

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 1 000 mg acidum nicotinicum a 20 mg laropirantum.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 128,4 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně s vyraženým „552”

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tredaptive je určen k léčbě dyslipidémie, zejména u dospělých pacientů s kombinovanou smíšenou dyslipidémií (vyznačující se zvýšenými hladinami LDL cholesterolu a triglyceridů a nízkými hladinami HDL cholesterolu) a u dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií (heterozygotní familiární a nefamiliární).

Přípravek Tredaptive je nutno u pacientů používat v kombinaci s inhibitory reduktázy HMG-CoA (statiny), kdy monoterapie inhibitory HMG-CoA reduktázy nemá odpovídající účinek snižující hladinu cholesterolu. Lze jej použít v monoterapii pouze u pacientů, pro které jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy nevhodné nebo kteří je nesnášejí. Během léčby přípravkem Tredaptive je nutno pokračovat v dietních opatřeních a nefarmakologických postupech (např. cvičení, snižování hmotnosti).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Zahajovací dávka je jedna (1 000 mg kyseliny nikotinové/20 mg laropirantu) tableta s řízeným uvolňováním denně. Doporučuje se, aby po čtyřech týdnech pacienti přešli na udržovací dávku 2 000 mg/40 mg užívanou jako dvě tablety s řízeným uvolňováním (jedna 1 000 mg/20 mg) jednou denně. Denní dávky vyšší než 2 000 mg/40 mg nebyly hodnoceny a tudíž se nedoporučují.

Pokud se přípravek Tredaptive vynechá po dobu méně než 7 po sobě jdoucích dnů, mohou pacienti pokračovat v léčbě takovou dávkou, jaká byla poslední užitá dávka. Pokud se přípravek Tredaptive vynechá po dobu 7 a více po sobě jdoucích dnů, musí být, dříve než se přistoupí k udržovací dávce 2 000 mg/40 mg, léčba obnovena dávkou 1 000 mg/20 mg po dobu 1 týdne.

Pacienti, kteří přecházejí z léčby kyselinou nikotinovou s prodlouženým uvolňováním o obsahu 2 000 mg nebo více, mohou léčbu přípravkem Tredaptive zahájit v dávce 2 000 mg/40 mg. Pacienti, kteří přecházejí z léčby přípravkem s prodlouženým uvolňováním kyseliny nikotinové o obsahu méně než 2 000 mg, mohou léčbu přípravkem Tredaptive zahájit zahajovací dávkou 1 000 mg/20 mg a po 4 týdnech přejít na udržovací dávku 2 000 mg/40 mg. Pacienti, kteří přecházejí z léčby přípravkem s okamžitým uvolňováním kyseliny nikotinové na léčbu přípravkem Tredaptive, musí léčbu zahájit dávkou 1 000 mg/20 mg a na udržovací dávku 2 000 mg/40 mg mohou přejít po 4 týdnech.

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tredaptive u dětských pacientů ve věku do 18 let nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Použití přípravku Tredaptive u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebylo studováno. Jako jiné léčivé přípravky s obsahem kyseliny nikotinové je přípravek Tredaptive kontraindikován u pacientů s významnou nebo neobjasněnou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce ledvin se musí používat opatrně, protože kyselina nikotinová a její metabolity jsou vylučovány především ledvinami (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Kombinovaná léčba

Kyselina acetylsalicylová neposkytuje žádné dodatečné snížení zrudnutí, které by přesahovalo snížení dosažené pomocí přípravku Tredaptive. Léčba kyselinou acetylsalicylovou ke zmírnění symptomů zrudnutí není tudíž nezbytná (viz bod 5.1).

Jelikož současné podávání sekvestrantů žlučových kyselin může snižovat biologickou dostupnost kyselých léčiv, jako je kyselina nikotinová, doporučuje se podávat přípravek Tredaptive více než 1 hodinu před nebo více než 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin (viz bod 4.5).

Způsob podání

Tablety je nutno užívat vcelku, spolu s jídlem, večer nebo před ulehnutím. Před polknutím se nesmí tableta dělit, rozlamovat, drtit ani žvýkat, aby nedošlo k narušení vlastností zajišťujících řízené uvolňování. V době užití přípravku je nutno se vyhýbat pití alkoholu a horkých nápojů nebo požívání kořeněných jídel, čímž se snižuje možnost vzniku návalů zrudnutí a pocitu horka (flushing).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Významná nebo neobjasněná porucha funkce jater.
- Aktivní peptická vředová choroba.
- Arteriální krvácení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se přípravek Tredaptive podává spolu se statiny, obraťte se prosím na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Vliv na játra

Přechod z přípravků s kyselinou nikotinovou s okamžitým uvolňováním (krystalická forma) na přípravek Tredaptive nebyl studován. U pacientů, kteří přešli z kyseliny nikotinové s okamžitým uvolňováním na dlouhodobě působící kyselinu nikotinovou ve stejných dávkách, se však vyskytly případy závažné jaterní toxicity, včetně fulminantní nekrózy jater. Pacienti, kteří přecházejí z přípravků s kyselinou nikotinovou s okamžitým uvolňováním na přípravek Tredaptive musí proto léčbu zahajovat dávkou 1 000 mg/20 mg.

Přípravek Tredaptive je u pacientů, kteří požívají větší množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze chorobu jater, nutno používat opatrně.

Stejně jako jiné terapie snižující lipidy byly léčivé přípravky obsahující kyselinu nikotinovou spojeny s abnormálními testy jaterních funkcí (viz bod 4.8). Zvýšení transamináz byla po ukončení léčby reverzibilní.

Testy jaterních funkcí se doporučují před zahájením léčby, každých 6 až 12 týdnů během prvního roku a poté pravidelně (např. dvakrát ročně). Pacienty, u kterých se zvýšení hladin transamináz objeví, je nutno sledovat do vymizení abnormalit. Pokud zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) dosahující ≥ 3 násobku horní hranice normálu (ULN) přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení přípravku Tredaptive.

Vliv na kosterní svalstvo

S kombinovanou léčbou kyselinou nikotinovou v dávkách ovlivňujících lipidy ($\geq 1\,000$ mg/den) a inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) byly spojeny vzácné případy myopatie/rhabdomyolýzy (viz bod 4.8).

Lékaři zvažující kombinovanou léčbu statiny a přípravkem Tredaptive musí pečlivě zvážit potenciální přínosy a rizika, a musí pacienty bedlivě sledovat s ohledem na projevy a symptomy svalové bolesti, napětí nebo slabosti svalů, zejména během prvních měsíců léčby a při zvyšování dávky kteréhokoli z přípravků. V takové situaci je nutno pravidelně sledovat sérovou kreatinkinázu (CK), nicméně takovéto monitorování s jistotou nezabrání vzniku závažné myopatie.

U pacientů s faktory predisponujícím k rhabdomyolýze je nutno postupovat opatrně.

- věk > 70 let
- porucha funkce ledvin
- léčbou neupravená hypotyreóza
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze
- svalová toxicita statinů nebo fibrátů v anamnéze
- nadměrné užívání alkoholu.

Pokud se u pacienta léčeného přípravkem Tredaptive a statinem objeví bolesti svalů, svalová slabost nebo křeče, je nutno u něj změřit hladiny CK. Pokud se zjistí, že jsou bez vyčerpávající zátěže výrazně zvýšeny ($> 5 \times$ ULN), je nutno léčbu ukončit.

Rasa

V předběžné analýze probíhající studie klinických výsledků identifikovala nezávislá komise monitorující bezpečnost vyšší než očekávanou incidenci myopatie u pacientů čínského původu užívajících přípravek Tredaptive a simvastatin 40 mg. Proto je při léčení pacientů čínského původu přípravkem Tredaptive v kombinaci se simvastatinem nebo ezetimibem/simvastatinem (zejména při dávkách simvastatinu 40 mg nebo vyšších) třeba opatrnosti. Jelikož riziko myopatie je u statinů závislé na dávce, nedoporučuje se u pacientů čínského původu užívání přípravku Tredaptive se simvastatinem v dávce 80 mg nebo s ezetimibem/simvastatinem v dávkách 10/80 mg. Zda je riziko myopatie zvýšeno i u jiných pacientů asijského původu léčených přípravkem Tredaptive v kombinaci se simvastatinem nebo ezetimibem/simvastatinem není známo.

Porucha funkce ledvin

Jelikož kyselina nikotinová a její metabolity jsou vylučovány ledvinami, přípravek Tredaptive je nutno u pacientů s poruchou funkce ledvin používat opatrně.

Vliv na glukózu

Léčivé přípravky obsahující kyselinu nikotinovou jsou spojovány se zvýšenými krevními hladinami glukózy na lačno (viz bod 4.8). Diabetické nebo potenciálně diabetické pacienty je nutno pečlivě sledovat. Může být nezbytné upravit dietu a/nebo hypoglykemickou léčbu.

Akutní koronární syndrom

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou je při používání přípravku Tredaptive potřeba postupovat opatrně u pacientů s nestabilní anginou nebo v akutní fázi infarktu myokardu, zejména pokud jsou takoví pacienti dále léčeni vazoaktivními léčivy, jako jsou nitráty, blokátory kalciových kanálů, nebo adrenergními blokátory.

Hematologické účinky

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou byl přípravek Tredaptive (2 000 mg/40 mg) spojen s malými sníženími počtu krevních destiček (viz bod 4.8). Pacienty podstupující chirurgický zákrok je tudíž nutno pečlivě vyhodnocovat.

Vliv na kyselinu močovou

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou byl přípravek Tredaptive (2 000 mg/40 mg) spojen s malými zvýšeními hladin kyseliny močové (viz bod 4.8). Přípravek Tredaptive je tedy nutno u pacientů se dnou nebo s predispozicí k ní používat opatrně.

Hypofosfatémie

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou byl přípravek Tredaptive spojen s malým poklesem hladin fosforu. Pacienty s rizikem hypofosfatémie je tudíž nutno pečlivě sledovat.

Další informace

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou je nutno pacienty se žloutenkou, poruchami jater a žlučových cest nebo peptickým vředem v anamnéze pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.3).

Pomocná látka

Přípravek Tredaptive obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmějí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pití alkoholických nebo horkých nápojů či požívání kořeněných jídel může zesílit zrudnutí, proto je nutno se těmito nápoji v době kolem užití přípravku Tredaptive vyhnout.

Kyselina nikotinová

Vliv kyseliny nikotinové na jiné léčivé přípravky

Antihypertenzní léčba: Kyselina nikotinová může potencovat účinky gangliových blokátorů a vazoaktivních léčiv, jako jsou nitráty, blokátory kalciových kanálů nebo adrenergní blokátory, což může vést k posturální hypotenzi.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: Při kombinaci simvastatinu s kyselinou nikotinovou byl pozorován mírný vzestup AUC a C_{max} simvastatinové kyseliny (aktivní forma simvastatinu), což může být klinicky bezvýznamné. Farmakokinetické interakce přípravku Tredaptive se statiny byly studovány pouze se simvastatinem (viz bod 4.4).

Vliv jiných léčivých přípravků na kyselinu nikotinovou

Sekvestranty žlučových kyselin: Jelikož současné podávání sekvestrantů žlučových kyselin může snižovat biologickou dostupnost kyselých léčiv, jako je kyselina nikotinová, doporučuje se podávat přípravek Tredaptive více než 1 hodinu před nebo více než 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

Doplňky obsahující kyselinu nikotinovou: Vitaminové přípravky nebo jiné doplňky stravy obsahující kyselinu nikotinovou (nebo nikotinamid) (≥ 50 mg/den) nebyly s přípravkem Tredaptive studovány. Lékaři musí při předepisování přípravku Tredaptive zvážit příjem kyseliny nikotinové z vitamínových přípravků a doplňků stravy.

Interakce lék / výsledky laboratorních testů: V testech na obsah glukózy v moči může kyselina nikotinová rovněž dát falešně pozitivní reakce s roztokem síranu měďnatého (Benedictovo činidlo).

Laropirant

Vliv laropirantu na jiné léčivé přípravky

Midazolam: Opakované podávání laropirantu v dávce 40 mg nemělo vliv na farmakokinetiku midazolamu, což je citlivý substrát CYP3A4. Laropirant tudíž není ani induktorem, ani inhibitorem CYP3A4. Plazmatické koncentrace metabolitu midazolamu, 1'-hydroxymidazolamu, však byly opakovaným podáváním laropirantu přibližně dvojnásobně zvýšeny. Jelikož 1'-hydroxymidazolam je účinným metabolitem, může být sedativní účinek midazolamu zesílen, a je tedy nutno při současném podávání laropirantu s midazolamem postupovat opatrně.

Jiná léčiva: Současné podávání laropirantu v dávce 40 mg s midazolamem zvyšuje $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} 1'-hydroxymidazolamu, což je aktivní metabolit midazolamu o 98 %, respektive 59 %.

1'-Hydroxymidazolam je metabolizován převážně uridinyl-5'-fosfátglukuronosyltransferázami (UGT) 2B4 a 2B7. Klinické studie a studie *in vitro* podporují závěr, že laropirant je mírným až středně silným inhibitorem UGT2B4/UGT2B7. Pouze o velmi malém počtu léčiv je známo, že jsou metabolizována převážně UGT2B4 nebo UGT2B7. Při současném podávání přípravku Tredaptive s léčivy metabolizovanými převážně UGT2B4 nebo UGT2B7, např. zidovudinem, je třeba postupovat opatrně.

Ve studiích interakcí neměl laropirant klinicky významné účinky na farmakokinetiku následujících léčivých přípravků: simvastatin, warfarin, perorální kontraceptiva, rosiglitazon a digoxin. Na základě těchto údajů se neočekává, že by laropirant způsoboval interakce se substráty izoenzymů CYP 3A4, 2C9, 2C8 a lidského P-glykoproteinu (P-gp). V *in vitro* studiích laropirant neinhiboval reakce zprostředkované CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1.

Klopidogrel: V klinickém hodnocení nebyl pozorován žádný významný vliv laropirantu na inhibiční účinek klopidogrelu na agregaci destiček indukovanou ADP, nicméně bylo pozorováno mírné zesílení inhibičního účinku klopidogrelu na agregaci destiček indukovanou kolagenem. Tento vliv není pravděpodobně klinicky významný, protože nedošlo ke zvýšení času krvácení, pokud byl laropirant současně podáván s klopidogrelem po celou dobu užívání.

Kyselina acetylsalicylová: V klinickém hodnocení nemělo současné podávání laropirantu s kyselinou acetylsalicylovou v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou samotnou žádný vliv na kolagenem indukovanou agregaci destiček ani na čas krvácení (viz bod 5.1).

Kyselina acetylsalicylová a klopidogrel: V klinické studii u dyslipidemických pacientů, kterým se podávala jak kyselina acetylsalicylová (81 mg), tak klopidogrel (75 mg), indukoval laropirant přechodnou (4 hodiny po dávce) inhibici funkce destiček *in vivo* (hodnoceno pomocí studií doby krvácivosti a agregace destiček), nicméně jeho účinek byl v rámci celého dávkovacího intervalu malý. Pacienti, kterým je současně podáván přípravek Tredaptive s kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelem, musí být pečlivě sledováni v souladu s doporučeními uvedenými v souhrnech údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky a musí být poučeni, že zastavit krvácení může trvat déle, než je obvyklé a že musí každé neobvyklé krvácení (místo nebo trvání) hlásit svému lékaři.

Vliv jiných léčiv na laropiprant

Inhibitor CYP3A4: Klarithromycin (což je účinný inhibitor CYP3A4 a P-gp) neměl na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv. Laropiprant není substrátem lidského P-gp, takže ani u jiných inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-gp se rovněž neočekává, že by měly na farmakokinetiku laropiprantu klinicky významný vliv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tredaptive

O kombinovaném použití kyseliny nikotinové a laropiprantu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Tato kombinace nebyla ve studiích reprodukční toxicity testována. Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Tredaptive tudíž nemá být během těhotenství užíván, pokud to není zcela nezbytné.

Kyselina nikotinová

O použití vysokých dávek kyseliny nikotinové u těhotných žen nejsou k dispozici žádné odpovídající údaje. Studie na zvířatech prokázaly fetální vývojovou toxicitu kyseliny nikotinové ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Laropiprant

O použití laropiprantu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly fetální vývojovou toxicitu laropiprantu ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Kojení

Tredaptive

S přípravkem Tredaptive nebyly provedeny žádné studie u kojících zvířat. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo je přerušit či zda pokračovat nebo nepokračovat v léčbě musí být učiněno s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos přípravku Tredaptive pro ženu.

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová se vylučuje do lidského mléka.

Laropiprant

Není známo, zda se laropiprant vylučuje do lidského mléka. Studie na zvířatech vylučování laropiprantu do mateřského mléka prokázaly.

Fertilita

Studie na zvířatech zaměřené na poškození fertility jsou nedostačující (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů je nutno vzít v úvahu, že byla hlášena závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních dostávalo 5 700 pacientů přípravek Tredaptive samotný nebo v kombinaci s inhibitorem HMG-CoA reduktázy.

Souhrn bezpečnostního profilu

Zrudnutí je nejčastější nežádoucí reakcí na přípravek Tredaptive. Zrudnutí je nejvýraznější na hlavě, krku a horní části trupu. Ve čtyřech klinických hodnoceních kontrolovaných buď aktivním komparátorem nebo placebem (n = 4 747, n = 2 548 užívajících přípravek Tredaptive) bylo zrudnutí hlášeno u 12,3 % pacientů užívajících přípravek Tredaptive. V těchto studiích bylo procento pacientů užívajících přípravek Tredaptive, kyselinu nikotinovou (souhrnně pro formulace s prodlouženým uvolňováním) nebo souhrnně placebo/simvastatin, kteří ukončili léčbu v důsledku jakýchkoli symptomů souvisejících se zrudnutím (zčervenání, teplo, svědění a brnění) 7,2 %, 16,6 % a 0,4 %, v uvedeném pořadí.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku Tredaptive na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (při užívání se statinem nebo bez statinu).

Četnosti nežádoucích účinků jsou seříděny podle následujícího schématu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	<i>Vzácné:</i> rhinitida
Poruchy imunitního systému	<i>Méně časté:</i> hypersenzitivní reakce (viz dále) <i>Vzácné:</i> angioedém; přecitlivělost typu I <i>Není známo:</i> anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Méně časté:</i> dna <i>Vzácné:</i> zhoršená glukózová tolerance
Psychiatrické poruchy	<i>Méně časté:</i> nespavost <i>Vzácné:</i> úzkost
Poruchy nervového systému	<i>Časté:</i> bolesti hlavy; parestázie <i>Méně časté:</i> točení hlavy <i>Vzácné:</i> migréna; synkopa
Srdeční poruchy	<i>Méně časté:</i> palpitace <i>Vzácné:</i> fibrilace síní a jiné srdeční arytmie; tachykardie
Cévní poruchy	<i>Velmi časté:</i> zrudnutí <i>Méně časté:</i> hypotenze <i>Vzácné:</i> ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Méně časté:</i> dušnost
Gastrointestinální poruchy	<i>Časté:</i> bolesti břicha; průjem; dyspepsie; nauzea; zvracení <i>Vzácné:</i> otok úst; říhání; peptický vřed
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Není známo:</i> žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Časté:</i> erytém; svědění; vyrážka; kopřivka <i>Méně časté:</i> suchá kůže; makulární vyrážka <i>Vzácné:</i> acanthosis nigricans; hyperpigmentace; pocení (noční nebo studený pot) <i>Není známo:</i> vesikulární nebo vesikulobulózní vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Méně časté:</i> mylagie <i>Vzácné:</i> svalová slabost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Časté:</i> pocit horka <i>Méně časté:</i> zimnice; bolesti; periferní edém <i>Vzácné:</i> asténie; otok obličeje; generalizovaný edém
Vyšetření	<i>Časté:</i> zvýšení ALT a/nebo AST (opakovaně, $\geq 3 \times \text{ULN}$), glukózy nalačno (viz dále)

	<i>Méně časté:</i> zvýšení kreatinkinázy ($\geq 10 \times \text{ULN}$), LDH, kyseliny močové (viz dále) <i>Vzácné:</i> zvýšení celkového bilirubinu, amylázy; snížení fosforu a počtu krevních destiček (viz dále)
--	---

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny zjevné hypersenzitivní reakce (< 1 %). Ty se vyznačují mnohočetnými symptomy, které mohou zahrnovat: angioedém, pruritus, erytém, parestezii, ztrátu vědomí, zvracení, kopřivku, zrudnutí, dušnost, nauzeu, inkontinenci moči a stolice, studený pot, třesavku, zimnici, zvýšení krevního tlaku, otok rtů, pocit pálení, polékové kožní erupce, artralgie, otok nohou a tachykardii.

Vyšetření

Výrazná a přetrvávající zvýšení sérových transamináz byla hlášena zřídka (viz bod 4.4). V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, nepřetržitě) 1,0 % u pacientů léčených přípravkem Tredaptive v kombinaci se statinem nebo v monoterapii. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická a po vysazení léčby nebo při jejím pokračování došlo k návratu na výchozí hodnoty.

Klinicky významná zvýšení kreatinkinázy (≥ 10 násobek horní hranice normálu) byla pozorována u 0,3 % pacientů léčených přípravkem Tredaptive v kombinaci se statinem nebo v monoterapii (viz bod 4.4).

Dalšími hlášenými abnormálními laboratorními hodnotami byly zvýšení LDH, glukózy na lačno, kyseliny močové, celkového bilirubinu a amylázy a snížení hladin fosforu a počtu krevních destiček (viz bod 4.4).

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou, byla v kontrolovaných klinických studiích provedených s přípravkem Tredaptive (2 000 mg/40 mg) hlášena zvýšení glukózy na lačno (medián zvýšení přibližně 4 mg/dl) a kyseliny močové (průměrná hodnota změny výchozích hodnot +14,7 %) a snížení počtu krevních destiček (průměrná hodnota změny výchozích hodnot -14,0 %) (viz bod 4.4). U diabetických pacientů byl zjištěn medián zvýšení HbA1c 0,2 % (tam, kde byla umožněna změna hypoglykemické léčby).

Další nežádoucí účinky hlášené u jiných léčivých přípravků s obsahem kyseliny nikotinové

Další nežádoucí účinky, které byly po uvedení přípravku na trh nebo v klinických hodnoceních hlášeny u jiných léčivých přípravků s kyselinou nikotinovou (se statinem nebo bez něj) zahrnují následující:

Poruchy oka: cystoidní makulární edém, toxická amblyopie.

4.9 Předávkování

Tredaptive

V případě předávkování je rozumné použít obvyklá symptomatická a podpůrná opatření. Případy předávkování byly hlášeny; maximální užitá dávka přípravku Tredaptive byla 5 000 mg/100 mg. Všichni pacienti se uzdravili bez následků. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, kteří tuto vyšší dávku dostali, souvisely s vysokou dávkou kyseliny nikotinové a zahrnovaly: zrudnutí, bolest hlavy, pruritus, nauzeu, závrať, zvracení, průjem, bolest/dyskomfort v podbřišku a v břiše a bolest v zádech. Laboratorní abnormality zahrnovaly zvýšení amylázy a lipázy, snížení hematokritu a okultní krvácení do stolice.

Kyselina nikotinová

Při předávkování kyselinou nikotinovou je nutno zavést podpůrná opatření.

Laropiprant

Při kontrolovaných klinických hodnoceních provedených na zdravých dobrovolnících byly jednotlivé dávky až 900 mg laropiprantu a opakované dávky až 450 mg jednou denně po dobu 10 dní obecně dobře snášeny. S dávkami laropiprantu nad 900 mg nejsou u lidí žádné zkušenosti. U jedinců užívajících opakované dávky 300 mg nebo vyšší bylo pozorováno prodloužení kolagenem indukované agregace destiček (viz bod 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva modifikující lipidy, kyselina nikotinová a deriváty, ATC kód: C10AD52.

Přípravek Tredaptive obsahuje kyselinu nikotinovou, která je v terapeutických dávkách látkou modifikující lipidy, a laropiprant, což je účinný, selektivní antagonist receptoru prostaglandinu D₂ (PGD₂), podtyp receptoru 1 (DP₁). Kyselina nikotinová snižuje hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C), celkového cholesterolu (TC), VLDL-cholesterolu (VLDL-C), apolipoproteinu B (apo B, hlavní protein LDL), triglyceridů (TG) a lipoproteinu (a) (Lp(a), modifikovaná částice LDL) a zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu (HDL-C) a apolipoproteinu A-I (apo A-I, hlavní proteinová složka HDL). Laropiprant potlačuje zrudnutí zprostředkované PGD₂, které je spojeno s podáváním kyseliny nikotinové. Laropiprant nemá na hladiny lipidů žádný vliv, ani neinterferuje s účinky kyseliny nikotinové na lipidy.

Kyselina nikotinová

Mechanismus účinku

Mechanismy, kterými kyselina nikotinová modifikuje profil plazmatických lipidů, nejsou zcela objasněny. Kyselina nikotinová inhibuje uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně, což může přispívat ke snížení plazmatických LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG a Lp(a), stejně jako ke zvýšení HDL-C a apo A-I, což všechno je spojeno s nižším kardiovaskulárním rizikem. Další vysvětlení, která se neodvolávají na snížení hladin volných mastných kyselin v plazmě jako hlavní mechanismus změny profilu lipidů, zahrnují inhibici *de novo* lipogeneze zprostředkovanou kyselinou nikotinovou nebo esterifikaci mastných kyselin na triglyceridy v játrech.

Farmakodynamické účinky

Kyselina nikotinová způsobuje relativní posun v distribuci podtříd LDL od malých, denzních (nejvíce aterogenních) LDL částic k větším LDL částicím. Kyselina nikotinová rovněž zvyšuje subfrakci HDL₂ větší měrou než subfrakci HDL₃, čímž zvyšuje poměr HDL₂:HDL₃, což je spojeno se snížením rizika kardiovaskulární choroby. Existují hypotézy, že HDL se účastní transportu cholesterolu z tkání zpět do jater, že potlačuje zánět cév spojený s aterosklerózou a že má antioxidační a antitrombotické účinky.

Podobně jako LDL mohou cholesterolem obohacené na triglyceridy bohaté lipoproteiny, včetně VLDL, lipoproteinů se střední hustotou (IDL) a jejich zbytků, aterosklerózu rovněž usnadňovat. Zvýšené plazmatické hladiny triglyceridů jsou často nalézány v triádě s nízkými hladinami HDL-C a malých částic LDL, stejně jako ve spojení s nelipidovými metabolickými rizikovými faktory koronární srdeční choroby.

Léčba kyselinou nikotinovou snižuje riziko smrti a kardiovaskulárních příhod a zpomaluje progresi nebo usnadňuje regresi aterosklerotických lézí. Studie Coronary Drug Project, trvající 5 let a dokončená v roce 1975, ukázala, že kyselina nikotinová má u mužů ve věku od 30 do 64 let s infarktem myokardu v anamnéze statisticky významný přínos při snižování nefatálních, recidivujících infarktů myokardu. Ačkoliv celková mortalita byla po pěti letech v obou skupinách podobná, při patnáctiletém následném sledování bylo v porovnání s kohortou léčenou placebem o 11 % méně úmrtí ve skupině léčené kyselinou nikotinovou.

Laropiprant

Mechanismus účinku

Kyselinou nikotinovou indukované zrudnutí je zprostředkováno především uvolňováním prostaglandinu D₂ (PGD₂) do kůže. Genetické a farmakologické studie na zvířecích modelech poskytly důkazy, že PGD₂, působící prostřednictvím DP₁, což je jeden ze dvou receptorů pro PGD₂, hraje při zrudnutí indukovaném kyselinou nikotinovou klíčovou roli. Laropiprant je účinným a selektivním antagonistou DP₁. Nepředpokládá se, že by laropiprant inhiboval tvorbu prostaglandinů.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo se, že laropiprant je účinný při omezování symptomů zrudnutí indukovaných kyselinou nikotinovou. Potlačení symptomů zrudnutí (hodnoceno pomocí patientských dotazníků) bylo korelováno s potlačením vazodilatace indukované kyselinou nikotinovou (hodnoceno měřením průtoku krve kůží). U zdravých subjektů léčených přípravkem Tredaptive neměla předchozí léčba kyselinou acetylsalicylovou v dávce 325 mg v porovnání s přípravkem Tredaptive samotným na omezování symptomů zrudnutí indukovaných kyselinou nikotinovou žádný další přínosný vliv (viz bod 4.8).

Laropiprant má rovněž afinitu k tromboxanovému receptoru A₂ (TP) (i když je v porovnání s DP₁ na TP podstatně méně účinný). TP hraje roli při funkci destiček; terapeutické dávky laropiprantu však neměly klinicky relevantní účinky na čas krvácení a kolagenem indukovanou agregaci destiček (viz bod 4.5).

Klinické studie

Vliv na lipidy

Přípravek Tredaptive byl rovnoměrně účinný napříč všemi předem specifikovanými subpopulacemi pacientů definovanými podle rasy, pohlaví, výchozí hodnoty LDL-C, HDL-C a triglyceridů, věku a stupně diabetu.

V multicentrické, dvojité zaslepené, 24 týdnů trvající placebem kontrolované studii byly u pacientů užívajících přípravek Tredaptive (2 000 mg/40 mg) v kombinaci se statiny nebo v monoterapii, v porovnání s placebem, významně sníženy hladiny LDL-C (-18,9 % vs. -0,5 %), triglyceridů (-21,7 % vs. 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % vs. 2,3 %), non-HDL-C (-19,0 % vs. 0,8 %), apo B (-16,4 % vs. 2,5 %), TC (-9,2 % vs. -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % vs. 1,1 %) a TC:HDL-C (-21,2 % vs. 1,9 %) a rovněž významně zvýšeny hladiny HDL-C (18,8 % vs. -1,2 %) a apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %), měřeno procentem změny výchozích hodnot. Obecně platí, že vliv léčby mezi skupinami na všechny lipidové parametry byl ve všech hodnocených podskupinách pacientů konzistentní. Pacienti léčení přípravkem Tredaptive, kyselinou nikotinovou (formulace s prodlouženým uvolňováním) nebo placebem rovněž užívali statiny (29 % atorvastatin [5 až 80 mg], 54 % simvastatin [10 až 80 mg], 17 % jiné statiny [2,5 až 180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), z nichž 9 % rovněž užívalo ezetimib [10 mg]. Účinek na lipidy byl podobný, ať již byl přípravek Tredaptive podáván v monoterapii nebo přidán ke stávající léčbě statiny s ezetimibem nebo bez něj.

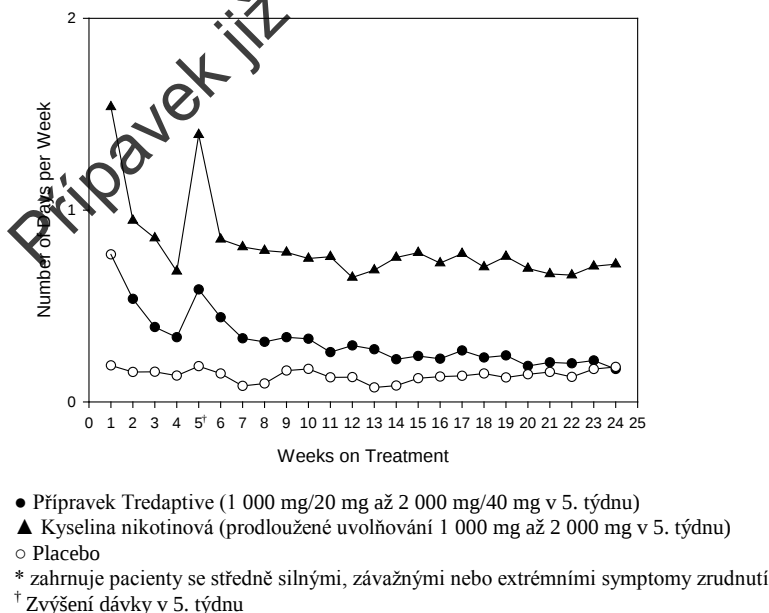
Odpovědi LDL-C, HDL-C a triglyceridů upravené podle placeba se u žen zdály v porovnání s muži větší a u starších pacientů (≥ 65 let věku) výraznější než u mladších (< 65 let věku).

V multicentrické, dvojité zaslepené, 12týdenní faktoriální studii přípravek Tredaptive 1 000 mg/20 mg v kombinaci se simvastatinem, v porovnání se simvastatinem samotným nebo přípravkem Tredaptive 1 000 mg/20 mg samotným, po dobu 4 týdnů, významně snižoval LDL-C (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 %, v uvedeném pořadí), triglyceridy (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 %, v uvedeném pořadí), TC (-27,9 %, -25,8 %, -4,9 %, v uvedeném pořadí) a významně zvyšoval HDL-C (19,2 %, 4,2 %, 12,5 %, v uvedeném pořadí). Přípravek Tredaptive 2 000 mg/40 mg v kombinaci se simvastatinem v porovnání se simvastatinem samotným nebo s přípravkem Tredaptive 2 000 mg/40 mg samotným podávanými po dobu 12 týdnů významně snižoval LDL-C (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 %, v uvedeném pořadí), TG, (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 %, v uvedeném pořadí), apo B (-41,0 %, -28,8 %, -17,1 %, v uvedeném pořadí), a TC (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 %, v uvedeném pořadí), stejně jako LDL-C:HDL-C (-57,1 %, -39,8 %, -31,2 %, v uvedeném pořadí), non-HDL-C, apo B, TC (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 %, v uvedeném pořadí) a TC:HDL-C (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 %, v uvedeném pořadí) a významně zvyšoval HDL-C (27,5 %, 6,0 %, 23,4 %, v uvedeném pořadí). Další analýzy ukázaly, že přípravek Tredaptive 2 000 mg/40 mg v kombinaci se simvastatinem při srovnání se simvastatinem samotným významně zvyšoval apo A-I (8,6 %, respektive 2,3 %) a významně snižoval Lp(a) (-19,8 %, respektive 0,0 %). Účinnost a bezpečnost přípravku Tredaptive v kombinaci se simvastatinem v dávce vyšší než 40 mg nebyla v této studii sledována.

Návaly zrudnutí a pocitu horka

Ve třech velkých klinických hodnoceních měřících pacienty hlášené symptomy zrudnutí, se u pacientů užívajících přípravek Tredaptive, vyskytlo méně zrudnutí než u pacientů užívajících kyselinu nikotinovou (léková forma s prodlouženým uvolňováním). U pacientů setrvávajících v první studii (24 týdnů) se četnost středně závažného nebo silnějšího zrudnutí u pacientů léčených přípravkem Tredaptive snižovala a dosáhla četnosti u pacientů léčených placebem (viz Obr. 1), kdežto u pacientů léčených kyselinou nikotinovou (léková forma s prodlouženým uvolňováním) zůstala četnost zrudnutí konstantní (po 6. týdnu).

Obr. 1. Průměrný počet dnů v týdnu se středně závažnými nebo výraznějšími* symptomy zrudnutí v 1. až 24. týdnu

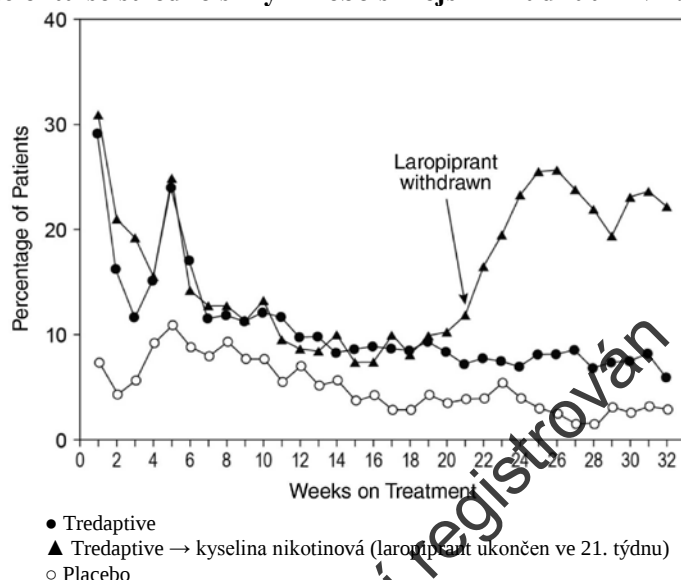


Ve druhé studii (16 týdnů), kde bylo připuštěno podávání kyseliny acetylsalicylové, se u pacientů užívajících přípravek Tredaptive vyskytlo zrudnutí v porovnání s kyselinou nikotinovou (léková forma s prodlouženým uvolňováním) užívaná jako 12týdenní víceokrová titrace od 500 mg do 2 000 mg významně méně dnů v týdnu se středně závažným nebo silnějším zrudnutím ($p < 0,001$).

Multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie trvající 32 týdnů s cílem vyhodnotit účinky vysazení laropiprantu prokázala, že u dyslipidemických pacientů, u nichž byla léčba laropiprantem ukončena po 20 týdnech léčby přípravkem Tredaptive, se vyskytovalo významně více zrudnutí, než u pacientů, kteří přípravek Tredaptive užívali dále, a to pokud jde o počet dní za týden se středně silným nebo silnějším zrudnutím, $p < 0,001$,

Obrázek 2. Incidence a četnost středně silného nebo silnějšího zrudnutí u pacientů léčených přípravkem Tredaptive se za dobu trvání studie snížily.

Obrázek 2
Procento pacientů se středně silným nebo silnějším zrudnutím v 1. až 32. týdnu



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit povinnost předkládat výsledky studií přípravku Tredaptive u všech podsouborů pediatrické populace u homozygotní familiární hypercholesterolemie (ohledně informací o pediatrickém použití viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií přípravku Tredaptive u pediatrických pacientů ve věku 7 až 18 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kyselina nikotinová

Po 2 000mg dávce kyseliny nikotinové podané perorálně s jídlem jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu s jídlem, byla kyselina nikotinová absorbována s mediánem času 4 hodiny do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}), s průměrnou hodnotou plochy pod křivkou průběhu plazmatické koncentrace v čase (AUC_{0-last}) přibližně $58,0 \mu M \cdot \text{hod}$ a průměrnou hodnotou maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně $20,2 \mu M$. Biologická dostupnost s jídlem nebo bez jídla je alespoň 72 %, zjištěno na základě stanovení množství kyseliny nikotinové z podané dávky v moči. Perorální biologická dostupnost kyseliny nikotinové není současným příjmem vysoce tučného jídla ovlivněna.

Laropiprant

Po 40mg dávce laropiprantu podané perorálně s jídlem jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu, se laropiprant rychle absorbuje s mediánem T_{max} 1 hodina, průměrnou hodnotou $AUC_{0-\infty}$ přibližně 13 $\mu M \cdot \text{hod}$ a průměrnou hodnotou C_{max} přibližně 1,6 μM . Rychlost a rozsah absorpce nejsou jídlem s vysokým obsahem tuku ovlivněny. Farmakokinetika laropiprantu je lineární, přičemž vykazuje přibližně na dávce závislá zvýšení AUC a C_{max} a není zde žádný důkaz clearance závislé na čase.

Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti laropiprantu je přibližně 71 % po 40mg dávce podané jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu po celonočním hladovění.

Distribuce

Kyselina nikotinová

Na sérové proteiny se váže méně než 20 % kyseliny nikotinové.

Laropiprant

Průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu po jediné 40mg intravenózní dávce laropiprantu podané zdravým dobrovolníkům je přibližně 70 litrů. Laropiprant se silně váže na plazmatické proteiny (> 99 %), přičemž jeho vazba je na koncentraci nezávislá. Laropiprant prostupuje placentou potkanů a králíků.

Biotransformace

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová prochází rozsáhlým metabolismem prvního průchodu játry, a to dvěma cestami, které jsou závislé na dávce. První cesta vede ke vzniku nikotinamidadenindinukleotidu (NAD) a nikotinamidu. U lidí je nikotinamid dále převážně metabolizován na N-methylnikotinamid (MNA) a na N-methyl-2-pyridon-5-karboxamid (2PY). Druhou cestou je s kyselinou nikotinovou konjugován glycin za vzniku nikotinmočové kyseliny (NUA). Při nízkých dávkách kyseliny nikotinové nebo nižších rychlostech vstřebávání převažuje první metabolická cesta. Při vyšších dávkách nebo vyšších rychlostech vstřebávání se cesta NAD nasycuje a zvyšující se podíl perorální dávky dosahuje krevního oběhu nezměněn jako kyselina nikotinová. Cesta konjugace s glycinem není v klinicky relevantním dávkovém rozmezí nasycena, jak bylo zjištěno na základě na dávce závislého nárůstu plazmatických koncentrací NUA v rozmezí od 1 000 do 2 000 mg.

V *in vitro* studiích kyselina nikotinová a její metabolity neinhibovala reakce zprostředkované CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4, ani 3-glukuronidaci estradiolu zprostředkovanou UGT1A1.

Laropiprant

Laropiprant je metabolizován převážně acylglukuronidací, přičemž menší část metabolizace představuje oxidace, načež následuje vyloučení glukuronidu do stolice (žlučí) a moči. Laropiprant a jeho acylglukuronidový konjugát jsou hlavními složkami obíhajícími v lidské plazmě. *In vitro* studie ukázaly, že acylglukuronidový konjugát laropiprantu měl alespoň 65krát sníženou afinitu k DP_1 v porovnání s laropiprantem; neočekává se tedy, že by k celkové aktivitě laropiprantu na DP_1 nějak přispíval. Hlavní složku (73 % radioaktivity) ve stolici představuje laropiprant (zahrnuje nevstřebanou léčivou látku a/nebo hydrolyzovaný konjugát s kyselinou glukuronovou). V moči je primární složkou acylglukuronidový konjugát (64 % radioaktivity) s malou částí mateřské sloučeniny (5 %). Oxidační metabolismus laropiprantu je katalyzován převážně CYP3A4, zatímco acylglukuronidaci katalyzuje několik isoform UGT (1A1, 1A3, 1A9 a 2B7).

Eliminace

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová se vylučuje převážně močí ve formě metabolitů.

