заболяване.
- имате проблеми с бъбреците.
- имате проблеми с щитовидната жлеза
- употребявате големи количества алкохол.
- Вие и Вашите близки имате наследствено мускулно нарушение или някога сте имали мускулни проблеми по време на лечение с холестерол-понижаващи лекарства, наречани "статиин" или фибрати.
- имате необяснима мускулна болка, мускулна чувствителност или мускулна слабост. Ако имате такива симптоми, незабавно уведомете своя лекар.
- имате повишена кръвна захар или диабет.
- имате проблеми със сърцето.
- предстои Ви операция.
- имате подагра.
- имате ниски нива на фосфор.
- Вие сте над 70 години.
- приемате симвастатин (статин) или лекарство, съдържащо симвастатин и сте от китайски произход.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася до Вас, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Tredaptive.

Кръвни изследвания и наблюдение

- Редовно посещавайте Вашия лекар за контрол на нивата на LDL (лошия) и HDL (добрия) холестерол и триглицеридите Ви.
- Вашият лекар трябва да направи изследване на кръвта преди да започнете да приемате Tredaptive, за да установи как действа Вашия черен дроб.
- Освен това Вашият лекар може да поиска периодично да правите кръвни изследвания след като започнете да приемате Tredaptive, за да провери как действа Вашия черен дроб, както и за други нежелани реакции.

Деца и юноши

Tredaptive не е проучен при деца и юноши на възраст под 18 години. Ето защо, Tredaptive не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Tredaptive

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства. Това се отнася до лекарства без рецепта, витамини и билкови добавки.

В частност, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства, използвани за понижаване на кръвното налягане.
- лекарства, използвани за понижаване нивата на холестерола, наречени "секвестранти на жлъчни киселини" - например холестирамин.
- зидовудин - лекарство, използвано за лечение на СПИН.
- мидазолам - лекарство за приспиване преди някои хирургични процедури.
- витамини или добавки, които съдържат никотинова киселина.
- клопидогрел и ацетилсалицилова киселина (АСК), лекарства, предотвратяващи образуването на вредни кръвни съсиреци.
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола, наречени "статици".

Също така, уведомете Вашия лекар ако приемате симвастатин (статин) или лекарства, съдържащи симвастатин и ако сте от Китай.

Ако не сте сигурни дали някое от представените по-горе се отнася до Вас, консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Tredaptive.

Tredaptive с храна, напитки и алкохол

- За да намалите вероятността за поява на зачервяване на лицето, избягвайте да пиете алкохол или горещи напитки или да ядете пикантни храни около времето, в което вземате Вашата доза Tredaptive.
- Важно е да съблюдавате съвета, даден в точка 3 **Как да приемате Tredaptive**.

Бременност и кърмене

Tredaptive не се препоръчва при бременност, освен ако не е крайно наложително.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете Tredaptive, ако:

- сте бременна или планирате да забременеете. Не е известно дали Tredaptive ще увреди нероденото Ви дете.
- кърмите или планирате да кърмите. Не е известно дали Tredaptive преминава в кърмата Ви. Никотиновата киселина обаче, която е съставна част на Tredaptive, преминава в кърмата.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще реши дали Tredaptive е подходящ за Вас.

Шофиране и работа с машини

Някои хора получават световъртеж, след като приемат Tredaptive. Ако получавате световъртеж, трябва да избягвате шофиране и работа с машини след като приемете Tredaptive.

Tredaptive съдържа лактоза

Tredaptive съдържа захар, наречена лактоза. Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате този медикамент.

3. Как да приемате Tredaptive

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

- Трябва да започнете с прием на една таблетка дневно.
- След 4 седмици, Вашият лекар може да повиши дозата на 2 таблетки дневно.
- Ако преминавате от лекарство, съдържащо 2 000 mg или повече никотинова киселина с удължено освобождаване, Вашият лекар може да Ви предпише да започнете с две таблетки Tredaptive дневно. Ако преминавате от лекарство с по-малко от 2 000 mg никотинова киселина с удължено освобождаване, трябва да започнете с прием на една таблетка Tredaptive дневно. След 4 седмици, Вашият лекар може да повиши Вашата доза Tredaptive на две таблетки дневно.

Как да приемате

- Приемайте Tredaptive един път на ден, вечер или преди лягане.
- Приемайте Tredaptive с храна.
- Приемайте таблетката цяла. За да може Вашето лекарство да действа според предназначението си, не делете, не чупете, не мачкайте и не дъвчете таблетката, преди да я погълнете.
- Избягвайте да пиете алкохол или топли напитки или да ядете пикантни храни около часа на приемане на дозата Tredaptive. Това ще намали риска от зачервяване (зачервяване на лицето, усещане на топлина, сърбеж или мравучкане, особено по главата, шията, гърдите и горната част на гърба).
- Приемът на аспирин, преди да вземете Tredaptive, не намалява зачервяването на лицето повече, отколкото ако вземете самостоятелно. Ето защо, не е необходимо да вземате аспирин, за да намалите симптомите на зачервяване на лицето. Ако вземете аспирин по някаква друга причина, продължете да следвате инструкциите на Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tredaptive

