

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tredaptive 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 128,4 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Δισκίο με σχήμα καψακίου, λευκό έως υπόλευκο, με το ανάγλυφο '552' στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tredaptive ενδείκνυται για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς με συνδυασμένη μικτή δυσλιπιδαιμία (χαρακτηριζόμενη από υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης) και σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή).

Το Tredaptive θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής (στατίνες), όταν η δράση της μονοθεραπείας με αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής, όσον αφορά τη μείωση της χοληστερόλης, είναι ανεπαρκής. Δύναται να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μόνο σε ασθενείς στους οποίους οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής θεωρούνται ακατάλληλοι ή μη ανεκτοί. Η διαίτα και άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση σωματικού βάρους) θα πρέπει να συνεχίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tredaptive.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση έναρξης είναι ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης (1.000 mg νικοτινικό οξύ/20 mg λαροπιπράνη) μία φορά την ημέρα. Μετά από τέσσερις εβδομάδες, συνιστάται να ανέλθουν οι ασθενείς στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg λαμβανόμενη ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (1.000 mg/20 mg το καθένα) μία φορά την ημέρα. Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 2.000 mg/40 mg δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς δεν συνιστώνται.

Εάν παραληφθεί η λήψη του Tredaptive για λιγότερο από 7 συνεχόμενες ημέρες, οι ασθενείς μπορούν να επαναρχίσουν τη θεραπεία με βάση την τελευταία ληφθείσα δόση. Εάν παραληφθεί η λήψη του Tredaptive για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει στη δόση των 1.000 mg/20 mg για 1 εβδομάδα, πριν την αύξηση στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg.

Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από δόση των 2.000 mg ή μεγαλύτερη παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος, η χορήγηση του Tredaptive μπορεί να αρχίσει στη δόση των

2.000 mg/40 mg. Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από δόση μικρότερη των 2.000 mg, παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος, η χορήγηση του Tredaptive θα πρέπει να αρχίσει στη δόση έναρξης των 1.000 mg/20 mg και να ανέλθει στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg μετά από τέσσερις εβδομάδες. Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε Tredaptive, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει στη δόση των 1.000 mg/20 mg και να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg μετά από τέσσερις εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tredaptive σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Η χρήση του Tredaptive σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί. Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του νικοτινικού οξέος, το Tredaptive αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική ή ανεξήγητη ηπατική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή το νικοτινικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Ταυτόχρονη θεραπεία

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν προσφέρει επιπρόσθετη μείωση της έξαψης, πέραν αυτής που εμφανίζεται με το Tredaptive. Γι' αυτό, η θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ για τη μείωση των συμπτωμάτων της έξαψης δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επειδή η συγχορήγηση ουσιών που δεσμεύουν τα χολικά οξέα μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα όξινων φαρμακευτικών προϊόντων όπως του νικοτινικού οξέος, συνιστάται το Tredaptive να χορηγείται >1 ώρα πριν ή >4 ώρες μετά τη χορήγηση ουσίας που δεσμεύει τα χολικά οξέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα, μαζί με τροφή, το βράδυ ή πριν από την κατάκλιση. Για να διατηρηθούν οι ιδιότητες ελεγχόμενης αποδέσμευσης, τα δισκία δεν πρέπει να διχοτομούνται, να θραύονται, να συνθλίβονται ή να μασώνται πριν την κατάποση. Για να μειωθεί η πιθανότητα έξαψης, θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη οινοπνεύματος ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών κατά την ώρα λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερไวσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σημαντική ή ανεξήγητη ηπατική δυσλειτουργία.
- Άσθμα ενεργού πεπτικού έλκους.
- Αρτηριακή αιμορραγία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το Tredaptive συγχορηγείται με μία στατίνη, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ηπατικές επιδράσεις

Η αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης (κρυσταλλικό) νικοτινικό οξύ σε Tredaptive δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, έχουν υπάρξει περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατικής νέκρωσης, σε ασθενείς στους οποίους έγινε αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε νικοτινικό οξύ παρατεταμένης δράσης σε ισοδύναμες δόσεις.

Γι' αυτό, οι ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε Tredaptive, θα πρέπει να ξεκινήσουν από τη δόση των 1.000 mg/20 mg.

Το Tredaptive θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινόπνευματος και/ή έχουν προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου.

Όπως με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες, τα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος έχουν συσχετισθεί με μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Συνιστώνται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη, κάθε 6 έως 12 εβδομάδες για τον πρώτο χρόνο και περιοδικά (π.χ. ανά εξάμηνο) κατόπιν. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου οι ανωμαλίες εξαλειφθούν. Συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή του Tredaptive εάν διαπιστωθεί επιμένονσα αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε επίπεδα ≥ 3 X ULN.

Επίδραση στο σκελετικό μν

Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομύλωσης έχουν συσχετισθεί με τη συγχρηγή των αυξημένων δόσεων (≥ 1.000 mg/ημέρα) νικοτινικού οξέος και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι γιατροί που σχεδιάζουν να χορηγήσουν συνδυασμένη θεραπεία με στατίνες και Tredaptive, θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας, ή αδυναμίας, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και όταν η δόση, όποιου από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, αυξάνεται. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση της κινάσης της κρεατίνης (CK) στον ορό, αλλά δεν υπάρχει εξασφάλιση ότι με την παρακολούθηση αυτή μπορεί να προληφθεί η εμφάνιση σοβαρής μυοπάθειας.

Πρέπει να εφιστάται προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύλωση.

- Ηλικία >70 ετών
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
- Προσωπικό ή οικογενές ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με μία στατίνη ή φιβράτη
- Κατάχρηση αλκοόλ

Εάν εμφανισθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες ενόσω ένας ασθενής λαμβάνει Tredaptive με μία στατίνη, πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα, επί απουσίας έντονης εξάσκησης, βρεθούν να είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Φυλά

Σε μία ενδιάμεση ανάλυση μίας εν εξελίξει κλινικής μελέτης εκβάσεων, μία ανεξάρτητη επιτροπή που παρακολούθησε την ασφάλεια, διαπίστωσε συχνότητα μυοπάθειας μεγαλύτερη από ό,τι αναμενόταν σε Κινέζους ασθενείς που έλαβαν Tredaptive και σιμβαστατίνη 40 mg. Γι' αυτό, συνιστάται προσοχή όταν οι Κινέζοι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με Tredaptive συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη ή με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (ιδιαίτερα σε δοσολογίες σιμβαστατίνης 40 mg ή μεγαλύτερες). Επειδή ο κίνδυνος μυοπάθειας με στατίνες είναι δοσοεξαρτώμενος, η χρήση του Tredaptive με σιμβαστατίνη 80 mg ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη 10/80 mg δεν συνιστάται σε Κινέζους ασθενείς. Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μυοπάθεια σε άλλους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tredaptive συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη ή με εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή το νικοτινικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται από τους νεφρούς, το Tredaptive θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Επίδραση στη γλυκόζη

Τα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος έχουν συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων γλυκόζης νηστείας αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Διαβητικοί ή δυνητικά διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Μπορεί να είναι απαραίτητη ρύθμιση της διαίτας και/ή της υπογλυκαιμικής θεραπείας.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Tredaptive χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή στην οξεία φάση ενός ΕΜ, ιδίως όταν τέτοιοι ασθενείς λαμβάνουν επίσης αγγειοδραστικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως νιτρώδη, ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου ή παράγοντες αδρενεργικού αποκλεισμού.

Αιματολογικές επιδράσεις

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, το Tredaptive (2.000 mg/40 mg) συσχετίστηκε με μικρές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.8). Γι' αυτό, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Επίδραση στο ουρικό οξύ

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, το Tredaptive (2.000 mg/40 mg) συσχετίστηκε με μικρές αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνεπώς, το Tredaptive θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ουρική αρθρίτιδα ή με προδιάθεση για ουρική αρθρίτιδα.

Υποφωσφαταιμία

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, το Tredaptive συσχετίστηκε με μικρές μειώσεις των επιπέδων του φωσφόρου. Επομένως, οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για υποφωσφαταιμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Λοιπές πληροφορίες

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, οι ασθενείς με ιστορικό ίκτερου, ηπατοχολικών διαταραχών ή πεπτικού έλκους πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Εκδοχα

Το Tredaptive περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η λήψη αλκοόλ ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών μπορεί να επιτείνει τα συμπτώματα της έξαψης και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται κατά το χρονικό διάστημα της λήψης του Tredaptive.

Νικοτινικό οξύ

Επιδράσεις του νικοτινικού οξέος σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιυπερτασική θεραπεία: Το νικοτινικό οξύ μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις των γαγγλιονικών αναστολέων και των αγγειοδραστικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως νιτρώδη, αποκλειστές των διαύλων του ασβεστίου, και παράγοντες αποκλεισμού αδρενεργικών υποδοχέων, οδηγώντας στην εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης.

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης: Όταν η σιμβαστατίνη συνδυάστηκε με το νικοτινικό οξύ,

παρατηρήθηκε μία μέτρια αύξηση στην AUC και τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης (η δραστική μορφή της σιμβαστατίνης), η οποία μπορεί να μη σχετίζεται κλινικά. Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Tredaptive με τις στατίνες έχει μελετηθεί μόνο με τη σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο νικοτινικό οξύ

Δεσμευτικά των χολικών οξέων: Επειδή η συγχορήγηση δεσμευτικών των χολικών οξέων μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα όξινων φαρμακευτικών προϊόντων όπως του νικοτινικού οξέος, συνιστάται το Tredaptive να χορηγείται >1 ώρα πριν ή >4 ώρες μετά τη χορήγηση του δεσμευτικού των χολικών οξέων.

Συμπληρώματα που περιέχουν νικοτινικό οξύ: Βιταμίνες και άλλα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν (≥ 50 mg/ημέρα) νικοτινικό οξύ (ή νικοτιναμίδιο) δεν έχουν μελετηθεί με το Tredaptive. Οι γιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόσληψη νικοτινικού οξέος μέσω βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής όταν συνταγογραφούν το Tredaptive.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα/εργαστηριακές εξετάσεις: Σε δοκιμασίες ανοχής στα ούρα, το νικοτινικό οξύ μπορεί να δώσει ψευδώς θετικές αντιδράσεις με διάλυμα θειικού χαλκού (αντιδραστήριο Benedict).

Λαροπιπράντη

Επιδράσεις της λαροπιπράντης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μιδαζολάμη: Πολλαπλές δόσεις λαροπιπράντης 40 mg δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4. Επομένως, η λαροπιπράντη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4. Ωστόσο, η συγκέντρωση στο πλάσμα ενός μεταβολίτη της μιδαζολάμης, της 1'-υδροξυμιδαζολάμης, αυξήθηκε περίπου 2 φορές με πολλαπλές δόσεις λαροπιπράντης. Επειδή η 1'-υδροξυμιδαζολάμη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης, η κατασταλτική δράση της μιδαζολάμης μπορεί να αυξηθεί και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η λαροπιπράντη συγχορηγείται με μιδαζολάμη.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η συγχορήγηση λαροπιπράντης 40 mg με μιδαζολάμη αύξησε την $AUC_{0-\infty}$ και τη C_{max} της 1'-υδροξυμιδαζολάμης, ενός μεταβολίτη της μιδαζολάμης, κατά 98 % και 59 %, αντίστοιχα. Η 1'-υδροξυμιδαζολάμη μεταβολίζεται κυρίως από τις ουριδινοδιωσφορικές γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (UGT) 2B4 και 2B7. Κλινικές και *in vitro* μελέτες υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η λαροπιπράντη είναι ένας ήπιος έως μέτριος αναστολέας των UGT2B4/UGT2B7. Πολύ λίγα φαρμακευτικά προϊόντα είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται κυρίως μέσω της UGT2B4 ή της UGT2B7. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Tredaptive συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως μέσω UGT2B4 ή UGT2B7, όπως για παράδειγμα η ζιδοβουδίνη.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η λαροπιπράντη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: σιμβαστατίνη, βαρφαρίνη, από του στόματος αντισυλληπτικά, ροσιγλιταζόνη και διγοξίνη. Βάσει αυτών των δεδομένων, η λαροπιπράντη δεν αναμένεται να προκαλέσει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα των CYP 3A4, 2C9, 2C8 και της ανθρώπινης P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Σε *in vitro* μελέτες, η λαροπιπράντη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, ή τις αντιδράσεις στις οποίες μεσολαβεί το CYP2E1.

Κλοπιδογρέλη: Σε μία κλινική μελέτη, δεν υπήρχε σημαντική επίδραση της λαροπιπράντης στην αναστολή της επαγόμενης από το ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη, αλλά υπήρχε μία μέτρια αύξηση της αναστολής της επαγόμενης από το κολλαγόνο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη. Αυτή η επίδραση δεν είναι πιθανόν να είναι κλινικά σημαντική επειδή η λαροπιπράντη δεν αύξησε το χρόνο αιμορραγίας όταν συγχορηγήθηκε με κλοπιδογρέλη μέσα στο εύρος του δοσολογικού σχήματος.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Σε μία κλινική μελέτη, η συγχρόνηση λαροπιπράντης με ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν είχε κάποια επίδραση στην επαγόμενη από το κολλαγόνο συσώρευση των αιμοπεταλίων ή στο χρόνο ροής σε σύγκριση με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη: Σε μία κλινική μελέτη σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς που έλαβαν και τα δύο, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (81 mg) και κλοπιδογρέλη (75 mg), η λαροπιπράντη επήγαγε παροδική (4 ώρες μετά την δόση) αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων *in vivo* (όπως εκτιμήθηκε από μελέτες χρόνου ροής και συσώρευσης αιμοπεταλίων), αλλά είχε μικρή επίδραση κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Tredaptive με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη πρέπει να παρακολουθούνται στενά, όπως συνιστάται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος γι' αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να έχουν ενημερωθεί ότι η αιμορραγία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από ότι συνήθως και ότι πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε μη συνήθη αιμορραγία (θέση ή διάρκεια)

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λαροπιπράντη

Αναστολείς CYP3A4: Η κλαριθρομυκίνη (ένας ισχυρός αναστολέας των CYP3A4 και P-gr) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης. Η λαροπιπράντη δεν είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης P-gr και γι' αυτό άλλοι αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-gr δεν αναμένεται επίσης να έχουν κλινικά σημαντική επίπτωση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Tredaptive

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη συνδυασμένη χρήση του νικοτινικού οξέος και της λαροπιπράντης σε έγκυες γυναίκες. Ο συνδυασμός δεν έχει δοκιμασθεί σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Επομένως, το Tredaptive δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Νικοτινικό οξύ

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση υψηλής δόσης νικοτινικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου σε μεγάλες δόσεις νικοτινικού οξέος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λαροπιπράντη

Δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα από τη χρήση της λαροπιπράντης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου σε μεγάλες δόσεις λαροπιπράντης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Tredaptive

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Tredaptive σε ζώα που θηλάζουν. Η απόφαση για το εάν θα συνεχιστεί/θα διακοπεί η γαλουχία ή θα συνεχιστεί/θα διακοπεί η θεραπεία θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος από το Tredaptive για τη γυναίκα.

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Λαροπιπράντη

Δεν είναι γνωστό εάν η λαροπιπράντη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της λαροπιπράντης στο γάλα.

Γονιμότητα

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά διαταραχή της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Όταν οδηγείτε οχήματα ή χειρίζεσθε μηχανές, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές, πάνω από 5.700 ασθενείς έλαβαν το Tredaptive μόνο του ή με έναν αναστολέα της αναγωγάσης HMG-CoA.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Tredaptive είναι η έξαψη. Η έξαψη εμφανίζεται κατά το πλείστον στο κεφάλι, τον αυχένα και στο ανώτερο τμήμα του κορμού. Σε μία συγκέντρωση στοιχείων από τέσσερις κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα ή με εικονικό φάρμακο (N=4.747, n=2.548 που έλαβαν Tredaptive), είχε αναφερθεί έξαψη στο 12,3 % των ασθενών που λάμβαναν το Tredaptive. Σ' αυτές τις μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Tredaptive, νικοτινικό οξύ (συγκεντρωτικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή συγκεντρωτικές μορφές του εικονικού φαρμάκου/ σιμβαστατίνης, οι οποίοι διέκοψαν λόγω οποιουδήποτε συμπτώματος σχετιζόμενου με έξαψη (ερυθρότητα, αίσθημα θερμότητας, κνησμός, και μυρμηκίαση) ήταν 9,2 %, 16,6 %, και 0,4 %, αντιστοίχως.

Ανεπιθύμητες ενέργειες υπό μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία με Tredaptive (με ή χωρίς μία στατίνη).

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει οριστεί σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Σπάνιες: ρινίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: αντίδραση υπερευαισθησίας (βλέπε παρακάτω) Σπάνιες: αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία τύπου I. Μη γνωστές: αναφυλακτικό σοκ
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές: ουρική αρθρίτιδα Σπάνιες: διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: αϋπνία Σπάνιες: άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: κεφαλαλγία, παραισθησία Όχι συχνές: ζάλη Σπάνιες: ημικρανία, συγκοπή
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: αίσθημα παλμών Σπάνιες: κοιλιακή μαρμαρυγή και άλλες καρδιακές αρρυθμίες, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές: έξαψη Όχι συχνές: υπόταση Σπάνιες: ορθοστατική υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Όχι συχνές: δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές: κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, έμετος Σπάνιες: στοματικό οίδημα, ερυγές, πεπτικό έλκος

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές: ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση Όχι συχνές: ξηροδερμία, κηλιδώδες εξάνθημα Σπάνιες: μελανίζουσα ακάνθωση, υπέρχρωση, εφίδρωση (νυκτερινός ή κρύος ιδρώτας) Μη γνωστές: φλυκταινώδες ή φλυκταινοπομοφολυγώδες εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές: μυαλγία Σπάνιες: μυϊκή αδυναμία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: αίσθημα θερμότητας Όχι συχνές: ρίγη, άλγος, περιφερικό οίδημα Σπάνιες: εξασθένηση, οίδημα προσώπου, γενικευμένο οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές: αυξήσεις της ALT και/ή AST (διαδοχικά, $\geq 3 \times \text{ULN}$), γλυκόζης νηστείας (βλέπε παρακάτω) Όχι συχνές: αυξήσεις της CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), LDH, ουρικού οξέος (βλέπε παρακάτω) Σπάνιες: αυξήσεις της ολικής χοληρυθρίνης, αμυλάσης, μειώσεις του φωσφόρου και του αριθμού αιμοπεταλίων (βλέπε παρακάτω)

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχει αναφερθεί έκδηλη αντίδραση υπερευαισθησίας ($< 1\%$). Αυτή χαρακτηρίζεται από πολλαπλά συμπτώματα στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται αγγειοοίδημα, κνησμός, ερύθημα, παραισθησία, απώλεια συνείδησης, έμετος, κνίδωση, έξαψη, δύσπνοια, ναυτία, ακράτεια ούρων και κοπράνων, κρύος ιδρώτας, φρίκια, ρίγη, αυξημένη αρτηριακή πίεση, οίδημα των χειλέων, αίσθημα καύσου, φαρμακευτικό εξάνθημα, αρθραλγία, οίδημα κάτω άκρων και ταχυκαρδία.

Παρακλινικές εξετάσεις

Έχουν αναφερθεί σημαντικές και επιμέρους αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού όχι συχνά (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η συχνότητα των κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού (ALT και /ή AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά), ήταν 1,0 % για τους ασθενείς που έλαβαν Tredaptive με ή χωρίς μία στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές και επανέρχονταν στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχιση της θεραπείας.

Έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αυξήσεις της CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) σε 0,3 % των ασθενών που έλαβαν Tredaptive με ή χωρίς μία στατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές που αναφέρθηκαν ήταν αυξήσεις της LDH, της γλυκόζης νηστείας, του ουρικού οξέος, της ολικής χοληρυθρίνης, και της αμυλάσης, και μειώσεις στο φωσφόρο, και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, έχουν αναφερθεί αυξήσεις της γλυκόζης νηστείας (μία διάμεση αύξηση περίπου 4 mg/dL), και ουρικού οξέος (μέση αύξηση από την αρχική τιμή στο +14,7 %), και μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων (μέση αλλαγή από την αρχική τιμή του -14,0 %), σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το Tredaptive (2.000 mg/40 mg) (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε μία διάμεση αύξηση της HbA1c του 0,2 % (όπου επετράπη η τροποποίηση της υπογλυκαιμικής θεραπείας).

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του

νικοτινικού οξέος

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του νικοτινικού οξέος (με ή χωρίς μία στατίνη) κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία ή στις κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνουν τις ακόλουθες:

Οφθαλμικές διαταραχές: Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, τοξική αμβλυωπία.

4.9 Υπερδοσολογία

Tredaptive

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμόσετε τα συνήθη συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση του Tredaptive που έχει ληφθεί ήταν 5.000 mg/100 mg. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν χωρίς επακόλουθα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τα άτομα που έλαβαν αυτή την υψηλότερη δόση ήταν σύμφωνες με μία υψηλή δόση νικοτινικού οξέος και περιελάμβαναν εξάψη, κεφαλαλγία, κνησμό, ναυτία, ζάλη, έμετο, διάρροια, επιγαστρικό και κοιλιακό άλγος/δυσφορία, και οσφυαλγία. Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές περιελάμβαναν αυξημένη αμυλάση και λιπάση, μειωμένο αιματοκρίτη, και λανθάνουσα αιμορραγία στα κόπρανα.

Νικοτινικό οξύ

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με νικοτινικό οξύ, πρέπει να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα.

Λαροπιπράντη

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, εφάπαξ δόσεις έως και 900 mg λαροπιπράντης και πολλαπλές δόσεις έως και 450 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες ήταν γενικά καλά ανεκτές. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις λαροπιπράντης πάνω από 900 mg στον άνθρωπο. Έχει παρατηρηθεί παράταση συγκόλλησης των αιμοπεταλίων που επάγεται από το κολλαγόνο σε άτομα που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 300 mg ή μεγαλύτερες (βλέπε παράγραφο 5.1).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, νικοτινικό οξύ και παράγωγα, κωδικός ATC: C04AD52.

Το Tredaptive περιέχει νικοτινικό οξύ, το οποίο σε θεραπευτικές δόσεις είναι ένας παράγοντας τροποποίησης των λιπιδίων, και λαροπιπράντη, έναν ισχυρό, εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της προσταγλανδίνης D₂ (PGD₂) της υποομάδας 1 (DP₁). Το νικοτινικό οξύ μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), της ολικής χοληστερόλης (TC), της χοληστερόλης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C), της απολιποπρωτεΐνης B (apo B, η κύρια πρωτεΐνη των LDL), των τριγλυκεριδίων (TG), και της λιποπρωτεΐνης (a) (Lp(a), ένα τροποποιημένο τμήμα της LDL) και αυξάνει τα επίπεδα της χοληστερόλης των υψηλής-πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) και της απολιποπρωτεΐνης A-I (apo A-I, το κύριο πρωτεϊνικό τμήμα των HDL). Η λαροπιπράντη καταστέλλει την επαγόμενη από τη PGD₂ εξάψη που σχετίζεται με τη χορήγηση νικοτινικού οξέος.

Η λαροπιπράντη δεν έχει επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων ούτε παρεμβαίνει στις επιδράσεις του νικοτινικού οξέος στα λιπίδια.

Νικοτινικό οξύ

Μηχανισμός δράσης

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το νικοτινικό οξύ τροποποιεί το προφίλ των λιπιδίων στο πλάσμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Το νικοτινικό οξύ αναστέλλει την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) από τον λιπώδη ιστό, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στα μειωμένα επίπεδα των LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, και Lp(a), καθώς επίσης και στην αυξημένη HDL -C και apo

A-I, οι οποίες σχετίζονται όλες με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετες αιτιολογήσεις που δεν βασίζονται στη μείωση των FFA στο πλάσμα ως το βασικό μηχανισμό της τροποποίησης του προφίλ των λιπιδίων, περιλαμβάνουν την αναστολή, με τη μεσολάβηση του νικοτινικού οξέος, της *de novo* λιπογένεσης ή εστεροποίησης των λιπαρών οξέων σε TG στο ήπαρ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το νικοτινικό οξύ προκαλεί μία σχετική μεταβολή στην κατανομή των υποομάδων της LDL, από μικρά, πυκνά (πλέον αθηρογόνα) LDL σωματίδια σε μεγαλύτερα LDL σωματίδια. Το νικοτινικό οξύ επίσης αυξάνει το HDL₂ υποκλάσμα σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το HDL₃, αυξάνοντας έτσι την αναλογία HDL₂: HDL₃, η οποία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχει η υπόθεση ότι η HDL συμμετέχει στην μεταφορά της χοληστερόλης από τους ιστούς πίσω στο ήπαρ, καταστέλλοντας την αγγειακή φλεγμονή που σχετίζεται με αρτηριοσκλήρυνση, και ότι έχει αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές επιδράσεις.

Όπως η LDL, οι εμπλουτισμένες με χοληστερόλη και τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της VLDL, των λιποπρωτεϊνών ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), και των υπολειμμάτων, μπορούν επίσης να προάγουν την αρτηριοσκλήρυνση. Αυξημένα επίπεδα των TG στο πλάσμα βρίσκονται συχνά ως τριάδα μαζί με χαμηλά επίπεδα HDL-C και μικρά LDL σωματίδια, καθώς επίσης σε συνδυασμό με μη λιπιδικούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD).

Η θεραπεία με νικοτινικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιβραδύνει την εξέλιξη ή προάγει την υποστροφή των αρτηριοσκληρωτικών βλαβών. Το Πρόγραμμα Στεφανιαίων Φαρμάκων (Coronary Drug Project), μια μελέτη πέντε ετών που ολοκληρώθηκε το 1975, έδειξε ότι το νικοτινικό οξύ είχε στατιστικά σημαντικό όφελος στη μείωση των μη θανατηφόρων, υποτροπιάζοντων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στους άνδρες ηλικίας 30 έως 64 ετών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Παρόλο που η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες στα πέντε χρόνια, σε μία αθροιστική παρακολούθηση διάρκειας δεκαπέντε ετών υπήρξαν 11 % λιγότεροι θάνατοι στην ομάδα του νικοτινικού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Λαροπιπράντη

Μηχανισμός δράσης

Η έξαψη που επάγεται από το νικοτινικό οξύ προκαλείται κυρίως μέσω της απελευθέρωσης της προσταγλαδίνης D₂ (PGD₂) στο δέρμα. Γενετικές και φαρμακολογικές μελέτες σε μοντέλα ζώων απέδειξαν ότι η PGD₂, που δρα μέσω DP₁, ενός από τους δύο υποδοχείς της PGD₂, παίζει καθοριστικό ρόλο στην επαγόμενη από το νικοτινικό οξύ έξαψη. Η λαροπιπράντη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής της DP₁. Η λαροπιπράντη δεν αναμένεται να αναστέλλει την παραγωγή των προσταγλανδινών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λαροπιπράντη έδειξε ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων έξαψης που επάγονται από το νικοτινικό οξύ. Η μείωση των συμπτωμάτων έξαψης (που αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίων των ασθενών) είχε συσχετισθεί με μείωση της επαγόμενης από το νικοτινικό οξύ αγγειοδιαστολής (που αξιολογήθηκε με μετρήσεις της ροής αίματος στο δέρμα). Σε υγιή άτομα που έλαβαν Tredaptive, η προθεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ 325 mg δεν είχε επιπλέον επωφελείς επιδράσεις στη μείωση των συμπτωμάτων έξαψης που επάγεται από το νικοτινικό οξύ σε σύγκριση με το Tredaptive μόνο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η λαροπιπράντη έχει επίσης συγγένεια με τον υποδοχέα της θρομβοξάνης A₂ (TP) (παρόλο που είναι σημαντικά λιγότερο ισχυρή με τον TP σε σύγκριση με τον DP₁). Ο υποδοχέας TP παίζει ρόλο στη λειτουργία των αιμοπεταλίων· ωστόσο, θεραπευτικές δόσεις της λαροπιπράντης δεν είχαν καμία κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στο χρόνο ροής του αίματος και στην επαγόμενη από το κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κλινικές μελέτες

Επίδραση στα λιπίδια

Το Tredaptive ήταν σταθερά αποτελεσματικό μεταξύ όλων των προκαθορισμένων υποπληθυσμών που ορίστηκαν κατά φυλή, φύλο, αρχικά επίπεδα LDL-C, HDL-C, και TG, ηλικία και κατάσταση διαβήτη.

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη οι ασθενείς που έλαβαν Tredaptive (2000 mg/40 mg) με ή χωρίς μία στατίνη, όταν συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο, είχαν σημαντικά μειωμένες τιμές LDL-C (-18,9 % έναντι -0,5 %), TG (-21,7 % έναντι 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % έναντι 2,3 %), μη-HDL-C (-19,0 % έναντι 0,8 %), apo B (-16,4 % έναντι 2,5 %), TC (-9,2 % έναντι -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % έναντι 1,1 %), και TC:HDL-C (-21,2 % έναντι 1,9 %) και είχαν επίσης σημαντικά αυξημένη την HDL-C (18,8 % έναντι -1,2 %), και την apo A-I (11,2 % έναντι 4,3 %) όπως μετρήθηκε ως ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή. Γενικά, τα αποτελέσματα της θεραπείας μεταξύ των ομάδων για όλες τις παραμέτρους λιπιδίων ήταν σταθερά μεταξύ όλων των υποομάδων των ασθενών που εξετάστηκαν. Οι ασθενείς που έλαβαν Tredaptive, νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης), ή εικονικό φάρμακο έλαβαν επίσης στατίνες (29 % ατορβαστατίνη [5-80 mg], 54 % σιμβαστατίνη [10-80 mg], 17 % άλλες στατίνες [2,5-180 mg] (πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, λοβαστατίνη), από τους οποίους 9 % ελάμβαναν εξετιμίμπη [10mg]. Η επίδραση στα λιπίδια ήταν παρόμοια είτε είχε χορηγηθεί το Tredaptive ως μονοθεραπεία είτε είχε προστεθεί σε υπάρχουσα θεραπεία με στατίνη με ή χωρίς εξετιμίμπη.

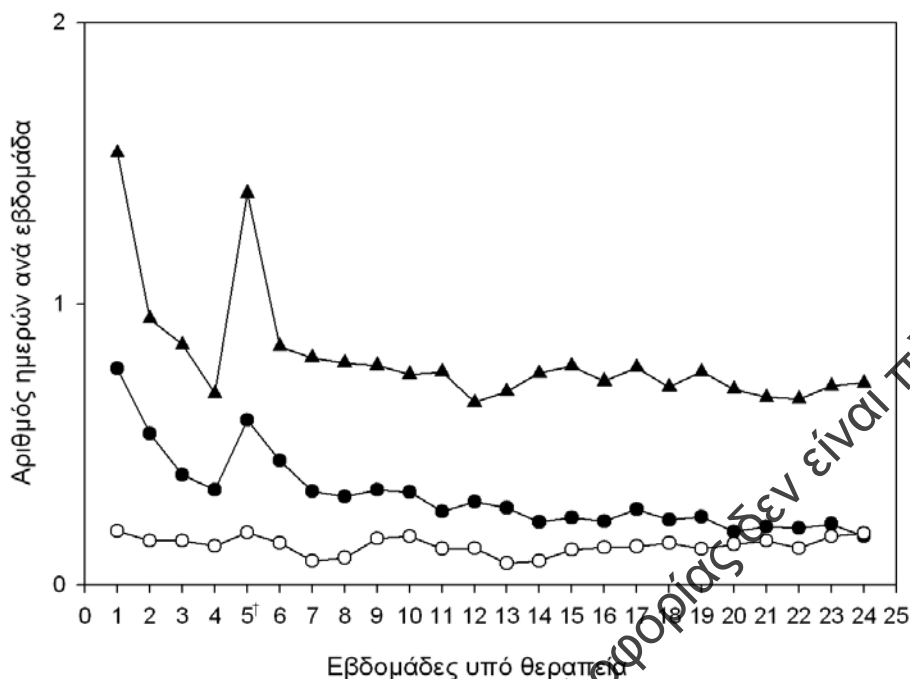
Οι προσαρμοσμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αποκρίσεις των LDL-C, HDL-C, και TG εμφανίστηκαν μεγαλύτερες μεταξύ των γυναικών σε σύγκριση με τους άνδρες και εμφανίστηκαν μεγαλύτερες μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών (≥ 65 ετών) σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, διάρκειας 12 εβδομάδων παραγοντική μελέτη, το Tredaptive 1000 mg/20 mg συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη, όταν συγκρίθηκε μόνο με σιμβαστατίνη ή μόνο με Tredaptive 1000 mg/20 mg, για 4 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά την LDL-C (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 % αντιστοίχως), τα TG (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 % αντιστοίχως), την TC (-27,9 %, -25,8 %, -4,9 % αντιστοίχως) και αύξησε σημαντικά την HDL-C (19,2 %, 4,2 %, 12,5 % αντιστοίχως). Το Tredaptive (2000 mg/40 mg) συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη όταν συγκρίθηκε με σιμβαστατίνη μόνο ή Tredaptive (2000 mg/40 mg) μόνο για 12 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά την LDL-C (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 % αντίστοιχα), TG (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 % αντίστοιχα), την apo B (-41,0 %, -28,8 %, -17,1 % αντίστοιχα), και TC (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 % respectively), καθώς και την αναλογία LDL-C:HDL-C (-50,1 %, -39,8 %, -31,2 % αντίστοιχα), μη HDL-C, (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 % αντίστοιχα), και TC:HDL-C (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 % αντίστοιχα), και αύξησε σημαντικά την HDL-C (27,5 %, 6,0 %, 23,4 % αντίστοιχα). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι το Tredaptive (2000 mg/40 mg) συγχρηγούμενο με σιμβαστατίνη όταν συγκρίθηκε μόνο με σιμβαστατίνη, αύξησε σημαντικά την apo A-I (8,6 %, 2,3 % αντίστοιχα) και μείωσε σημαντικά την Lp(a) (-19,8 %, 0,0 % αντίστοιχα). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Tredaptive σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη > 40 mg δεν έχει συμπεριληφθεί σ' αυτή τη μελέτη.

Έξαψη

Σε τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμές όπου αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα έξαψης που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, οι ασθενείς που έλαβαν Tredaptive παρουσίασαν λιγότερη έξαψη από εκείνους που έλαβαν νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης). Στους ασθενείς που συνέχισαν στην πρώτη μελέτη (24 εβδομάδες), η συχνότητα μέτριας ή μεγαλύτερης έξαψης σε ασθενείς που έλαβαν Tredaptive μειώθηκε και έφτασε σε αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Εικόνα 1), μολονότι σε ασθενείς που έλαβαν νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) η συχνότητα έξαψης παρέμεινε σταθερή (μετά την Εβδομάδα 6).

Εικόνα 1. Μέσος όρος των ημερών ανά εβδομάδα με μέτρια ή περισσότερα* συμπτώματα έξαψης κατά τη διάρκεια των Εβδομάδων 1-24



- Tredaptive (1.000 mg/20 mg έως 2.000 mg/40 mg κατά την εβδομάδα 5)
- ▲ Νικοτινικό οξύ (παρατεταμένης αποδέσμευσης 1.000 mg έως 2.000 mg κατά την εβδομάδα 5)
- Εικονικό φάρμακο
- *Περιλαμβάνει ασθενείς με μέτριο, σοβαρό, ή εξαιρετικά σοβαρό βαθμού συμπτώματα έξαψης.
- †Αύξηση της δοσολογίας κατά την εβδομάδα 5.

Κατά τη δεύτερη μελέτη (16 εβδομάδων) όπου επιτράπη η λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος, οι ασθενείς που έλαβαν Tredaptive παρουσίασαν σημαντικά λιγότερες ημέρες ανά εβδομάδα με μέτριο ή μεγαλύτερο βαθμού έξαψη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης που έλαβαν ως σχήμα τιτλοποίησης πολλαπλών σταδίων από 500 mg έως 2.000 mg σε διάστημα 12 εβδομάδων) ($p < 0,001$).

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 32-εβδομάδων σχετικά με την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής της λαροπιπράντης έδειξε ότι οι δυσλιπιδαιμικοί ασθενείς στους οποίους έγινε διακοπή της λαροπιπράντης μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας με Tredaptive παρουσίασαν σημαντικά περισσότερη έξαψη από ό,τι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν Tredaptive σχετικά με τον αριθμό των ημερών την εβδομάδα με μέτρια ή περισσότερη έξαψη, $p < 0,001$, Εικόνα 2. Η επίπτωση και η συχνότητα μέτριας ή περισσότερης έξαψης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tredaptive μειώθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης

Εικόνα 2
Ποσοστό ασθενών με Μέτρια ή Περισσότερα Συμπτώματα Έξαψης
Κατά τη διάρκεια των Εβδομάδων 1-32

- Tredaptive
- ▲ Tredaptive → νικοτινικό οξύ (διακοπή λαροπιπράντης κατά την εβδομάδα 21)
- Εικονικό φάρμακο

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tredaptive σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού

πληθυσμού με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Tredaptive σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 7-18 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Νικοτινικό οξύ

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα δόσης 2.000 mg νικοτινικού οξέος, ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης με τροφή, το νικοτινικό οξύ απορροφήθηκε με διάμεσο χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) 4 ωρών, με μία μέση πεπτοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης- χρόνου (AUC_{0-last}) περίπου 58,0 $\mu M \cdot hr$ και μέση ανώτερη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) περίπου 20,2 μM . Η βιοδιαθεσιμότητα με ή χωρίς τροφή είναι τουλάχιστον 72 % βάσει της ανάκτησης της δόσης του νικοτινικού οξέος στα ούρα. Η βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου νικοτινικού οξέος δεν άλλαξε όταν ελήφθη με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά.

Λαροπιπράντη

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα δόσης λαροπιπράντης 40 mg, ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης με τροφή, η λαροπιπράντη απορροφήθηκε ταχέως με διάμεσο χρόνο T_{max} 1 ώρας, με μέση $AUC_{0-\infty}$ περίπου 13 $\mu M \cdot hr$, και μέση C_{max} περίπου 1,6 μM . Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δεν άλλαξαν με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Η φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης είναι γραμμική, δεικνύοντας περίπου ανάλογες με τη δόση αυξήσεις στην AUC και C_{max} και καμία ένδειξη χρονοεξαρτώμενης κάθαρσης.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαροπιπράντης είναι περίπου 71 % μετά από δόση 40 mg όταν χορηγήθηκε ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης μετά από ολονύκτια νηστεία.

Κατανομή

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ συνδέεται σε ποσοστό λιγότερο από 20 % με πρωτεΐνες του ορού.

Λαροπιπράντη

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση των 40 mg λαροπιπράντης σε υγιή άτομα είναι περίπου 70 λίτρα. Η λαροπιπράντη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99 %) με πρωτεΐνες του πλάσματος, και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Η λαροπιπράντη διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια.

Βιομετασχηματισμός

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου μέσω δύο οδών οι οποίες εξαρτώνται από τη δόση και το εύρος των δόσεων. Η πρώτη οδός οδηγεί στη δημιουργία αδενοδινουκλεοτίδιου νικοτιναμιδίου (NAD) και νικοτιναμιδίου. Στον άνθρωπο, το νικοτιναμίδιο μεταβολίζεται περαιτέρω κυρίως σε N-μεθυλνικοτιναμίδιο (MNA) και σε N-methyl-2- pyridone-5-carboxamide (2PY). Κατά τη δεύτερη οδό, η γλυκίνη είναι συζευγμένη με το νικοτινικό οξύ ώστε να δημιουργεί νικοτινουργικό οξύ (NUA). Με μικρές δόσεις νικοτινικού οξέος ή με χαμηλότερους ρυθμούς απορρόφησης, υπερτερεί η πρώτη οδός. Σε μεγαλύτερες δόσεις ή υψηλότερους ρυθμούς απορρόφησης, η οδός μέσω του NAD είναι κορεσμένη και ένα αυξανόμενο κλάσμα της από του στόματος χορηγούμενης δόσης εισέρχεται στο αίμα αμετάβλητο ως νικοτινικό οξύ. Η οδός σύζευξης με τη γλυκίνη δεν είναι κορεσμένη κατά την έκταση του κλινικά σχετιζόμενου δοσολογικού εύρους, βάσει των αναλόγων με τη δόση αυξήσεων των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του NUA από τα

1.000 mg έως τα 2.000 mg.

Σε μελέτες *in vitro*, το νικοτινικό οξύ και οι μεταβολίτες του δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ή τις αντιδράσεις στις οποίες μεσολαβεί το CYP3A4, ή την 3-γλυκουρονιδίωση της οιστραδιόλης μέσω του UGT1A1.

Λαροπιπράντη

Η λαροπιπράντη μεταβολίζεται κυρίως μέσω ακυλο-γλυκουρονιδίωσης, με μικρό ποσοστό οξειδωτικού μεταβολισμού, που ακολουθείται από την απέκκριση των γλυκουρονιδίων στα κόπρανα (μέσω της χολής) και στα ούρα. Η λαροπιπράντη και το ακυλο-συζευγμένο γλυκουρονίδιο της είναι τα κύρια συστατικά που κυκλοφορούν στο ανθρώπινο πλάσμα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ακυλο-συζευγμένο γλυκουρονίδιο της λαροπιπράντης είχε τουλάχιστον κατά 65 φορές μειωμένη συγγένεια προς τη DP₁, όπως συγκρίθηκε με τη λαροπιπράντη. Γι' αυτό, δεν αναμένεται να συμβάλει στη συνολική DP₁ δραστηριότητα της λαροπιπράντης. Το κύριο συστατικό (73 % της ραδιενέργειας) στα κόπρανα είναι η λαροπιπράντη (που συμπεριλαμβάνει μη απορροφημένη δραστική ουσία και/ή υδρολυμένο προϊόν σύζευξης του γλυκουρονικού οξέος). Στα ούρα, το κύριο συστατικό είναι το προϊόν σύζευξης του ακυλο-γλυκουρονιδίου (64 % της ραδιενέργειας) με μικρότερη συμβολή από το μητρικό συστατικό (5 %). Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της λαροπιπράντης καταλύεται κυρίως από το CYP3A4, αν και αρκετές UGT ισομορφές (1A1, 1A3, 1A9, και 2B7) κατέλυσαν την ακυλο γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα ως μεταβολίτες.

Λαροπιπράντη

Η λαροπιπράντη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ακυλο-γλυκουρονιδίωσης, που ακολουθείται από την απέκκριση των γλυκουρονιδίων στα κόπρανα (μέσω της χολής) και στα ούρα. Κατόπιν από του στόματος χορηγούμενης ¹⁴C-λαροπιπράντης στον άνθρωπο, περίπου το 68 % της δόσης ανακτάται στα κόπρανα (κυρίως ως μητρικό συστατικό, που συμπεριλαμβάνει μη απορροφημένη δραστική ουσία και/ή υδρολυμένο προϊόν σύζευξης του γλυκουρονικού οξέος) και 22 % ανακτάται στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτες). Το μεγαλύτερο ποσοστό της δόσης απεκκρίθη εντός 96 ωρών. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) μετά από δόση 40 mg λαροπιπράντης που χορηγήθηκε ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης με τροφή ήταν περίπου 17 ώρες. Η φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 2 ημερών από ένα δοσολογικό, άπαξ ημερησίως, σχήμα λαροπιπράντης, με ελάχιστη συσσώρευση στην AUC (περίπου 1,3 φορές) και C_{max} (περίπου 1,1 φορά).

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Νεφρική ανεπάρκεια

Tredaptive: Δεν έχει μελετηθεί η χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Νικοτινικό οξύ: βλέπε παράγραφο 4.4.

Λαροπιπράντη: Η χορήγηση λαροπιπράντης 40 mg σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια οδήγησε σε κλινικά σημαντική αλλαγή στην AUC και C_{max} της λαροπιπράντης, σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Καθώς δεν παρατηρήθηκε καμμία επίδραση σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, δεν αναμένεται καμμία επίδραση σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, δεν μπορούν να τεκμηριωθούν από τη μελέτη αυτή οι επιδράσεις της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου και της διύλισης στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

Ηπατική ανεπάρκεια

Tredaptive: Δεν έχει μελετηθεί η χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Νικοτινικό οξύ: βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4.

Λαροπιπράντη: Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο κυρίως απομακρύνεται μέσω του μεταβολισμού, η μέτρια ηπατική νόσος έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης, με αύξηση της AUC και της C_{max} περίπου κατά 2,8- και 2,2- φορές αντιστοίχως.

Φύλο

Νικοτινικό οξύ: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου. Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του νικοτινικού οξέος (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης). Δεν υπάρχει διαφορά στην βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου νικοτινικού οξέος στους άνδρες και στις γυναίκες που έλαβαν Tredaptive. Οι γυναίκες έχουν μέτρια αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος του νικοτινουρικού οξέος και του νικοτινικού οξέος σε σύγκριση με τους άνδρες.

Λαροπιπράντη: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου. Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

Ηλικιωμένοι

Νικοτινικό οξύ: Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής στους ηλικιωμένους (65 ετών). Η ηλικία δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του νικοτινικού οξέος (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) βάσει μιας συνδυασμένης ανάλυσης με άτομα ηλικίας 18-65 ετών. Δεν υπάρχει μεταβολή στη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου νικοτινικού οξέος σχετιζόμενη με την ηλικία.

Λαροπιπράντη: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους. Η ηλικία δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Tredaptive: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Φυλή

Νικοτινικό οξύ: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει της φυλής. Η φυλή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του νικοτινικού οξέος (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) βάσει φαρμακοκινητικών δεδομένων που συμπεριέλαβαν άτομα από φυλετικές κατηγορίες Ισπανών, Λευκών, Μαύρων, και Ιθαγενών Αμερικανών. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία Κινέζων ασθενών με Tredaptive συγχρησιμοποιούμενο με σιμβαστατίνη ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (ιδιαίτερα με δόσεις σιμβαστατίνης 40 mg ή μεγαλύτερες). (Βλέπε παράγραφο 4.4).

Λαροπιπράντη: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει της φυλής. Η φυλή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης βάσει σύνθετης ανάλυσης φαρμακοκινητικών δεδομένων που συμπεριέλαβαν άτομα από φυλετικές κατηγορίες Λευκών, Ισπανών, Μαύρων, Ασιατών και Ιθαγενών Αμερικανών.

5.3 Ηροκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Tredaptive

Επιδράσεις σε μη-κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται αρκετά πάνω από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, δεικνύοντας μικρή συνάφεια με τη χρήση στον άνθρωπο.

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χορήγησης του νικοτινικού οξέος και της λαροπιπράντης αξιολογήθηκε σε σκύλους και αρουραίους. Τα τοξικολογικά ευρήματα σ' αυτές τις μελέτες συγχρηγήθησαν ήταν σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν με το νικοτινικό οξύ και τη λαροπιπράντη που χορηγήθηκαν μεμονωμένα.

Νικοτινικό οξύ

Έχει παρατηρηθεί εκφύλιση του στομάχου και παρουσία κενотоπιών στα ηπατοκύτταρα σε

αρουραίους μετά από χορήγηση 6 μηνών με τιμές συστηματικής έκθεσης τουλάχιστον κατά 179 φορές από αυτή της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης. Έχει παρατηρηθεί αμφιβληστροειδοπάθεια και/ή βλάβες του κερατοειδούς σε σκύλους κατόπιν χορήγησης 6 μηνών με τιμές συστηματικής έκθεσης τουλάχιστον κατά 240 φορές αυτής της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Το νικοτινικό οξύ δεν ήταν καρκινογόνο σε ποντικούς χορηγούμενο σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι ποντικοί σ' αυτή τη μελέτη έλαβαν περίπου 9 έως 13 φορές της ανθρώπινης δόσης νικοτινικού οξέος των 2000 mg/ημερησίως όπως προσδιορίστηκε βάσει του λόγου mg/m². Το νικοτινικό οξύ δεν έδειξε επιδράσεις μεταλλαξιογένεσης σε *in vitro* πειράματα.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το νικοτινικό οξύ σχετικά με την γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως τα επίπεδα έκθεσης περίπου 391 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού οξέος βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Το νικοτινικό οξύ δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους και κουνέλια έως τα επίπεδα έκθεσης περίπου 253 και 104 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης, αντιστοίχως. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις (σημαντικά μειωμένο βάρος του εμβρύου σχετιζόμενο με μείωση του αριθμού οστεοποιημένων τεροκοκυγικών σπονδύλων και αύξηση συχνότητας εμβρύων με σημεία ατελούς οστεοποίησης) εν απουσία οποιωνδήποτε σημείων μητρικής τοξικότητας σε επίπεδα έκθεσης περίπου 959 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού οξέος στη συνιστώμενη ημερήσια ανθρώπινη δόση. Παρόμοιες αλλαγές σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στα έμβρυα των κουνελιών αλλά παρουσία μητρικής τοξικότητας σε επίπεδα έκθεσης περίπου 629 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού οξέος στη συνιστώμενη ημερήσια ανθρώπινη δόση.

Λαροπιπράντη

Είχαν παρατηρηθεί κετονουρία και ηπατοκυτταρική κεντρολοβιώδης υπερτροφία σε αρουραίους σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με χορήγηση έως 6 μήνες. Η ηπατοκυτταρική κεντρολοβιώδης υπερτροφία ήταν σύμφωνη με την επαγωγή των ειδικών ενζύμων στα τρωκτικά. Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) ήταν τουλάχιστον 118 φορές αυτού της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης του ορού (ALT) σε όλες τις μελέτες με σκύλους, σε συστηματικά επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον 14 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις σε μελέτες σε σκύλους σε έκθεση τουλάχιστον 100 φορές από αυτή της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Η λαροπιπράντη δεν ήταν καρκινογόνος σε μελέτες διάρκειας δύο ετών σε ποντικούς και αρουραίους που δοκιμάστηκε στις μέγιστες δόσεις, που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 218 έως 289 φορές αυτές της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης

Η λαροπιπράντη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή δεν προκάλεσε ρήξη των χρωμοσωμάτων σε μία σειρά μελετών γενετικής τοξικολογίας.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε λαροπιπράντη πριν από το ζευγάρωμα και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, σε συστηματικά επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον 289 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Η λαροπιπράντη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους ή σε κουνέλια σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης τουλάχιστον 153 και 438 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα έδειξαν μικρές μειώσεις, σχετιζόμενες με την θεραπεία, στη μέση αύξηση βάρους της μητέρας και

βάρους σώματος του εμβρύου, μικρές αυξήσεις της θνησιμότητας των μικρών σκύλων, και αυξημένη συχνότητα υπεράριθμων πλευρών και ατελούς οστεοποίησης των στερνιδίων του εμβρύου παρατηρήθηκαν σε αρουραίους σε συστηματικά επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον 513 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υπρομελλόζη (E464)
Οξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο (E 551)
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες PVC/Aclar: 2 χρόνια.
Κυψέλες Aluminium/Aluminium: 18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανής κυψέλη PVC/Aclar με push-through aluminium lidding που περιέχει 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης., πολλαπλές-συσκευασίες που περιέχουν 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης.

Κυψέλη Aluminium/Aluminium με push-through lidding που περιέχει 7 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 168 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη unit dose κυψέλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Limited.
Hertford Road, Hoddesdon

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Ιουλίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ)ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΡΑΓΜΑΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του (των) παραγωγού (ών) που είναι υπεύθυνος (οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της Αδείας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνήθηκε στο ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της Αδείας Κυκλοφορίας και όποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν με την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατατεθεί:

- όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου,
- εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου),
- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (για κυψέλη Alu/Alu)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tredaptive 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράντης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/459/009 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/010 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/011 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/013 168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/014 32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΑΡΟΧΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Treadaptive

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (για κυψέλη PVC/Aclar)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tredaptive 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
84 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
98 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΘΕΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΩΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/459/001 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/002 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/003 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/004 84 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/005 98 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/006 168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/007 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/008 49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/459/012 96 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tredaptive

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ

Πολλαπλές συσκευασίες των 196 (2 συσκευασίες των 98 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης)- χωρίς blue box (για κυψέλη PVC/Aclar)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tredaptive 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Τμήμα μιας πολλαπλής- συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/459/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tredaptive 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tredaptive 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ / λαροπιπράντη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιέχει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tredaptive και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Tredaptive
3. Πώς να πάρετε το Tredaptive
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Tredaptive
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tredaptive και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα του φαρμάκου σας είναι Tredaptive. Περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες:

- νικοτινικό οξύ, ένα φάρμακο που τροποποιεί τα λιπίδια και
- λαροπιπράντη, η οποία μειώνει τα συμπτώματα της έξαψης, που είναι μία συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια του νικοτινικού οξέος.

Πώς ενεργεί το Tredaptive

Το Tredaptive χρησιμοποιείται επιπρόσθετα στη διαίτα για

- να μειώσει τα επίπεδα της "κακής" χοληστερόλης σας. Αυτό το επιτυγχάνει μειώνοντας τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των λιπαρών ουσιών που καλούνται τριγλυκερίδια και της apo B (ένα τμήμα της LDL) στο αίμα.
- να αυξήσει τα επίπεδα της "καλής" χοληστερόλης (HDL χοληστερόλη) και της apo A-I (ένα τμήμα της HDL).

Τι πρέπει να γνωρίζω σχετικά με τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια;

Η χοληστερόλη είναι μία από τις αρκετές λιπαρές ουσίες που βρίσκεται στο αίμα σας. Η ολική σας χοληστερόλη αποτελείται κυρίως από την "κακή" χοληστερόλη (LDL) και την "καλή" χοληστερόλη (HDL).

Η LDL χοληστερόλη ονομάζεται συνήθως "κακή" χοληστερόλη επειδή μπορεί να επικαθεται στα τοιχώματα των αρτηριών σας και να δημιουργεί πλάκα. Με την πάροδο του χρόνου, αυτή η εναπόθεση της πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία θρόμβων στις αρτηρίες σας. Αυτή η δημιουργία θρόμβων μπορεί να επιβραδύνει ή να εμποδίσει τη ροή του αίματος σε ζωτικά όργανα όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος. Εάν η ροή του αίματος εμποδίζεται, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι καρδιακό επεισόδιο ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η HDL χοληστερόλη ονομάζεται συνήθως "καλή" χοληστερόλη επειδή δεν επιτρέπει στην "κακή" χοληστερόλη να εναποτίθεται στις αρτηρίες και επειδή προστατεύει από καρδιακή νόσο.

Τα τριγλυκερίδια είναι μία άλλη λιπαρή ουσία στο αίμα σας. Μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο να

έχετε καρδιακά προβλήματα.

Στα περισσότερα άτομα, δεν υπάρχουν, σε αρχική φάση, σημεία προβλημάτων από τη χοληστερόλη. Ο γιατρός σας μπορεί να μετρήσει τη χοληστερόλη σας με απλή εξέταση στο αίμα. Να επισκέπτεσθε το γιατρό σας τακτικά για να ελέγχετε τη χοληστερόλη σας και να συζητάτε τους στόχους σας με το γιατρό σας.

Το Tredaptive χρησιμοποιείται επιπρόσθετα στη δίαιτα και την άσκηση σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία:

- όταν δεν μπορείτε να ελέγξετε τα επίπεδα της χοληστερόλης σας με μία στατίνη μόνον (κατηγορία φαρμάκων που μειώνουν τη χοληστερόλη δρώντας στο ήπαρ)
- όταν δεν μπορείτε να ανεχθείτε μία στατίνη ή όταν η στατίνη δεν συνιστάται για εσάς.

Οι ασθενείς με συνδυασμένη μικτή δυσλιπιδαιμία έχουν υψηλά επίπεδα της 'κακής' LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (μια κατηγορία λιπαρών ουσιών) στο αίμα και χαμηλά επίπεδα 'καλής' HDL χοληστερόλης. Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία υπάρχει όταν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα είναι υψηλά. Πρωτοπαθής σημαίνει ότι η υπερχοληστερολαιμία δεν έχει κάποια ταυτοποιήσιμη αιτία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Tredaptive

Μην πάρετε το Tredaptive εάν

- είστε αλλεργικοί στο νικοτινικό οξύ, τη λαροπιπράντη, ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (περιγράφονται στην παράγραφο 6)
- έχετε αυτή τη στιγμή ηπατικά προβλήματα.
- έχετε ένα έλκος στο στομάχι σας.
- έχετε αρτηριακή αιμορραγία.

Μην πάρετε το Tredaptive εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιος, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε το Tredaptive.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αναφέρετε στο γιατρό σας όλες τις ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με σας. Ελέγξτε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν και κατά τη διάρκεια της λήψης του φαρμάκου σας εάν:

- έχετε οποιοσδήποτε αλλεργίες.
- είχατε οποτεδήποτε ηπατική νόσο, ίκτερο (μία ηπατική διαταραχή που προκαλεί κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών), ή ηπατοχολική νόσο (του ήπατος και του χοληδόχου πόρου).
- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς.
- έχετε προβλήματα του θυρεοειδούς.
- πίνετε μεγάλες ποσότητες αλκοόλ.
- έχετε εσείς ή στενά οικογενειακά μέλη κληρονομική μυϊκή νόσο ή είχατε ποτέ μυϊκά προβλήματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με φάρμακα που μειώνουν την χοληστερόλη που ονομάζονται 'στατίνες' ή φιβράτες.
- έχετε ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, μυϊκή ευαισθησία, ή μυϊκή αδυναμία. Εάν έχετε αυτά τα συμπτώματα μιλήστε στο γιατρό σας αμέσως.
- έχετε υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα ή διαβήτη.
- έχετε καρδιακά προβλήματα.
- πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.
- έχετε ουρική αρθρίτιδα.
- έχετε χαμηλά επίπεδα του φωσφόρου.
- είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.
- λαμβάνετε σιμβαστατίνη (μία στατίνη) ή ένα φάρμακο που περιέχει σιμβαστατίνη και είστε Κινέζος.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα ανωτέρω έχει σχέση με σας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε το Tredaptive.

Εξετάσεις αίματος και παρακολούθηση

- Να επισκέπτεσθε το γιατρό σας τακτικά για να ελέγχετε τα επίπεδα της LDL (κακή) και της HDL (καλή) χοληστερόλης σας και των τριγλυκεριδίων σας.
- Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποβάλει σε μία εξέταση αίματος πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Tredaptive για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.
- Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να θελήσει να σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος αφού αρχίσετε να λαμβάνετε το Tredaptive για να ελέγχει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tredaptive δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Γι' αυτό το Tredaptive δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και το Tredaptive

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, βιταμίνες και φυτικά συμπληρώματα.

Ειδικότερα, πείτε στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και ονομάζονται "δεσμευτικά των χολικών οξέων", όπως η χολεστυραμίνη.
- ζιδοβουδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον ιό HIV.
- μιδαζολάμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να σας φέρει υπνηλία πριν από μερικές ιατρικές επεμβάσεις.
- βιταμίνες ή συμπληρώματα που περιέχουν νικοτινικό οξύ.
- κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), φάρμακα που βοηθούν στο να προλαμβάνεται η δημιουργία θρόμβων στο αίμα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και ονομάζονται "στατίνες",

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε σιμβαστατίνη (μία στατίνη) ή ένα φάρμακο που περιέχει σιμβαστατίνη και εάν είστε Κινέζος.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα ανωτέρω έχει σχέση με σας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε το Tredaptive.

Tredaptive με τροφές, ποτά και αλκοόλ

- Για να μειώσετε την πιθανότητα να εμφανίσετε έξωση, να αποφεύγετε την λήψη αλκοόλ ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών όταν πλησιάζει η ώρα να λάβετε το Tredaptive.
- είναι σημαντικό να ακολουθήσετε τις συμβουλές που δίδονται στην παράγραφο 3 **Πώς να πάρετε το Tredaptive.**

Κύηση και θηλασμός

Το Tredaptive δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη εκτός και εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Tredaptive εάν:

- Είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Είναι άγνωστο αν το Tredaptive θα προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.
- Θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Είναι άγνωστο αν το Tredaptive θα διαπεράσει στο μητρικό γάλα. Παρόλα αυτά, το νικοτινικό οξύ, ένα από τα συστατικά του Tredaptive, διαπερνά στο μητρικό γάλα.

Συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το Tredaptive είναι κατάλληλο για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μερικοί άνθρωποι αισθάνονται ζαλισμένοι μετά τη λήψη του Tredaptive. Εάν αισθανθείτε ζάλη, θα πρέπει να αποφεύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών μετά τη λήψη του Tredaptive.

Το Tredaptive περιέχει λακτόζη

Το Tredaptive περιέχει ένα σάκχαρο που λέγεται λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πως να πάρετε το Tredaptive

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Θα πρέπει να αρχίσετε λαμβάνοντας ένα δισκίο ημερησίως.
- Μετά από 4 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας στα δύο δισκία ημερησίως.
- Εάν έχετε αλλάξει θεραπεία από ένα φάρμακο που περιέχει 2.000 mg ή περισσότερο νικοτινικού οξέος ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ο γιατρός σας μπορεί να σας αρχίσει τη θεραπεία με δύο δισκία Tredaptive την ημέρα. Εάν έχετε αλλάξει θεραπεία από ένα φάρμακο που περιέχει λιγότερο από 2.000 mg νικοτινικού οξέος ελεγχόμενης αποδέσμευσης, πρέπει να αρχίσετε με τη λήψη ενός δισκίου Tredaptive την ημέρα. Μετά από 4 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση του Tredaptive σε δύο δισκία την ημέρα.

Πως να το πάρετε

- Πάρτε το Tredaptive μία φορά την ημέρα, το βράδυ ή πριν την κατάκλιση.
- Πάρτε το Tredaptive μαζί με φαγητό.
- Καταπιείτε κάθε δισκίο ολόκληρο. Για να έχει το φάρμακό σας τα επιθυμητά αποτελέσματα μη διαχωρίζετε, σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε το δισκίο πριν το καταπιείτε.
- Αποφύγετε τη λήψη αλκοόλ ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών κοντά στην ώρα λήψης της δόσης του Tredaptive. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα να εμφανίσετε εξάψεις (ερυθρότητα στο δέρμα, δίσθημα θερμότητας, κνησμός, ή μυρμηκίαση ιδίως στο κεφάλι σας, το λαιμό, το στήθος ή τη ράχη σας).
- Η λήψη ασπιρίνης πριν τη λήψη του Tredaptive δεν μειώνει την έξαψή σας περισσότερο από το εάν λάβετε Tredaptive μόνο. Γι' αυτό, η λήψη ασπιρίνης για τη μείωση των συμπτωμάτων της έξαψης δεν είναι απαραίτητη. Εάν λαμβάνετε ασπιρίνη για οποιοδήποτε άλλο λόγο, συνεχίστε να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tredaptive από την κανονική

- Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες : έξαψη, πονοκέφαλος, κνησμός (κνίδωση), νατία, ζάλη, έμετος, διάρροια, κοιλιακός πόνος/δυσφορία, και οσφυαλγία.
- Εάν πάρετε περισσότερο από όσο πρέπει, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tredaptive

- Εάν παραλείψετε μία δόση, μην πάρετε μία επιπλέον δόση. Συνεχίστε με τη συνήθη δόση σας το επόμενο βράδυ ή πριν την κατάκλιση. Παρόλα αυτά, εάν δεν λάβετε το Tredaptive για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες μέρες, μιλήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε και πάλι το Tredaptive.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tredaptive

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Tredaptive χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Το πρόβλημά σας με τη χοληστερόλη μπορεί να εμφανισθεί και πάλι.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του Tredaptive είναι:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Έξαψη (που συνήθως περιλαμβάνει ερυθρότητα στο δέρμα, αίσθημα θερμότητας, κνησμό, ή μυρμηκίαση ιδίως στο κεφάλι, το λαιμό, το στήθος ή τη ράχη). Εάν εμφανισθεί έξαψη, τα συμπτώματα γενικώς είναι πιο έντονα στην αρχή και συνήθως περιορίζονται με την πάροδο του χρόνου.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- πονοκέφαλος
- μυρμηκίαση ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια
- κοιλιακός πόνος
- διάρροια
- στομαχική δυσφορία ή αίσθημα καύσου
- ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- αδιαθεσία (έμετος)
- κνησμός (φαγούρα)
- εξάνθημα
- κνίδωση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- ουρική αρθρίτιδα
- υπνηλία
- ζάλη
- αίσθημα παλμών (να αισθάνεσθε τον καρδιακό σας ρυθμό)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- δυσκολία στην αναπνοή
- ξηροδερμία
- εξάνθημα με επίπεδα, κόκκινα στίγματα
- μυϊκός πόνος ή ευαισθησία
- ρίγη
- άλγος
- οίδημα των δακτύλων των χεριών, των ποδιών και των αστραγάλων

Επιπρόσθετα, ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα έχουν αναφερθεί ως μέρος μιας αλλεργικής αντίδρασης στο Tredaptive.

- οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας και/ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (αγγειοοίδημα, κάτι που μπορεί να απαιτεί άμεση θεραπεία)
- λιποθυμία
- δυσκολία στην αναπνοή
- απώλεια ελέγχου ούρων και κοπράνων

- κρύοι ιδρώτες
- φρίκια
- ρίγη
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χειλιών
- αίσθημα καύσου
- εξάνθημα σε όλο το σώμα
- πόνος στις αρθρώσεις
- οίδημα των ποδιών
- γρήγορος ρυθμός της καρδιάς.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- μύτη που τρέχει
- μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (σάκχαρο)
- ανησυχία
- ημικρανία
- λιποθυμία
- γρήγορος ή μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
- ζάλη κατά την ανόρθωση
- ρέψιμο
- στομαχικό έλκος
- δερματικές διαταραχές με σκούρες βελούδινης υφής επιφάνειες που ονομάζονται μελανίζουσα ακάνθωση
- επιφάνειες σκούρου χρώματος
- εφίδρωση
- μυϊκή αδυναμία
- αδυναμία
- γενικευμένο οίδημα

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Επιπλέον, τα ακόλουθα έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Tredaptive και/ή άλλων προϊόντων νικοτινικού οξέος (ως μονοθεραπεία και/ή με ορισμένα φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη),

- μία ξαφνική σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ). Τα συμπτώματα συμπεριελάμβαναν λιποθυμία, δύσπνοια, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, κνησμό ή κνίδωση στο δέρμα. **Αυτή η κατάσταση απαιτεί άμεση ιατρική βοήθεια.**
- Οφθαλμικές διαταραχές που ονομάζονται τοξική αμβλυωπία και κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας που μπορεί να οδηγήσει σε θολή, μειωμένη όραση, ή σε απώλεια της όρασης
- κιτρίνισμα του δέρματος και/ή των οφθαλμών(ίκτερος)
- φλεβιτινώδεις εξάνθημα

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

5. Πως να φυλάσσεται το Tredaptive

Να φυλάσσεται αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το ΛΗΞΗ.

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tredaptive

- Οι δραστικές ουσίες είναι το νικοτινικό οξύ και η λαροπιπράντη. Κάθε δισκίο περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράντης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υδρομελλόζη (E464), οξείδιο πυριτίου κolloειδές άνυδρο (E 552), στεατυλοφουμαρικό νάτριο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό οξύ.

Το φάρμακο αυτό παρέχεται με τη μορφή δισκίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Αυτό σημαίνει ότι ένα ή περισσότερα από τα δραστικά συστατικά του απελευθερώνονται αργά στη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου.

Εμφάνιση του Tredaptive και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι δισκίο σε σχήμα καναλιού, λευκό έως υπόλευκο, με το ανάγλυφο '552' στη μία πλευρά.

Αδιαφανής κυψέλη PVC/Aclar με push-through aluminium lidding σε μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Πολλαπλές-συσκευασίες που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης.

Κυψέλη Aluminium/Aluminium με push-through lidding σε μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη unit dose κυψέλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE }

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