Laropiprant

Laropiprant se eliminuje převážně acylglukuronidací, po níž následuje vyloučení glukuronidu do stolice (žluči) a do moči. Po perorálním podání laropiprantu značeného ^{14}C lidem bylo přibližně 68 % podané dávky zjištěno ve stolici (převážně jako mateřská sloučenina, která zahrnuje nevstřebanou léčivou látku a/nebo hydrolyzovaný konjugát s kyselinou glukuronovou) a 22 % bylo zjištěno v moči (převážně ve formě metabolitů). Většina dávky byla vyloučena do 96 hodin. Zjevný terminální poločas ($t_{1/2}$) po 40mg dávce laropiprantu podané jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu s jídlem byl přibližně 17 hodin. Farmakokineticky rovnovážný stav se dosáhne za 2 dny podávání laropiprantu jednou denně, s minimální kumulací v AUC (přibližně 1,3násobek) a $C_{\max}$ (přibližně 1,1násobek).

Zvláštní skupiny pacientů

Ledvinová nedostatečnost

Přípravek Tredaptive: Použití u pacientů s nedostatečností ledvin nebylo studováno.

Kyselina nikotinová: Viz bod 4.4.

Laropiprant: Podávání 40 mg laropiprantu nedialyzovaným pacientům se závažnou ledvinovou nedostatečností nevedlo v porovnání se zdravými kontrolními dobrovolníky k žádným klinicky významným změnám AUC a $C_{\max}$ laropiprantu. Jelikož při závažné nedostatečnosti ledvin nebyl pozorován žádný vliv, neočekává se ani u pacientů s mírnou až středně závažnou nedostatečností ledvin; vliv selhání ledvin v terminálním stádiu a vliv dialýzy na farmakokinetiku laropiprantu však z této studie nelze odvodit.

Jaterní nedostatečnost

Přípravek Tredaptive: Použití u pacientů s jaterní nedostatečností nebylo studováno.

Kyselina nikotinová: Viz body 4.3 a 4.4.

Laropiprant: V souladu s charakteristikami léčiv primárně odstraňovaných metabolizací má středně závažná porucha jater na farmakokinetiku laropiprantu významný vliv, s nárůstem AUC a $C_{\max}$ přibližně 2,8násobným, respektive 2,2násobným.

Pohlaví

Kyselina nikotinová: S ohledem na pohlaví není žádná úprava dávky potřebná. Pohlaví nemá na farmakokinetiku kyseliny nikotinové (léková forma s prodlouženým uvolňováním) žádný klinicky významný vliv. Neexistuje žádný rozdíl mezi perorální biologickou dostupností kyseliny nikotinové u mužů a žen léčených přípravkem Tredaptive. U žen dochází v porovnání s muži k mírnému nárůstu plazmatických koncentrací kyseliny nikotinmočové a kyseliny nikotinové.

Laropiprant: S ohledem na pohlaví není žádná úprava dávky potřebná. Pohlaví nemá na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv.

Starší pacienti

Kyselina nikotinová: Pro starší pacienty (≥ 65 let věku) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Věk nemá na farmakokinetiku kyseliny nikotinové (formulace s prodlouženým uvolňováním) žádný klinicky významný vliv, jak bylo zjištěno na základě složené analýzy subjektů ve věku 18 až 65 let. S věkem se perorální biologická dostupnost kyseliny nikotinové nemění.

Laropiprant: U starších pacientů není žádná úprava dávky potřebná. Věk nemá na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv.

Pediatrická populace

Přípravek Tredaptive: U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie.

Rasa

Kyselina nikotinová: S ohledem na rasu není žádná úprava dávky potřebná. Rasa nemá na farmakokinetiku kyseliny nikotinové (formulace s prodlouženým uvolňováním) žádný klinicky významný vliv, jak bylo zjištěno na základě dat zahrnujících osoby hispánského, bělošského, černošského a indiánského původu. Při léčení pacientů čínského původu je nutná opatrnost, pokud se přípravek Tredaptive podává spolu se simvastatinem nebo kombinací ezetimib/simvastatin (zejména při dávkách simvastatinu 40 mg nebo vyšších). (Viz bod 4.4).

Laropiprant: S ohledem na rasu není žádná úprava dávky potřebná. Rasa nemá na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv, jak bylo zjištěno na základě dat zahrnujících subjekty bělošského, hispánského, černošského, asijského a indiánského původu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Tredaptive

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální lidskou expozici, což ukazuje na jejich malou relevanci pro použití u lidí.

Bezpečnost současného podávání kyseliny nikotinové a laropiprantu byla hodnocena na psech a potkanech. Toxikologická zjištění těchto studií kombinovaného podání byla v souladu se zjištěními pozorovanými u kyseliny nikotinové a laropiprantu podávanými jednotlivě.

Kyselina nikotinová

U potkanů byla po 6 měsících podávání při systémové expozici alespoň 179krát přesahující expozici u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorována degenerace žaludku a vakuolizace hepatocytů. U psů byla po 6 měsících podávání při systémové expozici nejméně 240krát přesahující expozici u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorována retinopatie a/nebo léze rohovky.

Kyselina nikotinová nebyla u myši při celoživotním podávání kancerogenní. Myším byl v této studii podáván 9- až 13násobek lidské dávky kyseliny nikotinové 2 000 mg/den, stanoveno na základě mg/m^2 . Kyselina nikotinová nevykázala v *in vitro* testech žádné mutagenní účinky.

U samců a samic potkanů s hladinami expozice dosahujícími až přibližně 391násobku lidské AUC kyseliny nikotinové, vztaženo k AUC doporučené denní dávky pro člověka nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s kyselinou nikotinovou na fertilitu.

Kyselina nikotinová nebyla teratogenní u potkanů a králíků až do hladin expozice dosahujících přibližně 253-, respektive a 104násobku AUC kyseliny nikotinové při doporučené denní dávce pro lidi. U potkanů byly zaznamenány fetotoxické účinky (významně snížené hmotnosti těl plodů spojené s poklesem počtu osifikovaných sakrokaudálních obratlů a zvýšenou incidencí plodů s místy nekompletní osifikace) za nepřítomnosti jakýchkoli známek toxicity pro matku při hladinách expozice dosahujících přibližně 959násobku AUC kyseliny nikotinové při doporučené denní dávce pro lidi. Podobné změny související s léčbou byly pozorovány u plodů králíků, ale za přítomnosti toxicity pro matku při hladinách expozice dosahujících přibližně 629násobku AUC kyseliny nikotinové při doporučené denní dávce pro lidi.

Laropiprant

U potkanů byla ve studii toxicity při opakovaném podání po dobu až 6 měsíců pozorována ketonurie a hepatocelulární centrilobulární hypertrofie. Hepatocelulární centrilobulární hypertrofie byla v souladu s indukcí enzymů specifickou pro hlodavce. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (no-observed-adverse-effect level – NOAEL) byla nejméně 118násobkem expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí.

Zvýšení sérových hladin alaninaminotransferázy (ALT) bylo pozorováno ve všech studiích na psech, při systémové expozici alespoň 14krát přesahující expozici u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí. Ve studiích na psech s expozicí dosahující nejméně 100násobku expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, nebyly žádné jiné účinky pozorovány.

Laropiprant nebyl ve studiích na myších a potkanech trvajících 2 roky v nejvyšší testované dávce, která představuje alespoň 218- až 289násobek expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, kancerogenní.

Laropiprant nebyl v řadě genetických toxikologických studií ani mutagenní, ani klastogenní.

Ani u samců, ani u samic potkanů, kterým byl laropiprant podáván před pářením a v době páření, nebyly při systémové expozici, která byla nejméně 289násobkem expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorovány žádné účinky na plodnost.

Laropiprant nebyl ani u potkanů, ani u králíků při hladinách systémové expozice dosahujících nejméně 153-, respektive 438násobku expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, teratogenní. Studie reprodukční toxicity prokázaly mírný s léčbou související pokles průměrné hodnoty příbytku na váze matky a tělesné hmotnosti plodu, mírný nárůst mortality mláďat, přičemž u potkanů byla při systémové expozici dosahující nejméně 513násobku expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorována zvýšená incidence nadpočetných žeber a neúplné osifikace sternebra plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelosa (E464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Sodná sůl stearyl-fumarátu
Hydroxypropylcelulosa (E463)
Mikrokrystalická celulóza (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/Aclar blistry: 2 roky.
Hliníkové/hliníkové blistry: 18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro používání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný blistr z PVC/Aclaru s protlačovací hliníkovou uzavírací fólií obsahující 14 tablet s řízeným uvolňováním. Velikosti balení po 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletách s řízeným uvolňováním, vícenásobná balení (multi-pack) obsahující 196 tablet s řízeným uvolňováním (2 balení po 98 tabletách) a 49 × 1 tableta s řízeným uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Hliníkový/hliníkový blistr s protlačovací fólií obsahující 7 tablet s řízeným uvolňováním. Velikosti balení po 14, 28, 56 nebo 168 tabletách s řízeným uvolňováním a 32 x 1 tableta s řízeným uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

Přípavek již není registrován

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. července 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarže

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Velká Británie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance, tak jak je popsán v modulu 1.8.1 rozhodnutí o registraci, předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude přípravek na trhu.

Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně uvedené v plánu farmakovigilance tak, jak byly schváleny v RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace, a dle případných následných aktualizací RMP schválených Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky má být aktualizovaný RMP předložen současně s příští periodicky aktualizovanou zprávou o bezpečnosti (PSUR).

Dále má být aktualizovaný RMP předložen:

- jestliže byly obdrženy nové informace, které mohou mít dopad na současné specifikace bezpečnosti, farmakovigilanční plán nebo na činnosti k minimalizaci rizik,
- do 60 dní po dosažení důležitého milníku (týkajícího se farmakovigilance nebo minimalizace rizik),
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA (pro Alu/Alu blistr)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
Acidum nicotinicum/laropiprantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 1 000 mg acidum nicotinicum a 20 mg laropiprantum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet s řízeným uvolňováním
28 tablet s řízeným uvolňováním
56 tablet s řízeným uvolňováním
168 tablet s řízeným uvolňováním
32 x 1 tableta s řízeným uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/459/009 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/010 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/011 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/013 168 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/014 32 x 1 tableta s řízeným uvolňováním

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tredaptive

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA (pro PVC/Aclar blistr)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
Acidum nicotinicum/laropiprantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 1 000 mg acidum nicotinicum a 20 mg laropiprantum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet s řízeným uvolňováním
28 tablet s řízeným uvolňováním
56 tablet s řízeným uvolňováním
84 tablet s řízeným uvolňováním
98 tablet s řízeným uvolňováním
168 tablet s řízeným uvolňováním
196 tablet s řízeným uvolňováním
Vícenásobné balení obsahující 196 tablet s řízeným uvolňováním (2 balení po 98 tabletách)
49 × 1 tableta s řízeným uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/459/001 14 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/002 28 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/003 56 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/004 84 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/005 98 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/006 168 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/007 196 tablet s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/008 49 x 1 tableta s řízeným uvolňováním
EU/1/08/459/012 196 tablet s řízeným uvolňováním (2 balení po 98 tabletách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tredaptive

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Vícenásobné balení (multi-pack) po 196 tabletách s řízeným uvolňováním (2 balení po 98 tabletách) (pro PVC/Aclar blistr)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
Acidum nicotinicum/laropirantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 1 000 mg acidum nicotinicum a 20 mg laropirantum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

98 tablet s řízeným uvolňováním. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30°C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/459/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PISMU

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním
Acidum nicotinicum/laropiprantum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním acidum nicotinicum/laropiprantum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Tredaptive a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tredaptive užívat
3. Jak se přípravek Tredaptive užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tredaptive uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tredaptive a k čemu se používá

Název léčivého přípravku je Tredaptive. Obsahuje dvě různé léčivé látky:

- kyselinu nikotinovou, což je lék ovlivňující lipidy a
- laropiprant, který oslabuje symptomy zrudnutí, což je běžný nežádoucí účinek kyseliny nikotinové.

Jak přípravek Tredaptive funguje

Přípravek Tredaptive se používá podle dietních opatření

- ke snížení hladiny 'špatného' cholesterolu. Děje se tak snížením hladin celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, mastných sloučenin nazývaných triglyceridy a apo B (což je součást LDL) v krvi.
- ke zvýšení hladiny 'dobrého' cholesterolu (HDL cholesterol) a apo A-I (součást HDL).

Co musím vědět o cholesterolu a triglyceridech?

Cholesterol je jedním z několika tuků, které se nacházejí v krvi. Celkový cholesterol se skládá ze 'špatného' (LDL) a 'dobrého' (HDL) cholesterolu.

LDL cholesterol se často nazývá 'špatným' cholesterolem, protože se může hromadit ve stěnách tepen a vytvářet plak. V průběhu času může plak tepny ucpat. Toto ucpaní může zpomalit nebo zastavit průtok krve do životně důležitých orgánů, jako je srdce nebo mozek. Pokud je průtok krve zastaven, může to vést k infarktu myokardu nebo mrtvici.

HDL cholesterol je často nazýván 'dobrým' cholesterolem, protože brání 'špatnému' cholesterolu v hromadění v tepnách a protože chrání před srdeční chorobou.

Triglyceridy jsou jiným tukem v krvi. Mohou zvyšovat riziko problémů se srdcem.

U většiny lidí zpočátku probíhají problémy s cholesterolem bez příznaků. Lékař může cholesterol změřit jednoduchým krevním testem. Navštěvujte svého lékaře pravidelně, aby mohl sledovat cholesterol a konzultujte s ním svůj zdravotní stav.

Přípravek Tredaptive se používá jako doplněk k dietním opatřením a cvičení u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií:

- pokud není možno upravit hladiny cholesterolu pomocí samotných statinů (což je třída léků snižujících cholesterol, které působí v játrech);
- pokud nesnášíte statiny nebo pokud pro Vás nejsou statiny doporučeny.

Pacienti se smíšenou dyslipidemií mají v krvi vysoké hladiny „špatného“ LDL cholesterolu a triglyceridů (což je druh tuku) a nízké hladiny „dobrého“ HDL cholesterolu. Jako primární cholesterolemie se označují vysoké hladiny cholesterolu v krvi. Pojem „primární“ znamená, že hypercholesterolemie nemá žádnou zjištěnou příčinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tredaptive užívat

Neužívejte přípravek Tredaptive

- jestliže jste alergický/á na kyselinu nikotinovou, laropiprant nebo na kterýkoli z pomocných látek tohoto přípravku (jsou uvedeny v bodu 6).
- jestliže v současnosti máte problémy s játry.
- máte žaludeční vřed.
- máte arteriální krvácení.

Přípravek Tredaptive neužívejte, pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý/á, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete přípravek Tredaptive užívat.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře o všech svých chorobách. Se svým lékařem nebo lékárníkem před užíváním tohoto přípravku a v průběhu jeho užívání zkontrolujte, zda:

- nemáte žádné alergie.
- jste kdykoli neměl/a chorobu jater, žloutenku (porucha jater způsobující zežloutnutí kůže a bělma očí) nebo chorobu jater a žlučových cest.
- nemáte problémy s ledvinami.
- nemáte problémy se štítnou žlázou.
- nepijete velká množství alkoholu.
- Vy nebo Vaši blízcí příbuzní nemáte dědičnou poruchu svalů nebo jste někdy v minulosti během léčby léky snižujícími cholesterol nazývanými “statiny” nebo fibráty neměl/a problémy se svaly.
- nemáte bolesti, napětí svalů nebo slabost svalů nejasného původu. Pokud tyto symptomy objevíte, obraťte se ihned na svého lékaře.
- nemáte vysoký krevní cukr nebo cukrovku.
- nemáte problémy se srdcem.
- v blízké době nepodstoupíte operaci.
- nemáte dnu.
- nemáte nízké hladiny fosforu.
- nejste ve věku nad 70 let.
- užíváte simvastatin (což je statin) nebo lék obsahující simvastatin a jste čínského původu.

Nejste-li si jistý/á, zda se Vás některý z výše uvedených stavů netýká, obraťte se před užíváním přípravku Tredaptive na svého lékaře nebo lékárníka.

Krevní testy a kontroly

- Svého lékaře navštěvujte pravidelně, aby mohl zkontrolovat hladiny LDL (špatný) a HDL (dobrý) cholesterolu a hladiny triglyceridů.
- Lékař musí před zahájením podávání přípravku Tredaptive provést krevní test, aby zkontroloval funkci jater.
- Lékař může rovněž požadovat, abyste po zahájení užívání přípravku Tredaptive pravidelně podstupoval/a krevní testy, aby zkontroloval funkci jater a případné nežádoucí účinky.

Děti a dospívající

Přípravek Tredaptive nebyl u dětí a dospívajících do 18 let věku studován. Proto děti a dospívající mladší 18 let věku nemají přípravek Tredaptive užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek Tredaptive

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, vitaminy a rostlinné přípravky.

Informujte lékaře nebo lékárníka zejména pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- na snížení krevního tlaku.
- na snížení cholesterolu, které se nazývají ‘sekvestranty žlučových kyselin’, jako je cholestyramin.
- zidovudin, lék používaný k léčbě HIV.
- midazolam, lék k navození útlumu před některými lékařskými zákroky.
- vitaminy nebo doplňky stravy obsahující kyseliny nikotinové.
- klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), léky napomáhající k zabránění škodlivého srážení krve.
- léky používané ke snížení cholesterolu nazývané ‘statiny’.