- В случай на прием на повече от необходимата доза са докладвани следните нежелани реакции: зачервяване на лицето, главоболие, пруритус (сърбеж), гадене, световъртеж, повръщане, диария, коремна болка/дискомфорт и болка в гърба.
- Ако сте приели повече от необходимата доза, незабавно уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Tredaptive

- Ако пропуснете една доза, не вземайте допълнителна. Продължете с обичайната доза следващата вечер или преди лягане. Ако обаче не приемете Tredaptive в продължение на 7 и повече последователни дни, консултирайте се с Вашия лекар преди да възобновите приемането на Tredaptive.

Ако сте спрели приема на Tredaptive

Не спирайте приема на Tredaptive, без да се консултирате с Вашия лекар. Може Вашият проблем с холестерола да се появи отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции на Tredaptive са:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- зачервяване на лицето (което обикновено включва зачервяване на кожата, усещане за топлина, сърбеж или мравучкане, особено по главата, шията, гърдите и горната част на гърба). Ако се появи подобно зачервяване, симптомите като цяло са най-силно проявени в началото и обикновено с времето отзвучават.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- главоболие
- мравучкане и изтръпване на ръцете и краката
- коремна болка
- диария
- стомашно разстройство или киселини
- гадене
- повръщане
- пруритус (сърбеж)
- обрив
- копривна треска

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- подагра
- безсъние
- замайване
- палпитации (усещане за сърцебиене)
- ниско кръвно налягане
- задух
- суха кожа
- обрив с плоски, червени петна
- мускулна болка или болезненост
- втрисане
- болка
- подуване на пръстите на ръцете, пръстите на краката или глезените

В допълнение се съобщава за един или повече от следните симптоми като част от алергичната реакция към Tredaptive.

- оток на лицето, устните, езика, и/или гърлото, които могат да причинят затруднено дишане или преглъщане (ангиоедем, който може да налага незабавно лечение)
- примаяване
- задух
- загуба на контрол върху уринирането и ходенето по голяма нужда
- студена пот
- треперене
- втрисане

- повишено кръвно налягане
- подуване на устните
- усещане за парене
- обрив по цялото тяло
- ставна болка
- подуване на краката
- ускорена сърдечна дейност

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- течащ нос
- понижен глюкозен толеранс
- тревожност
- мигрена
- примаяване
- ускорен или неравномерен пулс
- замайване при изправяне
- оригване
- язва на стомаха
- нарушение на кожата с тъмни кадифени плаки, наречено акантозис нигриканс
- тъмни петна по кожата
- изпотяване
- мускулна слабост
- слабост
- генерализиран оток

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Допълнително се съобщава за следните нежелани реакции по време на постмаркетинговия опит с Tredaptive и/или други продукти, съдържащи никотинова киселина (самостоятелно и/или с някои други понижаващи холестерола лекарства):

- внезапна сериозна алергична реакция (анафилактичен шок). Симптомите включват примаяване, задух, хриптене или затруднено дишане, подуване на лицето, устните, езика, сърбеж или обриви по кожата. **Това състояние изисква незабавно медицинско лечение.**
- нарушения на очите, наречени токсична амблиопия и кистозен оток на макулата, които могат да доведат до замъглено, понижено зрение или загуба на зрението
- пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница)
- обрив с мехури

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Tredaptive

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:" и след "EXP" върху блистера.

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tredaptive

- Активните вещества са: никотинова киселина и лароипрант. Всяка таблетка съдържа 1 000 mg никотинова киселина и 20 mg лароипрант.
- Другите съставки са: хипромелоза (E464), колоиден безводен силициев диоксид, (E551), натрий стеарил фумарат (E463), хидроксипропилцелулоза, микрокристална целулоза (E460), кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат и магнезиев стеарат.

Лекарството представлява таблетка с изменено освобождаване. Това означава, че едно или повече от активните вещества се освобождават бавно за определен период от време.

Как изглежда Tredaptive и какво съдържа опаковката

Всяка таблетка с изменено освобождаване и с формата на капсула, бяла до почти бяла таблетка, с вдлъбнато релефно означение "552" от едната страна.

Непрозрачен PVC/Aclar блистер с избутващо се алуминиево покритие в опаковки по 14, 28, 56, 84, 98, 168 или 196 таблетки с изменено освобождаване, групови опаковки съдържащи 196 (2 опаковки по 98) таблетки с изменено освобождаване и 49 x 1 таблетки с изменено освобождаване в перфориран блистер с по една таблетка.

Алуминий/алуминиев блистер с избутващо се алуминиево покритие в опаковки по 14, 28, 56, 168 таблетки с изменено освобождаване и 32x1 таблетки с изменено освобождаване в перфориран блистер с по една таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Обединено кралство

Производител

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Обединено кралство

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673; (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

BIANEE A.E
Τηλ: +3 0210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката {мм /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба