

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 1.000 mg nicotinsyre og 20 mg laropiprant.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 128,4 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet med modificeret udløsning.

Kapselformet, hvid/off-white tablet mærket med "552" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tredaptive er indiceret til behandling af dyslipidæmi, især hos voksne patienter med kombineret dyslipidæmi (karakteriseret ved forhøjede koncentrationer af LDL-kolesterol og triglycerider samt lavt HDL-kolesterol) og hos voksne patienter med primær hyperkolesterolæmi (heterozygot familiær og non-familiær).

Tredaptive bør anvendes sammen med HMG-CoA reductasehæmmere (statiner), når den kolesterolsænkende effekt af monoterapi med HMG-CoA-reduktasehæmmere er utilstrækkelig. Tredaptive kan anvendes som monoterapi hos patienter, hvor HMG-CoA-reduktasehæmmere anses for at være uhensigtsmæssige eller ikke tåles. Diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) bør fortsætte under behandlingen med Tredaptive.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosis er én tablet med modificeret udløsning (1.000 mg nicotinsyre/20 mg laropiprant) én gang dagligt. Efter fire uger bør dosis øges til en vedligeholdelsesdosis på 2.000 mg/40 mg, der tages som to tabletter med modificeret udløsning (1.000 mg/20 mg hver) én gang dagligt. Daglige doser over 2.000 mg/40 mg er ikke undersøgt og bør derfor ikke anvendes.

Hvis patienten har undladt at tage Tredaptive i færre end 7 på hinanden følgende dage, kan behandlingen genoptages ved den senest administrerede dosis. Hvis patienten har undladt at tage Tredaptive i 7 eller flere på hinanden følgende dage, kan behandlingen genoptages med 1.000 mg/20 mg i en uge, før dosis øges til vedligeholdelsesdosis på 2.000 mg/40 mg.

Patienter, som skifter fra 2.000 mg eller mere af et nicotinsyredepotpræparat, kan starte behandling med Tredaptive med en dosis på 2.000 mg/40 mg. Patienter, der skifter fra < 2.000 mg af et nicotinsyredepotpræparat, bør starte behandling med en startdosis på 1.000 mg/20 mg og gå over til en vedligeholdelsesdosis på 2.000 mg/40 mg efter fire uger. Patienter, der skifter fra nicotinsyre med umiddelbar udløsning til Tredaptive, bør starte behandling med 1.000 mg/20 mg og overgå til en vedligeholdelsesdosis på 2.000 mg/40 mg efter fire uger.

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Tredaptive bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 18 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning. Der foreligger ingen data.

Patienter med lever- eller nyreinsufficiens

Anvendelse af Tredaptive er ikke undersøgt hos patienter med lever- eller nyreinsufficiens. Som andre nicotinsyrepræparater er Tredaptive kontraindiceret til patienter med signifikant eller uforklarlig leverinsufficiens. Det bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens, da nicotinsyre og dets metabolitter primært udskilles via nyrerne (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Samtidig behandling

Acetylsalicylsyre giver ikke yderligere reduktion af *flushing*, ud over den der opnås ved Tredaptive. Behandling med acetylsalicylsyre til at mildne symptomerne på *flushing* er ikke nødvendig (se pkt. 5.1).

Da samtidig administration af galdesyrebindende lægemidler kan reducere bioavailgængeligheden af sure lægemidler, såsom nicotinsyre, bør Tredaptive gives > 1 time før eller > 4 timer efter administration af et galdesyrebindende lægemiddel (se pkt. 4.5).

Administration

Tabletterne bør tages sammen med mad, om aftenen eller ved sengetid. For at bevare egenskaberne ved den modificerede udløsning, må tabletterne ikke deles, brydes, knuses eller tygges, før de sluges. For at reducere risikoen for *flushing* bør det undgås at drikke alkohol eller varme drikke og at spise krydret mad samtidig med indtagelse af lægemidlet.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Signifikant eller uforklarlig leverinsufficiens.
- Aktivt ulcus pepticum.
- Arteriel blødning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når Tredaptive gives samtidigt med et statin henvises til produktresuméet for dette specifikke lægemiddel.

Leverpåvirkning

Skift fra nicotinsyre med umiddelbar udløsning (krystallinsk) til Tredaptive er ikke undersøgt. Der er dog set tilfælde af svær levertoksicitet, herunder fulminant levernekrose, hos patienter, som har skiftet fra nicotinsyre med umiddelbar udløsning til langtidsvirkende nicotinsyre-præparater i tilsvarende doser. Patienter, der skifter fra nicotinsyre med umiddelbar udløsning til Tredaptive, bør derfor starte med 1.000 mg/20 mg.

Tredaptive bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som indtager væsentlige mængder alkohol og/eller har leversygdom i anamnesen.

Som andre lipidsænkende behandlinger er nicotinsyrepræparater blevet forbundet med unormale leverfunktionsprøver (se pkt. 4.8). Transaminaseforhøjelser var reversible ved seponering af behandlingen.

Leverfunktionsprøver anbefales før behandlingsstart, hver 6.-12. uge i det første år og derefter periodisk (f.eks. halvårligt). Patienter, som udvikler forhøjede transaminasekoncentrationer, bør monitoreres, indtil uregelmæssighederne er forsvundet. Hvis en forhøjelse i alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) af $\geq 3 \times$ ULN (øvre normalgrænse) varer ved, bør Tredaptive reduceres eller seponeres.

Påvirkning af skeletmuskulaturen

Sjældne tilfælde af myopati/rhabdomyolyse er blevet forbundet med samtidig administration af lipidsænkende doser (≥ 1.000 mg/dag) af nicotinsyre og HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner) (se pkt. 4.8).

Læger, som overvejer kombinationsbehandling med statiner og Tredaptive, bør nøje overveje de mulige fordele i forhold til risikoen og bør monitorere patienterne nøje med henblik på tegn og symptomer på muskelsmerte, -ømhed eller -svaghed, især i de første måneder af behandlingen, og når doseringen af et af lægemidlerne øges. Periodisk serumkreatinkinase (CK) bør overvejes i sådanne situationer, men der er ingen sikkerhed for, at monitorering vil forhindre forekomst af svær myopati.

Forsigtighed bør udvises hos patienter med prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse.

- Alder > 70 år.
- Nyreinsufficiens.
- Ukontrolleret hypothyroidisme.
- Personlig eller familiær historie med arvelige muskelsygdomme.
- Muskulær toksicitet i anamnesen med statin eller fibrat.
- Alkoholmisbrug.

Hvis muskelsmerter, -svaghed eller -kramper opstår, mens patienten er i behandling med Tredaptive sammen med et statin, skal CK-koncentrationerne måles. Hvis disse koncentrationer viser sig at være signifikant forhøjede ($> 5 \times$ ULN), uden forudgående hård motion, bør behandlingen stoppes.

Race

I en interimanalyse af en igangværende outcome-undersøgelse identificerede en uafhængig sikkerhedsmonitoreringskomité en højere incidens af myopati end forventet hos kinesiske patienter, der tog Tredaptive og simvastatin 40 mg. Der bør derfor udvises forsigtighed, når kinesiske patienter behandles med Tredaptive sammen med simvastatin eller ezetimibe/simvastatin (især ved simvastatindoser på 40 mg eller derover). Da risikoen for myopati er dosisrelateret, bør Tredaptive ikke gives sammen med simvastatin 80 mg eller ezetimibe/simvastatin 10 mg/80 mg til kinesiske patienter. Det vides ikke, om der er en øget risiko for myopati hos andre asiatiske patienter, som behandles med Tredaptive samtidigt med simvastatin eller ezetimibe/simvastatin.

Nyreinsufficiens

Da nicotinsyre og dets metabolitter udskilles via nyrerne, bør Tredaptive anvendes med forsigtighed hos patienter med nyreinsufficiens.

Glucosepåvirkning

Nicotinsyrepræparater er blevet forbundet med øget koncentration af fasteblodsukkeret (se pkt. 4.8). Diabetikere eller potentielle diabetikere bør observeres. Justering af diæt og/eller hypoglykæmisk behandling kan være nødvendig.

Akut koronarsyndrom

Som med andre nicotinsyrepræparater bør der udvises forsigtighed, når Tredaptive anvendes til patienter med ustabil angina eller patienter i den akutte fase af myokardieinfarkt, især når disse patienter også får vasoaktive lægemidler, såsom nitrater, calciumkanalblokkere eller adrenerge blokkere.

Hæmatologisk påvirkning

Som med andre nicotinsyrepræparater er Tredaptive (2.000 mg/40 mg) blevet forbundet med små reduktioner i antallet af blodplader (se pkt. 4.8). Patienter, der skal have foretaget en operation, bør derfor vurderes nøje.

Urinsyrepåvirkning

Som med andre nicotinsyrepræparater er Tredaptive (2.000 mg/40 mg) blevet forbundet med små stigninger i urinsyrekoncentrationen (se pkt. 4.8). Tredaptive bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der har eller er disponeret for urinsyreigt.

Hypofosfatæmi

Som med andre nicotinsyrepræparater er Tredaptive blevet forbundet med små fald i fosfor. Derfor bør patienter med risiko for at få hypofosfatæmi følges tæt.

Anden information

Som med andre nicotinsyrepræparater bør patienter med icterus, hepatobiliær sygdom eller ulcus pepticum observeres nøje (se pkt. 4.2 og 4.3).

Hjælpestof

Tredaptive indeholder lactose. Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Indtagelse af alkohol eller varme drikke eller krydret mad kan forstærke *flushing*-effekten og bør derfor undgås omkring tidspunktet for indtagelse af Tredaptive.

Nicotinsyre

Nicotinsyres indvirkning på andre lægemidler

Antihypertensiv behandling: Nicotinsyre kan forstærke virkningen af ganglieblokerende stoffer og vasoaktive lægemidler, såsom nitrater, calciumkanalblokkere og adrenerge receptorblokkere, som kan resultere i postural hypotension.

HMG-CoA reductasehæmmer: Når simvastatin kombineredes med nicotinsyre, sås en beskeden stigning i simvastatinsyres (den aktive form af simvastatin) AUC og C_{max} , som kan være uden klinisk relevans. Tredaptives farmakokinetiske interaktion med statiner er kun blevet undersøgt for simvastatin (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers indvirkning på nicotinsyre

Galdesyrebindende lægemidler: Da samtidig administration af galdesyrebindende lægemidler kan reducere bioavailabiliteten af sure lægemidler, såsom nicotinsyre, anbefales det, at Tredaptive administreres >1 time før eller >4 timer efter administration af et galdesyrebindende lægemiddel.

Kosttilskud med nicotinsyre: Vitaminer eller andre ernæringstilskud med (≥ 50 mg/dag) nicotinsyre (eller nicotinamid) er ikke blevet undersøgt sammen med Tredaptive. Lægen bør overveje indtaget af nicotinsyre fra vitaminer og ernæringstilskud, når Tredaptive ordineres.

Lægemiddel-/laboratorietest-interaktioner: I uringlucoseprøver kan nicotinsyre også give falsk positive reaktioner med opløsning af kobbersulfat (Benedicts prøve).

Laropiprant

Laropiprants indvirkning på andre lægemidler

Midazolam: Flegangsdosering med laropiprant 40 mg påvirkede ikke midazolams farmakokinetik, der er et sensitivt CYP3A4-substrat. Derfor er laropiprant ikke en inducer eller hæmmer af CYP3A4. Plasmakoncentrationen af en af midazolams metabolitter, l'-hydroxymidazolam, steg imidlertid ca. 2

gange ved flergangsdosering af laropirant. Da 1'-hydroxymidazolam er en aktiv metabolit, kan midazolams sedative virkning øges, og forsigtighed bør udvises, når laropirant gives samtidigt med midazolam.

Andre lægemidler: Samtidig administration af laropirant 40 mg og midazolam øgede $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for 1'-hydroxymidazolam, en midazolammetabolit, med henholdsvis 98 % og 59 %. 1'-hydroxymidazolam metaboliseres overvejende af uridindiphosphat glucuronosyltransferaserne (UGT) 2B4 og 2B7. Kliniske og *in vitro*-undersøgelser understøtter den konklusion, at laropirant er en mild til moderat hæmmer af UGT2B4/UGT2B7. Meget få lægemidler metaboliseres overvejende af UGT2B4 eller UGT2B7. Forsigtighed bør udvises, når Tredaptive administreres sammen med lægemidler, der overvejende metaboliseres af UGT2B4 eller UGT2B7, f.eks. zidovudin.

I interaktionsundersøgelser havde laropirant ingen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetikken af følgende lægemidler: Simvastatin, warfarin, perorale kontrceptiva, rosiglitazon og digoxin. På basis af disse data forventes laropirant ikke at medføre interaktion med substrater af CYP-isozymerne 3A4, 2C9, 2C8 og humant P-glycoprotein (P-gp). I *in vitro*-undersøgelser hæmmede laropirant ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2E1-medierede reaktioner.

Clopidogrel: I en klinisk undersøgelse sås ingen relevant indvirkning af laropirant på clopidogrels hæmning af ADP-induceret blodpladeaggregation, men der var en beskeden stigning i clopidogrels hæmning af kollagen-induceret blodpladeaggregation. Denne effekt forventes ikke at have klinisk betydning, da laropirant ikke øgede blødningstiden, når det blev administreret sammen med clopidogrel i hele doseringsintervallet.

Acetylsalicylsyre: Sammenlignet med acetylsalicylsyre alene havde samtidig administration af laropirant og acetylsalicylsyre ingen indvirkning på kollagen-induceret blodpladeaggregation eller på blødningstiden i en klinisk undersøgelse (se pkt. 5.1).

Acetylsalicylsyre og clopidogrel: I en klinisk undersøgelse hos patienter med dyslipidæmi, der fik både acetylsalicylsyre (81 mg) og clopidogrel (75 mg), medførte laropirant forbigående (4 timer efter dosering) hæmning af trombocytfunktionen *in vivo* (vurderet på baggrund af blødningstid og trombocytaggregations-studier), men havde kun lille effekt i hele doseringsintervallet. Patienter, der får Tredaptive sammen med acetylsalicylsyre og clopidogrel, bør monitoreres tæt, som anbefalet i produktresuméet for disse lægemidler, og skal informeres om, at det kan tage længere tid end normalt at stoppe en blødning, og at de skal indberette al unormal blødning (sted eller varighed) til lægen.

Andre lægemidlers indvirkning på laropirant

CYP3A4-hæmmer: Clarithromycin (der er en potent hæmmer af CYP3A4 og P-gp) havde ingen klinisk relevant indvirkning på laropirants farmakokinetik. Laropirant er ikke et substrat af humant P-gp, og derfor forventes andre hæmmere af CYP3A4 og/eller P-gp heller ikke at have en klinisk relevant indvirkning på laropirants farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Tredaptive

Der er ingen data fra samtidig anvendelse af nicotinsyre og laropirant til gravide kvinder. Kombinationen er ikke testet i reproduktionstoksicitetsundersøgelser. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Tredaptive bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Nicotinsyre

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af højdosis-nicotinsyre til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist føtal udviklingstoksicitet ved høje doser af nicotinsyre (se pkt. 5.3).

Laropirant

Der foreligger ingen data for anvendelsen af laropiprant til gravide. Dyreforsøg har vist føtal udviklingstoksicitet ved høje doser laropiprant (se pkt. 5.3)

Amning

Tredaptive

Der er ikke udført undersøgelser med Tredaptive hos diegivende dyr. Beslutning om, hvorvidt amningen eller behandlingen skal fortsætte/ophøre, bør tages i forhold til den gavnlige virkning af amning for barnet og den gavnlige virkning af Tredaptive for kvinden.

Nicotinsyre

Nicotinsyre udskilles i modermælk.

Laropiprant

Det er ukendt, om laropiprant udskilles i modermælk. Dyreforsøg har vist udskillelse af laropiprant i mælken.

Fertilitet

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Svimmelhed er blevet rapporteret, hvilket der bør tages hensyn til, når man skal føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

I kliniske undersøgelser har mere end 5.700 patienter fået Tredaptive alene eller sammen med en HMG-CoA-reduktasehæmmer.

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Flushing er den mest almindelige bivirkning ved Tredaptive. *Flushing* er mest fremtrædende i hovedet, på halsen og den øverste del af kroppen. I fire aktive eller placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser (N=4.747, n=2.548, der tog Tredaptive) blev der rapporteret om *flushing* hos 12,3 % af de patienter, der fik Tredaptive. I disse undersøgelser var procentdelen af patienter, der fik Tredaptive, nicotinsyre (depotformuleringer, poolede) eller placebo/simvastatin (pooled), og som stoppede behandlingen på grund af *flushing*-relaterede symptomer (rødme, varme, kløe og prikken i huden) henholdsvis 7,2 %, 10,6 % og 0,4 %.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger er rapporteret under de kliniske studier og/eller ved brug af Tredaptive efter markedsføring (med eller uden et statin).

Bivirkningsfrekvenserne er opstillet i henhold til følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Sjælden</i> : rhinitis
Immunsystemet	<i>Ikke almindelig</i> : overfølsomhedsreaktion (se nedenfor) <i>Sjælden</i> : angioødem, type1-overfølsomhed <i>Ikke kendt</i> : anafylaktisk shock
Metabolisme og ernæring	<i>Ikke almindelig</i> : arthritis urica <i>Sjælden</i> : nedsat glucosetolerance

Systemorganklasse	Bivirkning
Psyriske forstyrrelser	<i>Ikke almindelig:</i> søvnløshed <i>Sjælden:</i> angst
Nervesystemet	<i>Almindelig:</i> hovedpine, paræstesi <i>Ikke almindelig:</i> svimmelhed <i>Sjælden:</i> migræne, synkope
Hjerte	<i>Ikke almindelig:</i> palpitationer <i>Sjælden:</i> atrieflimren og andre hjertearytmier, takykardi
Vaskulære sygdomme	<i>Meget almindelig:</i> flushing <i>Ikke almindelig:</i> hypotension <i>Sjælden:</i> ortostatisk hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Ikke almindelig:</i> dyspnø
Mave-tarm-kanalen	<i>Almindelig:</i> abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, kvalme, opkastning <i>Sjælden:</i> ødem i munden, opstød, ulcus pepticum
Lever og galdeveje	<i>Ikke kendt:</i> icterus
Hud og subkutane væv	<i>Almindelig:</i> erytem, pruritus, udslæt, urticaria <i>Ikke almindelig:</i> tør hud, makuløst udslæt <i>Sjælden:</i> acanthosis nigricans, hyperpigmentering, svedtendens (natte- eller koldsved) <i>Ikke kendt:</i> vesikuløst eller vesikulobulløst udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Ikke almindelig:</i> myalgi <i>Sjælden:</i> muskelsvaghed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Almindelig:</i> varmekølelse <i>Ikke almindelig:</i> kuldegysninger, smerter, perifere ødemer <i>Sjælden:</i> asteni, ansigtødem, generaliseret ødem
Undersøgelser	<i>Almindelig:</i> stigninger i ALAT og/eller ASAT (konsekutivt, $\geq 3 \times \text{ULN}$), fasteglucose (se nedenfor) <i>Ikke almindelig:</i> stigninger i kreatinkinase ($\geq 10 \times \text{ULN}$), LDH, urinsyre (se nedenfor) <i>Sjælden:</i> stigninger i total-bilirubin, amylase, fald i fosfor og trombocytal (se nedenfor)

Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret om en tilsyneladende overfølsomhedsreaktion (< 1 %). Denne er karakteriseret ved multiple symptomer, som kan inkludere: Angioødem, pruritus, erythema, paræstesi, bevidsthedstab, opkastning, urticaria, flushing, dyspnø, kvalme, urin- og afføringsinkontinens, koldsved, rysten, kuldegysninger, forhøjet blodtryk, hævede læber, brændende fornemmelse, medicinudslæt, artralgi, hævede ben og takykardi.

Undersøgelser

Der er sjældne rapporter om markante og vedvarende stigninger i serumtransaminaser (se pkt. 4.4). I kontrollerede kliniske undersøgelser var incidensen af klinisk relevante stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (øvre normalgrænse) konsekutivt) 1,0 % for patienter, der blev behandlet med Tredaptive med eller uden et statin. Disse stigninger var generelt symptomatiske og vendte tilbage til baseline efter seponering af behandlingen eller ved fortsat behandling.

Der sås klinisk relevante stigninger i kreatinkinase ($\geq 10 \times \text{ULN}$) hos 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med Tredaptive med eller uden et statin (se pkt. 4.4).

Andre unormale, rapporterede laboratorieværdier var stigninger i LDH, fasteglucose, urinsyre, totalt bilirubin og amylase samt fald i fosfor og fald i antal blodplader (se pkt. 4.4).

Som med andre nicotinsyrepræparater er der i kontrollerede kliniske undersøgelser med Tredaptive (2.000 mg/40 mg) rapporteret om stigninger i fasteglucose (en gennemsnitlig stigning på ca. 4 mg/dl), urinsyre (gennemsnitlig ændring i forhold til baseline på +14,7 %) samt fald i antal blodplader (en gennemsnitlig ændring i forhold til baseline på -14,0 %) (se pkt. 4.4). Hos diabetikere sås en gennemsnitlig stigning af HbA1c på 0,2 % (hvor modificering af hypoglykæmisk behandling var tilladt).

Øvrige bivirkninger, der er rapporteret sammen med andre nicotinsyrepræparater

Yderligere bivirkninger, som er blevet rapporteret sammen med andre nicotinsyrepræparater (med eller uden statin) ved brug efter markedsføring eller i kliniske studier, omfatter følgende:

Øjne: Cystisk makulært ødem, toksisk amblyopi.

4.9 Overdosering

Tredaptive

I tilfælde af overdosering er det hensigtsmæssigt at anvende de sædvanlige symptomatiske og understøttende forholdsregler. Der er rapporteret om tilfælde af overdosering; den højeste dosis, der var taget, var 5.000 mg/100 mg. Alle patienterne kom sig uden følgevirkninger. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger fra forsøgspersoner, der havde fået disse højere doser, svarede til en høj dosis af nicotinsyre og omfattede: *Flushing*, hovedpine, kløe, kvalme, svimmelhed, opkastning, diarré, epigastrisk og abdominal smerte/ubehag samt rygsmerter. Unormale laboratorieværdier inkluderede forhøjet amylase og lipase, nedsat hæmatokrit og okkult blod i afføringen.

Nicotinsyre

Ved overdosering af nicotinsyre bør understøttende forholdsregler anvendes.

Laropirant

I kontrollerede kliniske undersøgelser med raske forsøgspersoner var enkeltdoser af op til 900 mg laropirant og multiple doser op til 450 mg én gang dagligt i 10 dage generelt veltålt. Der er ingen erfaring med doser af laropirant over 900 mg hos mennesker. Forlænget kollageninduceret blodpladeaggregation sås hos forsøgspersoner, der fik multiple doser på 300 mg eller mere (se pkt. 5.1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidmodificerende midler, nicotinsyre og derivater, ATC-kode: C10AD52.

Tredaptive indeholder nicotinsyre, som i terapeutiske doser er et lipidmodificerende stof, og laropirant, der er en potent, selektiv prostaglandin D₂-antagonist (PGD₂) receptorsubtype 1 (DP₁). Nicotinsyre sænker koncentrationen af low-density lipoprotein kolesterol (LDL-C), totalt kolesterol (TC), very low density lipoprotein kolesterol (VLDL-C), apolipoprotein-B (apo-B, det væsentlige LDL-protein) triglycerider (TG) og lipoprotein(a) (Lp(a), en modificeret LDL-partikel) og øger koncentrationen af high-density lipoprotein kolesterol (HDL-C) og apolipoprotein-A-I (apo-A-I, den væsentlige proteinkomponent i HDL). Laropirant hæmmer PGD₂-medieret *flushing*, som er forbundet med administration af nicotinsyre. Laropirant har ingen effekt på lipidniveauerne og interfererer ikke med nicotinsyres indvirkning på lipider.

Nicotinsyre

Virkningsmekanisme

De mekanismer, hvorved nicotinsyre modificerer plasmalipidprofilen, er ikke fuldstændig forstået. Nicotinsyre hæmmer frigørelsen af frie fedtsyrer (FFA) fra adipøst væv, som kan bidrage til reduceret

Lp(a) (-17,6 % versus 1,1 %) og TC:HDL-C (-21,2 % versus 1,9 %) og havde også signifikant øget HDL-C (18,8 % versus -1,2 %) og apo-A-I (11,2 % versus 4,3 %) målt som ændring i procent i forhold til baseline. Generelt var behandlingseffekten på alle lipidparametre imellem grupperne konsistent på tværs af alle undersøgte patientundergrupper. Patienter, der fik MK524A, nicotinsyre (depotformulering) eller placebo, tog også statiner (29 % atorvastatin [5-80 mg], 54 % simvastatin [10-80 mg], 17 % andre statiner [2,5-180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), hvoraf 9 % også tog ezetimibe [10 mg]. Indvirkningen på lipider var den samme, hvad enten Tredaptive blev givet som monoterapi eller blev tilføjet til den igangværende statinbehandling med eller uden ezetimibe.

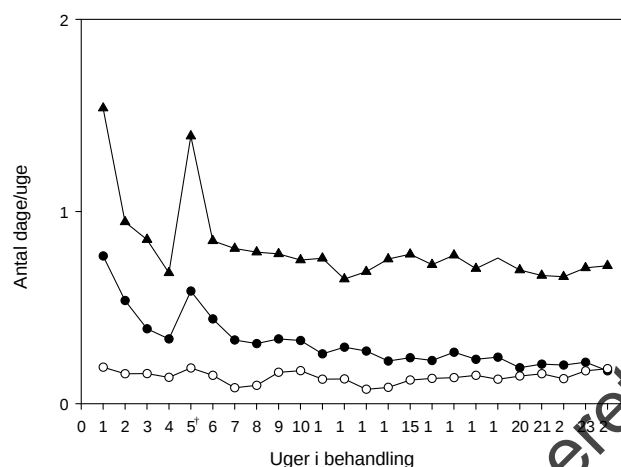
Placebojusteret respons for LDL-C, HDL-C og TG forekom højere hos kvinder end hos mænd og forekom højere hos ældre patienter (≥ 65 år) end hos yngre patienter (< 65 år).

I en multicenter, dobbeltblindet 12-ugers faktoriel undersøgelse reducerede Tredaptive 1.000 mg/20 mg og simvastatin signifikant LDL-C (henholdsvis -44,2 %, -37,4 % og -8,2 %), TG (henholdsvis -25,8 %, -15,7 % og -18,7 %), TC (henholdsvis -27,9 %, -25,8 % og -4,9 %), når det blev sammenlignet med simvastatin alene eller Tredaptive 1.000 mg/20 mg alene i 4 uger. HDL-C øgedes signifikant (henholdsvis 19,2 %, 4,2 % og 12,5 %). Sammenlignet med simvastatin alene eller Tredaptive (2.000 mg/40 mg) alene i 12 uger sænkede Tredaptive (2.000 mg/40 mg) sammen med simvastatin LDL-C (henholdsvis -47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), TG (henholdsvis -33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), apo B (henholdsvis -41,0 %, -28,8 %, -17,1 %) og TC (henholdsvis -29,6 %, -24,9 %, 9,1 %) samt LDL-C:HDL-C (henholdsvis -57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), non-HDL-C (henholdsvis -45,8 %, -33,4 %, -18,1 %) og TC:HDL-C (henholdsvis -43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) signifikant og øgede HDL-C signifikant (henholdsvis 27,5 %, 6,0 %, 23,4 %). Yderligere analyse viste, at Tredaptive (2.000 mg/40 mg) administreret sammen med simvastatin i sammenligning med simvastatin alene øgede apo-A-I signifikant (henholdsvis 8,6 %, 2,3 %) og reducerede Lp(a) signifikant (henholdsvis -19,8 %, 0,0 %). Tredaptives sikkerhed og effekt i kombination med simvastatin > 40 mg var ikke inkluderet i denne undersøgelse.

Flushing

I tre store kliniske undersøgelser, hvor patienter rapporterede *flushing*-symptomer blev målt, oplevede de patienter, der tog Tredaptive, mindre *flushing* end de patienter, der tog nicotinsyre (depotformuleringer). Hos patienter, der fortsatte i den første undersøgelse (24 uger), aftog hyppigheden af moderat eller mere udbredt *flushing* hos patienter, der blev behandlet med Tredaptive, og nærmede sig reaktionen hos de patienter, der fik placebo (se figur 1). Men hos de patienter, der blev behandlet med nicotinsyre (depotformulering) forblev hyppigheden af *flushing* konstant (efter uge 6).

Figur 1. Gennemsnitligt antal dage pr. uge med moderate eller mere udbredte* *flushing*-symptomer i ugerne 1-24

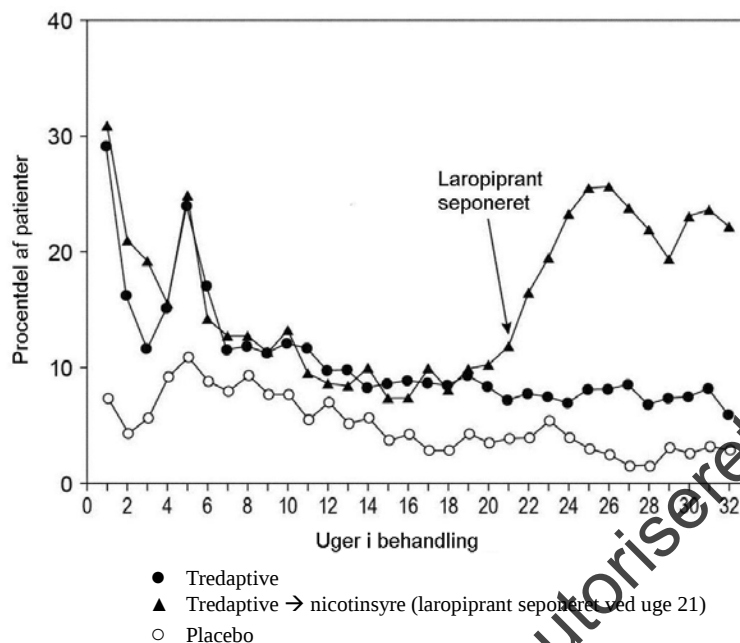


- Tredaptive (1.000 mg/20 mg til 2.000 mg/40 mg ved uge 5)
- ▲ Nicotinsyre (depotformulering 1.000mg to 2.000 mg ved uge 5)
- Placebo
- *Inkluderer patienter med moderate, svære eller ekstreme *flushing*-symptomer
- †Øgning af dosis ved uge 5

I den anden undersøgelse (16 uger), hvor acetylsalicylsyre var tilladt, oplevede de patienter, der fik Tredaptive, signifikant færre dage pr. uge med moderat eller mere udbredt *flushing* sammenlignet med nicotinsyre (taget som depotformulering med multi-step titrering fra 500 mg til 2.000 mg over 12 uger) ($p < 0,001$).

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 32-ugers multicenterstudie til at vurdere virkningen af seponering af laropiprant viste, at patienter med dyslipidæmi, hvor laropiprant blev seponeret efter 20 uger på Tredaptive, oplevede signifikant mere *flushing* end patienter, som fortsatte med at tage Tredaptive i form af antal dage pr. uge med moderat eller mere udbredt *flushing*, $p < 0,01$, figur 2. Incidensen og hyppigheden af moderat og mere udbredt *flushing* hos patienter, der fik Tredaptive i hele studiets varighed, faldt.

Figur 2
Procentdel af patienter med moderate eller mere udbredte flushing-symptomer hen over ugerne 1-32



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Tredaptive hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved homozygot familiær hyperkolesterolæmi. (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har onsdag forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tredaptive hos pædiatriske patienter i alderen 7-18 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Nicotinsyre

Efter en dosis på 2000 mg nicotinsyre, der blev administreret peroralt som to tabletter med modificeret udløsning af nicotinsyre/laropiprant sammen med mad, blev nicotinsyren absorberet med en mediantid til peak plasmakonzentration (T_{max}) på 4 timer, gennemsnitligt areal under kurven for plasmakonzentrationen over tid (AUC_{0-last}) på ca. 58,0 $\mu M \cdot t$ samt gennemsnitlig peak-plasmakonzentration (C_{max}) på ca. 20,2 μM . Biotilgængeligheden med eller uden mad er mindst 72 % baseret på fundet af nicotinsyredosen i urinen. Nicotinsyrens orale biotilgængelighed ændres ikke, når det tages sammen med et måltid med højt fedtindhold.

Laropiprant

Efter en 40 mg laropiprantdosis, der blev administreret peroralt som to tabletter med modificeret udløsning af nicotinsyre/laropiprant sammen med mad, absorberedes laropiprant hurtigt med en median T_{max} på 1 time, gennemsnitlig $AUC_{0-\infty}$ på ca. 13 $\mu M \cdot t$ og en gennemsnitlig C_{max} på ca. 1,6 μM . Absorptions hastigheden og -graden ændredes ikke ved et måltid med højt fedtindhold. Laropiprants farmakokinetik er lineær og udviser omtrentlige dosisproportionale stigninger i AUC og C_{max} og ingen tegn på tidsafhængig clearance.

Laropiprants gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er ca. 71 % efter en 40 mg dosis, når denne administreres som to tabletter med modificeret udløsning af nicotinsyre/laropiprant efter en nats faste.

Distribution

Nicotinsyre

Nicotinsyre er bundet mindre end 20 % til serumproteiner.

Laropiprant

Gennemsnitlig distributionsvolumen ved steady state efter en enkelt 40 mg intravenøs dosis af laropiprant til raske forsøgspersoner er ca. 70 liter. Laropiprant er i høj grad (>99 %) bundet til plasmaproteiner, og dets binding er uafhængig af koncentrationen. Laropiprant passerer placenta hos rotter og kaniner.

Biotransformation

Nicotinsyre

Nicotinsyre gennemgår ekstensiv first-pass-metabolisme ad to veje, som er afhængig af dosis og dosishastighed. Den første metaboliseringsvej resulterer i dannelsen af nicotinamidadenindinukleotid (NAD) og nicotinamid. Hos mennesker metaboliseres nicotinamid desuden overvejende til N-methylnicotinamid (MNA) og til N-methyl-2-pyridon-5-carboxamid (2PY). Den anden metaboliseringsvej konjugerer glycin med nicotinsyre til dannelsen af nicotinursyre (NUA). Ved lave doser af nicotinsyre eller lavere absorptionshastighed er den første metaboliseringsvej dominerende. Ved højere doser eller højere absorptionshastigheder er NAD-vejen mættet, og en stigende fraktion af den perorale dosis når blodbanen uændret som nicotinsyre. Metaboliseringsvejen, hvor glycin konjugeres, mættes ikke gennem det klinisk relevante dosisområde på basis af den dosisproportionale stigning i plasmakoncentrationen af NUA fra 1.000-2.000 mg.

I *in vitro*-undersøgelser hæmmede nicotinsyre og dets metabolitter ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4-medierede reaktioner eller estradiols UGT1A1-medierede 3-glucuronidering.

Laropiprant

Laropiprant metaboliseres primært via acylglucuronidering med en mindre komponent af oxidativ metabolisme efterfulgt af udskillelse af glucuronid i fæces (via galden) og urin. Laropiprant og dets acylglucuronidkonjugat er de største cirkulerende komponenter i plasma hos mennesker. *In vitro*-undersøgelser har vist, at laropiprants acylglucuronidkonjugat havde mindst 65 gange reduceret affinitet til DP₁ i sammenligning med laropiprant; dette forventes derfor ikke at bidrage til laropiprants totale DP₁-affinitet. Den største komponent (73 % af radioaktiviteten) i fæces er laropiprant (bestående af uabsorberet aktiv substans og/eller hydrolyseret glucuronidsyrekonjugat). I urinen er den primære komponent acylglucuronidkonjugatet (64 % af radioaktiviteten) med mindre bidrag fra stamproduktet (5 %). Laropiprants oxidative metabolisme katalyseres primært af CYP3A4, mens mange UGT-isoformer (1A1, 1A3, 1A9 og 2B7) katalyserede acylglucuronideringerne.

Elimination

Nicotinsyre

Nicotinsyre udskilles overvejende i urinen som metabolitter.

Laropiprant

Laropiprant elimineres primært via acylglucuronidering efterfulgt af glucuronidudskillelse i fæces (via galden) og urin. Efter peroral administration af ^{14}C -laropiprant hos mennesker blev ca. 68 % af dosis genfundet i fæces (primært som stamprodukt indeholdende uabsorberet aktiv substans og/eller hydrolyseret glucuronidsyrekonjugat), og 22 % blev genfundet i urinen (primært som metabolitter). Størstedelen af dosis blev udskilt inden for 96 timer. Den tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) efter en dosis på 40 mg laropiprant, som blev administreret som to tabletter med modificeret udløsning af nicotinsyre/laropiprant sammen med mad, var ca. 17 timer. Farmakokinetisk steady state opnåedes inden for 2 dage efter dosering én gang dagligt af laropiprant med minimal akkumulation i AUC (ca. 1,3 gange) og $C_{\max}$ (ca. 1,1 gange).

Patientkarakteristika

Nyreinsufficiens

Tredaptive: Anvendelse til patienter med nyreinsufficiens er ikke undersøgt.

Nicotinsyre: Se pkt. 4.4.

Laropiprant: Administration af laropiprant 40 mg til ikke-dialyserede patienter med svær nyreinsufficiens resulterede ikke i klinisk relevant forandring i laropiprants AUC og $C_{\max}$, når man sammenlignede med raske kontrolpersoner. Da der ikke sås effekt ved svær nyreinsufficiens, forventedes ingen effekt hos patienter med mild eller moderat nyreinsufficiens. Indvirkningen af end-stage renal failure og dialyse på laropiprants farmakokinetik kan ikke udledes fra denne undersøgelse.

Leverinsufficiens

Tredaptive: Anvendelse til patienter med leverinsufficiens er ikke undersøgt.

Nicotinsyre: Se pkt. 4.3 og 4.4.

Laropiprant: I overensstemmelse med karakteristika for et lægemiddel, der primært elimineres via metabolisme, har moderat leversygdom signifikant indvirkning på laropiprants farmakokinetik med en stigning i AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis ca. 2,8 og 2,2 gange.

Køn

Nicotinsyre: Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn. Køn har ingen klinisk relevant effekt på nicotinsyres (depotformulering) farmakokinetik. Der er ingen forskel i nicotinsyres perorale biotilgængelighed hos mænd og kvinder, der får *Tredaptive*. Kvinder har en beskedent stigning i nicotinurinsyres og nicotinsyres plasmakoncentration sammenlignet med mænd.

Laropiprant: Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn. Køn har ingen klinisk relevant effekt på laropiprants farmakokinetik.

Ældre

Nicotinsyre: Farmakokinetiske data for ældre (≥ 65 år) er ikke tilgængelige. Alder har ingen klinisk relevant effekt på nicotinsyres (depotformulering) farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af personer i alderen 18-65 år. Der er ingen ændring i nicotinsyres perorale biotilgængelighed med alderen.

Laropiprant: Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre. Alder har ingen klinisk relevant effekt på laropiprants farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Tredaptive: Der er ikke udført undersøgelser med børn.

Race

Nicotinsyre: Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af race. Race har ingen klinisk relevant effekt på nicotinsyres (depotformulering) farmakokinetik på basis af farmakokinetiske data, herunder

latinamerikanere, hvide, negroide og indianere. Forsigtighed bør udvises ved behandling af kinesiske patienter med Tredaptive i kombination med simvastatin eller ezetimibe/simvastatin (især ved simvastatindoser på 40 mg eller derover). (Se pkt. 4.4).

Laropiprant: Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af race. Race har ingen klinisk relevant effekt på laropiprants farmakokinetik på basis af en sammensat analyse af farmakokinetiske data, herunder hvide, latinamerikanere, negroide, asiater og indianere.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Tredaptive

I prækliniske undersøgelser sås kun effekt ved eksponeringer, der blev anset for at være tilstrækkeligt over den maksimale eksponering for mennesker, hvilket tyder på ringe relevans for brugen til mennesker.

Sikkerheden af samtidig administration af nicotinsyre og laropiprant blev vurderet hos hunde og rotter. Toksikologiske fund i disse undersøgelser af samtidig administration var i overensstemmelse med de fund, der blev gjort, når nicotinsyre og laropiprant blev administreret enkeltvis.

Nicotinsyre

Der blev observeret nedbrydning i maven og levercellevakuolisering hos rotter efter 6 måneders dosering ved systemiske eksponeringsværdier på mindst 179 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker. Retinopati og/eller cornealæsioner sås hos hunde efter 6 måneders dosering ved systemiske eksponeringsværdier på mindst 240 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker.

Nicotinsyre var ikke karcinogent hos mus ved livslang eksponering. Mus i denne undersøgelse fik ca. 9-13 gange en human nicotinsyredosis på 2.000 mg/dag fastlagt på basis af mg/m². Nicotinsyre viste ingen mutagen effekt i *in vitro*-assays.

Der er ikke set nicotinsyrerelaterede bivirkninger hos han- og hunrotter ved eksponeringer, der var op til ca. 391 gange human AUC for nicotinsyre baseret på AUC ved den anbefalede daglige dosis til mennesker.

Nicotinsyre var ikke teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringer, der var op til ca. henholdsvis 253 og 104 gange human AUC for nicotinsyre ved anbefalet daglig dosis til mennesker. Hos rotter sås føtotoksiske virkninger (signifikant nedsat fostervægt associeret med nedsatforbening af korsben og halehvirvler og en øget forekomst af fostre med stedvis ufuldstændig forbening af knogler) uden at der var tegn på maternal toksicitet ved eksponeringer, der var ca. 959 gange human AUC for nicotinsyre ved anbefalet daglig dosis til mennesker. Lignende behandlingsrelaterede forandringer blev set hos kaninfostre men med tilstedeværelse af maternal toksicitet ved eksponeringer, der var ca. 629 gange human AUC for nicotinsyre ved anbefalet daglig dosis til mennesker.

Laropiprant

Ketonuri og hepatocellulær centrilobulær hypertrofi sås hos rotter i gentagne dosistoksicitetsundersøgelser med op til 6 måneders dosering. Den hepatocellulære centrilobulære hypertrofi var i overensstemmelse med den specifikke enzyminduktion hos gnavere. Niveaue af doseringer, hvor der ikke observeredes skadelige virkninger (NOAEL), var mindst 118 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker.

Stigninger i serumalaninaminotransferase (ALAT) sås i alle hundeundersøgelserne ved systemisk eksponering, der var mindst 14 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker. Der sås ikke andre virkninger i hundeundersøgelser med eksponeringer på mindst 100 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker.

Laropiprant var ikke karcinogent i 2-års undersøgelser på mus og rotter ved de højeste doser, der blev testet, hvilket repræsenterer mindst 218-289 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker.

Laropiprant var ikke mutagent eller klastogent i en række af genetiske toksilogiundersøgelser.

Der blev ikke observeret skadelige virkninger på fertiliteten hos han- eller hunrotter, der fik laropiprant før og under parring, ved systemiske eksponeringsniveauer, der var mindst 289 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker.

Laropiprant var ikke teratogent hos rotter eller kaniner ved systemiske eksponeringsniveauer, der var mindst 153 og 438 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker. Undersøgelser vedrørende reproduktionstoksicitet viste lette behandlingsrelaterede fald i den gennemsnitlige maternelle vægtforøgelse og i fosterets kropsvægt, lette stigninger i mortaliteten blandt ungerne, og der sås øget incidens af overtallige ribben og ufuldstændig forbening af sternebra hos fostret hos rotter ved systemiske eksponeringsniveauer på mindst 513 gange eksponeringen hos mennesker på basis af AUC for den anbefalede daglige dosis til mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellose (E464)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Natriumstearylfumarat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosematrik
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/Aclar blister: 2 år.
Aluminium/aluminium blister: 18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig PVC/Aclar blister med push-through aluminiumsfolie, der indeholder 14 tabletter med modificeret udløsning. Pakningsstørrelser à 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletter med modificeret udløsning, multipakninger med 196 (2 pakninger à 98) tabletter med modificeret udløsning og 49 x 1 tabletter med modificeret udløsning i perforeret enkelt dosisblister.

Aluminium/aluminiumblister med push-through folie, der indeholder 7 tabletter med modificeret udløsning. Pakningsstørrelser à 14, 28, 56, 168 tabletter med modificeret udløsning og 32 x 1 tabletter med modificeret udløsning i perforeret enkeltdosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 3. juli 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Tredaptive findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at det lægemiddelovervågningssystem, som er beskrevet i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af lægemidlet.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (til Alu/Alublister)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
Nicotinsyre/laropiprant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 1.000 mg nicotinsyre og 20 mg laropiprant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter med modificeret udløsning
28 tabletter med modificeret udløsning
56 tabletter med modificeret udløsning
168 tabletter med modificeret udløsning
32 x 1 tabletter med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/459/009 14 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/010 28 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/011 56 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/013 168 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/014 32 x 1 tabletter med modificeret udløsning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tredaptive

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON (til PVC/Aclar blister)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
Nicotinsyre/laropiprant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 1.000 mg nicotinsyre og 20 mg laropiprant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter med modificeret udløsning
28 tabletter med modificeret udløsning
56 tabletter med modificeret udløsning
84 tabletter med modificeret udløsning
98 tabletter med modificeret udløsning
168 tabletter med modificeret udløsning
196 tabletter med modificeret udløsning
Multipakning indeholdende 196 (2 pakninger à 98) tabletter med modificeret udløsning
49 x 1 tabletter med modificeret udløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/459/001 14 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/002 28 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/00356 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/004 84 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/005 98 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/006 168 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/007 196 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/008 49 x 1 tabletter med modificeret udløsning
EU/1/08/459/012 196 (2 pakninger à 98) tabletter med modificeret udløsning

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Tredaptive

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLANGE EMBALLAGE

Multipakninger à 196 (2 pakninger à 98 tabletter med modificeret udløsning) – uden blå boks (til PVC/Aclar blister)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
Nicotinsyre/laropiprant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet med modificeret udløsning indeholder 1.000 mg nicotinsyre og 20 mg laropiprant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 tabletter med modificeret udløsning. Del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/459/012

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRILLESKRIFT

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning
Nicotinsyre/laropiprant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tabletter med modificeret udløsning nicotinsyre/laropirant

Læs denne indlægsseddel grundigt inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tredaptive
3. Sådan skal De tage Tredaptive
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Navnet på Deres medicin er Tredaptive. Den indeholder to forskellige aktive stoffer:

- nicotinsyre, medicin som ændrer indholdet af fedtstoffer i blodet og
- laropirant, som mindsker rødmen, der er en almindelig bivirkning ved nicotinsyre.

Sådan virker Tredaptive

Tredaptive bruges som tillæg til diæt for at:

- sænke det "dårlige" kolesterol. Dette sker ved at sænke den totale mængde af kolesterol, LDL-kolesterol, fedtholdige stoffer (triglycerider) og apo-B (en del af LDL) i blodet.
- øge mængden af det "gode" kolesterol (HDL-kolesterol) og apo-A-I (en del af HDL).

Hvad bør De vide om kolesterol og triglycerider?

Kolesterol er et af flere fedtstoffer i blodet. Totalt kolesterol består hovedsageligt af "dårligt" (LDL) og "godt" (HDL) kolesterol.

LDL-kolesterol kaldes ofte det "dårlige" kolesterol, fordi det kan ophobe sig i blodårerne og danne plak. Med tiden kan denne ophobning af plak føre til tilstopning af blodårerne. Denne tilstopning kan sænke eller blokere blodtilførslen til livsvigtige organer som hjerte og hjerne. Når blodtilførslen blokeres, kan det resultere i et hjerte- eller slagtilfælde.

HDL-kolesterol kaldes ofte det "gode" kolesterol, fordi det er med til at forhindre det "dårlige" kolesterol i at tilstoppe blodårerne, og fordi det beskytter mod hjertesygdom.

Triglycerider er et andet fedtstof i blodet, der kan øge risikoen for hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er der i begyndelsen ingen tegn på kolesterolproblemer. Lægen kan måle kolesterotet i en enkel blodprøve. Gå til lægen regelmæssigt for at følge Deres kolesteroltal, og tal med lægen om målet for Dem.

Tredaptive bruges som tillæg til diæt og motion hos voksne patienter med primær hyperkolesterolemie eller blandet dyslipidæmi (dvs. ændringer i blodets indhold af fedtstoffer):

- når mængden af kolesterol ikke kan kontrolleres ved hjælp af et statin alene (en gruppe af kolesterolsænkende lægemidler, der virker i leveren).
- når De ikke kan tåle et statin, eller når De ikke må få et statin.

Patienter med kombineret dyslipidæmi har et højt indhold af det "dårlige" LDL-kolesterol og triglycerider (en slags fedt) i blodet og et lavt indhold af det "gode" HDL-kolesterol. Ved primær hyperkolesterolemie er indholdet af kolesterol i blodet højt. Primær betyder, at årsagen til hyperkolesterolemien ikke er kendt.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage Tredaptive

Tag ikke Tredaptive hvis

- De er allergisk over for nicotinsyre, laropirant eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tredaptive (angivet i punkt 6).
- De har leverproblemer.
- De har mavesår.
- De har pulsåreblødning.

Tag ikke Tredaptive, hvis noget af ovenstående passer på Dem. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apoteket, før De tager Tredaptive.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl lægen om Deres helbredstilstand. Kontakt lægen eller apoteket, før De tager medicinen, hvis:

- De har allergi.
- De tidligere har haft leversygdom, gulsot (leversygdom, der medfører gulfarvning af huden og det hvide i øjnene) eller sygdom i lever og galdegang (hepatobiliær sygdom).
- De har nyreproblemer.
- De har problemer med skjoldbruskkirtlen.
- De drikker væsentlige mængder alkohol.
- De selv eller et nært familiemedlem har en arvelig muskelsygdom, eller hvis De har haft muskelproblemer under behandling med kolesterolsænkende lægemidler såsom "statiner" eller fibrater.
- De har uforklarlige muskelsmerter, muskelømhed eller muskelsvaghed. Hvis De har disse symptomer, skal De straks kontakte lægen.
- De har forhøjet blodsukker eller diabetes.
- De har hjerteproblemer.
- De skal opereres.
- De har nedsyregigt.
- De har lav koncentration af fosfor.
- De er over 70 år gammel.
- De tager simvastatin (et statin) eller et lægemiddel, der indeholder simvastatin, og De er kineser.

Hvis De er i tvivl om noget af ovenstående passer på Dem, skal De tale med lægen eller apoteket, før De tager Tredaptive.

Blodprøver og kontrol

- Gå regelmæssigt til lægen for at få kontrolleret Deres LDL (det "dårlige" kolesterol) og HDL (det "gode" kolesterol) samt indholdet af triglycerider i blodet.
- Lægen bør tage en blodprøve, før De begynder at tage Tredaptive for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker.

- Lægen vil måske også tage blodprøver af og til, efter De er begyndt at tage Tredaptive for at kontrollere, hvor godt Deres lever virker, og om der er andre bivirkninger.

Børn og teenagere

Tredaptive er ikke undersøgt hos børn og unge under 18 år. Derfor må Tredaptive ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Tredaptive

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Det er særlig vigtigt for lægen eller apoteket at vide, om De tager følgende:

- Medicin til at sænke blodtrykket.
- Medicin til at sænke kolesterol kaldet "galdesyrebindende lægemidler", f.eks. colestyramin.
- Zidovudin, medicin der bruges til hiv.
- Midazolam, medicin der bruges til at gøre Dem søvnig før lægelige indgreb.
- Vitaminer eller kosttilskud, som indeholder nicotinsyre.
- Clopidogrel og acetylsalicylsyre (ASA), medicin som forebygger blodpropper.
- Medicin til at sænke kolesterol kaldet "statiner".

Fortæl det også til lægen, hvis De er kineser og tager simvastatin (et statin) eller medicin, der indeholder simvastatin.

Hvis De er i tvivl om noget af ovenstående passer på Dem, skal De tale med lægen eller apoteket, før De tager Tredaptive.

Brug af Tredaptive sammen med mad, drikke og alkohol

- For at mindske risikoen for rødmen bør De undgå at drikke alkohol eller varme drikke og at spise krydret mad tæt på det tidspunkt, hvor De tager Tredaptive.
- Det er vigtigt, at De følger vejledningen i afsnit 3 **Sådan skal De tage Tredaptive.**

Graviditet og amning

Tredaptive må ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Tal med lægen, før De tager Tredaptive, hvis:

- De er gravid eller planlægger at blive gravid. Det er ukendt, om Tredaptive kan skade Deres ufødte barn.
- De ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om Tredaptive går over i modermælken. Nicotinsyre, der er en af bestanddelene i Tredaptive, går dog over i modermælken.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel. Lægen vil beslutte, om Tredaptive er rigtigt for Dem.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan føle sig svimle, efter de har taget Tredaptive. Hvis De bliver svimmel, skal De undgå at køre bil eller betjene maskiner, efter De har taget Tredaptive.

Tredaptive indeholder lactose

Tredaptive indeholder et sukkerstof, der kaldes lactose. Hvis De af Deres læge har fået at vide, at der er visse sukkkestoffer, De ikke kan tåle, skal De kontakte lægen, før De tager denne medicin.

3. Sådan skal De tage Tredaptive

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget skal De tage

- De bør starte med at tage én tablet om dagen.
- Efter 4 uger kan lægen øge dosis til to tabletter om dagen.
- Hvis De skifter fra et depotlægemiddel, der indeholder 2.000 mg nicotinsyre eller mere, kan lægen sætte Deres behandling i gang med to Tredaptive-tabletter om dagen. Hvis De skifter fra et depotlægemiddel, der indeholder mindre end 2.000 mg nicotinsyre, skal De starte med at tage én Tredaptive tablet om dagen. Efter 4 uger vil lægen måske hæve dosis til to tabletter om dagen.

Sådan skal De tage Tredaptive

- Tag Tredaptive én gang dagligt, om aftenen eller ved sengetid.
- Tag Tredaptive sammen med mad.
- Slug tabletten hel. For at Deres medicin skal virke efter hensigten, må De ikke dele, bryde, knuse eller tygge tabletten, før De sluger den.
- Undgå at drikke alkohol eller varme drikke og at spise krydret mad tæt på det tidspunkt, hvor De tager Tredaptive. Dette vil nedsætte risikoen for rødmen (rødme af huden, varmekølelse, kløe eller prikkende fornemmelse, især i hovedet, på halsen, brystet og den øverste del af ryggen).
- At tage acetylsalicylsyre før De tager Tredaptive vil ikke mindske Deres rødmen mere, end hvis De tager Tredaptive alene. Det er derfor ikke nødvendigt at tage aspirin for at mindske symptomerne på rødmen. Hvis De tager aspirin af andre grunde, skal De fortsat følge lægens råd.

Hvis De har taget for meget Tredaptive

- I forbindelse med overdosis har man set følgende bivirkninger:
Rødmen, hovedpine, kløe, kvalme, svimmelhed, opkastning, diarré, mavesmerter/mavegener samt smerter i ryggen.
- Hvis De har taget mere, end De skulle, skal De straks kontakte lægen eller apoteket.

Hvis De har glemt at tage Tredaptive

- Hvis De glemmer en dosis, skal De ikke tage en ekstra dosis. Fortsæt med den sædvanlige dosis den næste aften eller ved sengetid. Men hvis De ikke har taget Tredaptive i 7 dage eller mere i træk, skal De tale med lægen, før De igen begynder at tage Tredaptive.

Hvis De holder op med at tage Tredaptive

De må ikke holde op med at tage Tredaptive uden at tale med lægen. Deres kolesterolproblemer kan vende tilbage.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tredaptives bivirkninger er:

Meget almindelige (kan berøre flere end 1 ud af 10 personer)

- Rødmen (som normalt medfører rødme af huden, varmekølelse, kløe eller prikkende fornemmelse, især i hovedet, på halsen, brystet eller den øverste del af ryggen). Hvis rødmen forekommer, er symptomerne generelt mest tydelige i starten og aftager normalt med tiden.

Almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i hænder eller fødder
- Mavesmerter
- Diarré
- Maveproblemer eller halsbrand
- Kvalme
- Opkastning
- Kløe
- Udslæt
- Nældefeber

Ikke almindelige (kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

- Urinsyregigt
- Søvnløshed
- Svimmelhed
- Hjertebanken (man mærker sit hjerteslag)
- Lavt blodtryk
- Stakåndethed
- Tør hud
- Udslæt med flade, røde pletter
- Muskelsmerter eller -ømhed
- Kuldegysninger
- Smerter
- Hævede fingre, tæer eller ankler

Desuden er en eller flere af følgende symptomer set som del af en allergisk reaktion over for Tredaptive.

- Hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg som kan medføre besvær med at trække vejret eller synke (angioødem som kan kræve omgående behandling)
- Besvimelse
- Kortåndethed
- Manglende kontrol over urin og afføring
- Koldsved
- Skælven
- Kuldegysninger
- Forhøjet blodtryk
- Hævede læber
- Brændende fornemmelse
- Udslæt over hele kroppen
- Ledsmerter
- Hævede ben
- Hurtig hjerterytme

Sjælden (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer)

- Løbenæse
- Nedsat glucose-(sukker)tolerance
- Angst
- Migræne

- Besvimelse
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Svimmelhed, når man rejser sig op
- Opstød
- Mavesår
- Hudsygdom med mørke, fløjsagtige pletter kaldet acanthosis nigricans
- Mørke hudpletter
- Svedtendens
- Muskelsvaghed
- Svaghed
- Udbredt hævelse

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data

Desuden er følgende bivirkninger blevet rapporteret efter markedsføring af Tredaptive og/eller andre nicotinsyrepræparater (alene og/eller sammen med visse andre kolesterolsænkende lægemidler):

- En pludselig alvorlig, allergisk reaktion (anafylaktisk shock). Symptomerne omfattede besvimelse, kortåndethed, hvæsende vejrtrækning eller besvær med at trække vejret, hævelse af ansigt, læber, tunge samt kløe eller udslæt på huden. **Denne tilstand kræver omgående lægehjælp.**
- Toksisk amblyopi og cystisk makulært ødem, der er øjenssygdomme, som kan medføre sløret eller nedsat syn eller synstab
- Gulfarvning af hud og/eller øjne (gulsot)
- Blæreformet udslæt

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakning og blister efter EXP.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tredaptive indeholder:

- Aktive stoffer: Nicotinsyre og laropiprant. Hver tablet indeholder 1.000 mg nicotinsyre og 20 mg laropiprant.
- Øvrige indholdsstoffer: Hypromellose (E464), silica (kolloid vandfri) (E551), natriumstearyl fumarat, hydroxypropylcellulose (E463), mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat og magnesiumstearat.

Medicinen fås som en tablet med modificeret udløsning. Det betyder, at et eller flere af de aktive stoffer frigives langsomt over et stykke tid.

Udseende og pakningsstørrelser

Hver tablet med modificeret udløsning er kapselformet, hvid til off-white, med "552" præget på den ene side.

Uigennemsigtig PVC/Aclar blister med push-through aluminiumfolie i pakningsstørrelser à 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletter med modificeret udløsning, multipakninger med 196 (2 pakninger à 98) tabletter med modificeret udløsning og 49 x 1 tabletter med modificeret udløsning i perforeret enkelt dosisblister.

Aluminium/aluminium blister med push-through folie i pakningsstørrelser à 14, 28, 56, 168 tabletter med modificeret udløsning og 32 x 1 tabletter med modificeret udløsning i perforeret enkelt dosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 6JU
Storbritannien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/YYYY}

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.