Svému lékaři rovněž sdělte, pokud užíváte simvastatin (což je statin) nebo léky obsahující simvastatin a jste čínského původu.

Pokud si nejste jistý/á, zda se Vás kterákoliv z výše uvedených situací týká, obraťte se před užíváním přípravku Tredaptive na svého lékaře nebo lékárníka.

Přípravek Tredaptive s jídlem, pitím a alkoholem

- Ke snížení rizika zrudnutí se v době okolo užití dávky přípravku Tredaptive vyhýbejte pití alkoholických nebo horkých nápojů nebo požívání kořeněných jídel.
- Je důležité, abyste dodržoval/a pokyny uvedené v bodu 3 **Jak se přípravek Tredaptive užívá**.

Těhotenství a kojení

Přípravek Tredaptive se v těhotenství nedoporučuje, ledaže by to bylo jasně nezbytné.

Obraťte se před užíváním přípravku Tredaptive na svého lékaře, pokud:

- jste těhotná nebo pokud těhotenství plánujete. Není známo, zda přípravek Tredaptive nepoškodí nenarozené dítě.
- kojíte nebo pokud kojení plánujete. Není známo, zda přípravek Tredaptive nebude prostupovat do mateřského mléka. Kyselina nikotinová, což je složka přípravku Tredaptive, však do mateřského mléka prostupuje.

Předtím, než začnete užívat tento lék, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka o radu. Lékař určí, zda je přípravek Tredaptive pro Vás vhodný.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Někteří lidé však po užití přípravku Tredaptive mohou mít závrať. Pokud máte po užití přípravku Tredaptive závrať, nesmíte řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Tredaptive obsahuje laktózu

Přípravek Tredaptive obsahuje cukr nazývaný laktóza. Pokud Vám lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se před užíváním tohoto léku na svého lékaře.

3. Jak se přípravek Tredaptive užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku se užívá

- Léčbu musíte zahájit užíváním jedné tablety denně.
- Po 4 týdnech může lékař dávku zvýšit na 2 tablety denně.
- Jestliže přecházíte z léčivého přípravku obsahujícího 2 000 mg kyseliny nikotinové s řízeným uvolňováním nebo více, lékař Vám může doporučit začít s dvěma tabletami přípravku Tredaptive denně. Jestliže přecházíte z léčivého přípravku obsahující méně než 2 000 mg kyseliny nikotinové s řízeným uvolňováním, měli byste začít přidáním jedné tablety přípravku Tredaptive denně. Po 4 týdnech Vám může lékař zvýšit dávku přípravku Tredaptive na dvě tablety denně.

Jak se přípravek užívá

- Přípravek Tredaptive užívejte jednou denně, večer nebo před ulehnutím.
- Přípravek Tredaptive užívejte s jídlem.
- Tablety polykejte celé. Tabletou před polknutím nedělte, nerozlamujte, nedrťte ani nežvýkejte, jinak by lék nemohl fungovat, jak má.
- V době okolo užívání dávky přípravku Tredaptive nepijte alkohol ani horké nápoje ani nepožívejte kořeněná jídla. Tím se omezí možnost vzniku zrudnutí (zčervenání kůže, pocit tepla, svědění nebo brnění, zejména na hlavě, krku, hrudi a v horní části zad).
- Užívání kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) před užitím přípravku Tredaptive nesnižuje zrudnutí více než užívání přípravku Tredaptive samotného. Užívání kyseliny acetylsalicylové (aspirinu) k omezení symptomů zrudnutí není tudíž nezbytné. Pokud kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) užíváte z jiných důvodů, držte se rad svého lékaře.

Jestliže jste užil/a více přípravku Tredaptive, než jste měl/a

- V případě předávkování byly hlášeny následující nežádoucí účinky: zrudnutí, bolesti hlavy, pruritus (svědění), nevolnost, závrať, zvracení, průjem, bolesti břicha/nepříjemný pocit v břiše a bolesti zad.
- Jestliže jste užil/a více přípravku, než jste měl/a, ihned se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Tredaptive

- Jestliže jste zapomněl/a dávku užít, mimořádnou dávku neužívejte. Další večer nebo před ulehnutím pokračujte obvyklou dávkou. Pokud však nebudete užívat přípravek Tredaptive po dobu 7 a více dnů v řadě, před dalším užíváním přípravku Tredaptive se obraťte na svého lékaře.

Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Tredaptive

Přípravek Tredaptive nepřestávejte užívat bez rady se svým lékařem. Problémy s cholesterolem se mohou vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucími účinky přípravku Tredaptive jsou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- zrudnutí (které obvykle zahrnuje zčervenání kůže, pocit tepla, svědění nebo brnění, zejména na hlavě, krku, hrudi a v horní části zad). Pokud se zrudnutí objeví, symptomy jsou obecně zpočátku výraznější a během času obvykle zeslabují.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- bolesti hlavy
- brnění nebo necitlivost v rukou nebo nohou
- bolesti břicha
- průjem
- podrážděný žaludek nebo pálení žáhy
- nauzea (pocit nevolnosti)
- nevolnost (zvracení)
- pruritus (svědění)
- vyrážka
- kopřivka

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí)

- dna
- nespavost
- závratě
- bušení srdce
- nízký krevní tlak
- dušnost
- suchá kůže
- vyrážka s plochými, rudými skvrnami
- bolesti svalů nebo citlivost svalů
- zimnice
- bolesti
- otok prstů na rukou a nohou nebo kotníků

Kromě toho byl jako součást alergické reakce na přípravek Tredaptive hlášen jeden nebo více z následujících příznaků.

- otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, který může způsobit potíže s dýcháním nebo polykáním (angioedém, což může vyžadovat okamžitou léčbu)
- mdloby
- dušnost
- ztráta kontroly nad močí nebo stolicí
- studený pot
- třesavka
- zimnice
- zvýšený krevní tlak
- otok rtů
- pocit pálení
- vyrážka po celém těle
- bolest kloubů
- otok dolních končetin

- rychlý tep

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

- výtok z nosu
- snížení glukózové tolerance
- úzkost
- migréna
- mdloby
- rychlý nebo nepravidelný tep
- závrat' při vstávání
- říhání
- žaludeční vřed
- kožní porucha s tmavými sametovými pláty nazývaná acanthosis nigricans
- skvrny tmavší kůže
- pocení
- svalová slabost
- slabost
- celkový otok

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Dále byly během zkušeností s přípravkem Tredaptive a/nebo s jinými přípravky obsahujícími kyselinu nikotinovou (samotnou nebo s jistými jinými léky snižujícími cholesterol) po uvedení na trh hlášeny následující nežádoucí účinky:

- náhlé závažné alergické reakce (anafylaktický šok). Symptomy zahrnovaly mdloby, dušnost, sípání nebo potíže s dechem, otok obličeje, rtů, jazyka, svědění nebo kopřivku na kůži. **Tento stav vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc.**
- oční poruchy nazývané toxická amblyopie a cystoidní makulární edém, které mohou vést k rozostřenému vidění, ke zhoršení nebo ztrátě zraku
- zežloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka)
- vyrážka s tvorbou puchýřů.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

5. Jak přípravek Tredaptive uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP.

Uchovávejte při teplotě do 30°C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tredaptive obsahuje

- Léčivými látkami jsou kyselina nikotinová a laropiprant. Jedna tableta obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotinové a 20 mg laropiprantu.
- Pomocnými látkami jsou: hypromelosa (E464), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), sodná sůl stearyl-fumarátu, hydroxypropylcelulosa (E463), mikrokrytalická celulóza (E460), sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy a magnesium-stearát.

Tento léčivý přípravek je tableta s řízeným uvolňováním. To znamená, že se jedna nebo více účinných látek časem postupně uvolňuje.

Jak přípravek Tredaptive vypadá a co obsahuje toto balení

Tableta s řízeným uvolňováním je bílá až téměř bílá, ve tvaru tobolky, s vyraženým “552” na jedné straně.

Neprůhledný blistr z PVC/Aclaru s protlačovací hliníkovou fólií v baleních o velikosti 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tablet s řízeným uvolňováním, vícenásobná balení (multi-pack) obsahující 196 tablet s řízeným uvolňováním (2 balení po 98 tabletách) a 49 × 1 tableta s řízeným uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Hliníkový/hliníkový blistr s protlačovací hliníkovou fólií v baleních o velikosti 14, 28, 56 nebo 168 tablet s řízeným uvolňováním a 32 x 1 tableta s řízeným uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

Výrobce

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Velká Británie

Další informace o tomto léku obdržíte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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: 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.
Tel.: +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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Latvija

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

Lietuva

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován