

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tredaptive 1000 mg/20 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 1000 mg nikotiinhapet ja 20 mg laropiranti.

Teadaolevat toimet omavad abiaine(d):

Iga toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 128,4 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet modifitseeritult vabastav tablett.

Kapslikujuline, valge kuni tuhmvalge tablett, mille ühele küljele on pressitud kiri „552”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tredaptive on näidustatud düslipideemia raviks, eriti kombineeritud segatüüpi düslipideemia (mida iseloomustab kõrgeenenud LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldus ning madal HDL-kolesterooli tase) ja primaarse (heterosügootse perekondliku ja mitteperekondliku) hüperkolesteroleemiaga täiskasvanud patsientidel.

Tredaptive'i tuleks kasutada kombinatsioonis HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinidega), kui ainult HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kolesteroolisisaldust langetav toime ei ole piisav. Seda tohib monoteerapiana kasutada ainult juhul, kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid ei ole sobivad või talutavad. Tredaptive-ravi ajal tuleb jätkata dieeti ja järgida teisi mittefarmakoloogilisi abinõusid (nt füüsiline koormus, kehakaalu langetamine).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus on üks toimeainet modifitseeritult vabastav tablett (1000 mg nikotiinhapet/20 mg laropiranti) üks kord ööpäevas. Nelja nädala pärast soovitatakse patsientidel üle minna säilitusannusele 2000 mg/40 mg, sisse võetuna kahe toimeainet modifitseeritult vabastava tabletina (kumbki 1000 mg/20 mg) üks kord ööpäevas. 2000 mg/40 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamist ei ole uuritud ning seetõttu ei soovitata.

Kui Tredaptive jääb manustamata vähem kui seitsmel järjestikusel päeval, võivad patsiendid ravi uuesti alustada viimati kasutatud annusega. Kui Tredaptive jääb võtmata 7 või enamal järjestikusel päeval, peab ravi taasalustamisel manustama 1000 mg/20 mg esimesel nädalal ning seejärel üle minema säilitusannuse 2000 mg/40 mg kasutamisele.

Patsiendid, kes on eelnevalt kasutanud 2000 mg või suuremas annuses nikotiinhapet prolongeeritult vabastavat ravimvormi, võivad Tredaptive-ravi alustada annuses 2000 mg/40 mg. Patsiendid, kes on eelnevalt kasutanud alla 2000 mg annuses nikotiinhapet prolongeeritult vabastavat ravimvormi, peavad Tredaptive-ravi alustama annuses 1000 mg/20 mg ning nelja nädala pärast üle minema säilitusannuse 2000 mg/40 mg kasutamisele. Patsiendid, kes on eelnevalt kasutanud nikotiinhapet

kiiresti vabastavat ravimvormi, alustavad Tredaptive-ravi annuses 1000 mg/20 mg ning lähevad nelja nädala möödudes üle säilitusannuse 2000 mg/40 mg kasutamisele.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Tredaptive'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Maksa- või neerupuudulikkusega patsiendid

Ei ole uuritud Tredaptive'i kasutamist maksa- või neerupuudulikkusega patsientidel. Sarnaselt teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatidega on Tredaptive vastunäidustatud väljendunud või ebaselge põhjusega maksafunktsiooni häire korral. Neerupuudulikkusega patsientidel peab ravimit kasutama ettevaatlikult, sest nikotiinhape ja selle metaboliidid erituvad peamiselt neerude kaudu (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Samaaegne ravi

Atsetüülsalitsüülhape ei vähenda täiendavalt õhetuse teket. Seetõttu ei ole vajalik atsetüülsalitsüülhappe kasutamine õhetusenähtude leevendamiseks (vt lõik 5.1).

Kuna sapphapete sekvestrantide samaaegsel kasutamisel võib väheneda happeliste ravimite (sh nikotiinhappe) biosaadavus, on soovitatav Tredaptive'i manustada rohkem kui üks tund enne või rohkem kui neli tundi pärast sapphapete sekvestrandi manustamist (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta tervelt koos toiduga õhtul või enne magamaminekut. Et säilitada toimeaine prolongeeritud vabanemine, ei tohi tablette enne neelamist poolitada, purustada ega närida. Õhetuse tekkevõimaluse vähendamiseks tuleb ravimi võtmise ajal hoiduda alkoholi ja kuumade jookide joomisest ja vürtsikate söökide söömisest.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Väljendunud või ebaselge põhjusega maksafunktsiooni häire.
- Äge peptiline haavand.
- Arteriaalne verejooks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui Tredaptive'i kasutatakse koos statiiniga, palun tutvuge vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Toime maksale

Ei ole uuritud toimeainet kiiresti vabastava (kristallilise) nikotiinhappe preparaadi vahetamist Tredaptive'i vastu. Kuid toimeainet kiiresti vabastava nikotiinhappe preparaadi vahetamisel pikatoimelise nikotiinhappe preparaadi vastu samaväärsetes annustes on patsientidel kirjeldatud raskekujulise maksakahjustuse (sh fulminantse maksanekroosi) juhtusid. Seetõttu peavad eelnevalt nikotiinhapet kiiresti vabastavat preparaati kasutanud patsiendid Tredaptive-ravi alustama annuses 1000 mg/20 mg.

Tredaptive'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes kasutavad märkimisväärt kogustes alkoholi ja/või kellel on anamneesis põetud maksahaigus.

Nagu ka teisi lipiididesisaldust langetavaid ravimeid, on nikotiinhapet sisaldavaid ravimpreparaate seostatud kõrvalekalletega maksafunktsiooni testides (vt lõik 4.8). Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oli ravi lõpetamise järgselt pöörduv.

Maksafunktsiooni testid soovitatakse teha enne ravi alustamist, iga 6...12 nädala järel esimesel aastal ning seejärel regulaarselt (nt iga poole aasta järel). Patsiente, kellel tekib maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tuleb jälgida kuni kõrvalekallete taandumiseni. Kui püsibalaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõus ≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri, on soovitatav annust vähendada või ravi lõpetada.

Toime skeletilihastele

Nikotiinhappe lipiididesisaldust muutvate annuste (≥ 1000 mg ööpäevas) ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinide) samaaegse manustamisega on harva seostatud müopaatia/rabdomüolüüsi juhtusid (vt lõik 4.8).

Arstid, kes kaaluvad kombineeritud ravi statiinide ja Tredaptive'iga, peavad hoolikalt hindama võimalikke riske ja kasu ning jälgima patsiente lihasvalu, -helluse või -nõrkuse esinemise suhtes, eriti esimestel ravikuudel või kummagi ravimi annuse suurendamisel. Nendel juhtudel tuleb kaaluda kreatiinkinaasi (CK) regulaarset määramist seerumis, samas puudub kindlus selle kohta, et jälgimine hoiab ära raskekujulise müopaatia tekke.

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel esinevad rabdomüolüüsi teket soodustavad tegurid.

- Vanus üle 70 eluaasta
- Neerukahjustus
- Ravile allumatu hüpotüreoidism
- Pärilikud lihashäired isiklikus või perekonnaanamneesis
- Anamneesis lihaskahjustus statiini või fibraadi kasutamisel
- Alkoholi kuritarvitamine

Kui Tredaptive'i koos statiiniga saaval patsiendil tekivad lihasvalu, -nõrkus või -krampid, tuleb mõõta kreatiinkinaasi aktiivsust. Kui see on pingutust nõudva füüsilise koormuse puudumisel oluliselt suurenenud (> 5 x kõrgem normivahemiku ülempiirist), tuleb ravi lõpetada.

Rass

Ühe käimasoleva kliinilise tulemusuuringu vaheanalüüside põhjal tuvastas üks sõltumatu ohutusseire komisjon, et hiinlastest patsientidel, kes võtavad Tredaptive'i ja simvastatiin 40 mg, esineb oodatust rohkem müopaatia juhte. Seetõttu peab olema ettevaatlik manustades hiinlastest patsientidele Tredaptive' i koos simvastatiiniga või esetimiibi/simvastatiiniga (eriti simvastatiini annuses 40 mg või rohkem). Kuna müopaatia risk on seotud annuse suurusega, siis Tredaptive' i manustamine koos simvastatiin 80 mg või esetimiib/simvastatiin 10/80 mg ei ole hiinlastest patsientide puhul soovitatav. Ei ole teada, kas suurenenud risk müopaatia tekkeks on ka teistel Aasia patsientidel, kellele manustatakse Tredaptive'i koos simvastatiiniga või esetimiibi/simvastatiiniga.

Neerufunktsiooni häired

Kuna nikotiinhape ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu, peab Tredaptive'i ettevaatusega kasutama neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Toime glükoosisisaldusele

Nikotiinhapet sisaldavaid ravimpreparaate on seostatud tühja kõhu vere glükoosisisalduse suurenemisega (vt lõik 4.8). Diabeetikuid ja potentsiaalseid diabeetikuid tuleb hoolikalt jälgida. Vajalikuks võib osutada dieedi ja/või hüpooglükeemilise ravi muutmise.

Äge koronaarsündroom

Nagu ka teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatide puhul, peab olema ettevaatlik Tredaptive'i kasutamisel ebastabiilse stenokardia või ägedas faasis müokardiinfarktiga patsientidel, eriti kui

patsiendid saavad samaaegselt vasoaktiivseid ravimeid, nagu nitraadid, kaltsiumikanali blokaatorid või adrenoblokaatorid.

Hematoloogilised toimed

Nagu ka teised nikotiinhapet sisaldavad ravimpreparaadid, oli Tredaptive (2000 mg/40 mg) seotud trombotsüütide arvu vähesel langusega (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb hoolikalt hinnata kirurgilisi patsiente.

Toime kusi happesisaldusele

Sarnaselt teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatidega oli Tredaptive (2000 mg/40 mg) seotud kusi happesisalduse vähesel suurenemisega (vt lõik 4.8). Seetõttu peab Tredaptive'i ettevaatusega kasutama podagrahaigetel või vastava eelsoodumusega patsientidel.

Hüpopofateemia

Sarnaselt teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatidega oli Tredaptive seotud fosforisisalduse vähesel langusega. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel esineb risk hüpopofateemia tekkeks.

Lisainfo

Nagu ka teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatide puhul, tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on anamneesis ikterus, maksa ja sapiteede häire või peptiline haavand (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Abiaine

Tredaptive sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsientidel, kellel on harvaesinev galaktoosi talumatus, Lapp'i laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostained

Alkoholi või kuumade jookide joomisel või vürtsikate toitude söömisel võib suurendada õhetuse teke ning seetõttu tuleb nende kasutamist vältida Tredaptive'i manustamisele lähedasel ajal.

Nikotiinhape

Nikotiinhappe toime teistele ravimitele

Antihüpertensiivne ravi: Nikotiinhape võib tugevdada ganglioblokaatorite ja vasoaktiivsete ravimite (nitraatide, kaltsiumikanali blokaatorite ja adrenoblokaatorite) toimet, põhjustades posturaalset hüpotensiooni.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: Simvastatiini kombineerimisel nikotiinhappega täheldati simvastatiinhappe (simvastatiini aktiivne vorm) AUC ja C_{max} mõõdukast suurenemisest, millel ei pruugi olla kliinilist tähtsust. Tredaptive'i ja statiinide farmakokineetilisi koostoimeid on uuritud ainult simvastatiiniga (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite toime nikotiinhappele

Sapphapete sekvestrandid: Kuna sapphapete sekvestrantide samaaegsel manustamisel võib väheneda happeliste ravimite (sh nikotiinhappe) biosaadavus, on soovitatav Tredaptive'i manustada >1 tund enne või >4 tundi pärast sapphapete sekvestrandi manustamist.

Nikotiinhapet sisaldavad toidulisandid: Vitamiinide või teiste (≥ 50 mg ööpäevas) nikotiinhapet (või nikotiinamiidi) sisaldavate toidulisandite kasutamist koos Tredaptive'iga ei ole uuritud. Arstid peavad Tredaptive'i määramisel arvesse võtma vitamiinidest ja toidulisanditest saadavat nikotiinhapet.

Ravimpreparaadi/laboratoorse analüüsi koostoimed: Glükoosi määramisel uriinist võib nikotiinhape anda valepositiivseid reaktsioone vasksulfaadi lahusega (Benedict'i reaktiiv).

Laropiprant

Laropiprandi toime teistele ravimitele

Midasolaam: Laropiprandi korduvad 40 mg annused ei mõjutanud tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami farmakokineetikat. Seetõttu ei ole laropiprant CYP3A4 indutseerija ega inhibiitor. Kuid laropiprandi korduvate annuste toimel suurenes midasolaami metaboliidi 1'-hüdroksümidasolaami plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 korda. Kuna 1'-hüdroksümidasolaam on aktiivne metaboliit, võib suureneva midasolaami sedatiivne toime ning laropiprandi manustamisel koos midasolaamiga peab olema ettevaatlik.

Teised ravimid: 40 mg laropiprandi manustamisel koos midasolaamiga suurenesid 1'-hüdroksümidasolaami $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} vastavalt 98% ja 59%. 1'-hüdroksümidasolaam metaboliseerub peamiselt uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside (UGT) 2B4 ja 2B7 kaudu. Kliinilised ja *in vitro* uuringud toetavad järeldust, et laropiprant on nõrk kuni mõõdukas UGT2B4/UGT2B7 inhibiitor. On teada väga vähe ravimeid, mis metaboliseeruvad põhiliselt UGT2B4 või UGT2B7 kaudu. Ettevaatlik peab olema Tredaptive'i manustamisel koos ravimitega, mis metaboliseeruvad peamiselt UGT2B4 või UGT2B7 vahendusel, näiteks zidovudiin.

Koostoimeuuringutes puudus laropiprandil kliiniliselt oluline toime järgmiste ravimite farmakokineetikale: simvastatiin, varfariin, suukaudsed kontratseptiivid, rosiglitsoon ja digoksiin. Nende andmete põhjal ei tohiks laropiprant põhjustada koostoimeid CYP isoenzümide 3A4, 2C9, 2C8 ja inimese P-glükoproteiini (P-gp) substraatidega. *In vitro* uuringutes ei inhibeerinud laropiprant CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 või CYP2E1 poolt vahendatud reaktsioone.

Klopidogreel: Kliinilises uuringus ei avaldanud laropiprant märkimisväärset mõju ADP poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimisele klopidogreeli toimel, kuid esines kollageeni poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pärssimise mõõdukas suurenemine klopidogreeli toimel. See mõju ei ole suure tõenäosusega kliiniliselt oluline, kuna laropiprant ei pikendanud veritsusajale, kui seda manustati samaaegselt klopidogreeliga manustamisintervalli jooksul.

Atsetüülsalitsüülhape: Kliinilises uuringus ei mõjutanud laropiprandi samaaegne manustamine koos atsetüülsalitsüülhappega mõju kollageeni poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile ega veritsusajale võrreldes ainult atsetüülsalitsüülhappe kasutamisega (vt lõik 5.1).

Atsetüülsalitsüülhape ja klopidogreel: Kliinilises uuringus, kus düslipideemiaga patsiendid said atsetüülsalitsüülhapet (81 mg) ja klopidogreeli (75 mg), pärssis laropiprant mõõduvalt (4 tundi pärast annust) trombotsüütide funktsiooni *in vivo* (hinnatuna veritsusaja ja trombotsüütide agregatsiooni uuringute põhjal), aga omas vähe mõju manustamisintervalli jooksul. Patsiente, kes saavad Tredaptive'i samaaegselt atsetüülsalitsüülhappe ja klopidogreeliga, tuleb põhjalikult jälgida, nagu on soovitatud nende teiste ravimi omaduste kokkuvõtetes ja neid tuleb teavitada, et veritsuse peatamine võib tavalisest rohkem aega võtta ja nad peavad teatama igast ebatavalisest veritsusest (selle kohast või kestusest) oma arstile.

Teiste ravimite toime laropiprandile

CYP3A4 inhibiitor: Klaritromütsiin (tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor) ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju laropiprandi farmakokineetikale. Laropiprant ei ole inimese P-gp substraat, mistõttu ei tohiks teistel CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitoritel samuti olla kliiniliselt märkimisväärset mõju laropiprandi farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tredaptive

Nikotiinhappe ja laropiprandi kombineeritud kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Kombinatsiooni ei ole testitud reproduktioonitoksilisuse uuringutes. Võimalik risk inimesele ei ole teada. Seetõttu ei tohi Tredaptive'i kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Nikotiinhape

Suures annuses nikotiinhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on ilmnenud loote arengutoksilisus nikotiinhappe suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Laropiprant

Laropiprandi kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsetes on loote arengutoksilisus ilmnenud laropiprandi väga suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Rinnaga toitmine

Tredaptive

Lakteerivatel loomadel ei ole Tredaptive'iga uuringuid läbi viidud. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Nikotiinhape

Nikotiinhape eritub inimese rinnapiima.

Laropiprant

Ei ole teada, kas laropiprant eritub inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud laropiprandi eritumist loomade piima.

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole piisavad kahjuliku mõju hindamiseks fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et teatatud on peeringluse esinemisest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilises uuringutes on Tredaptive'i monoteerapiana või koos HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga saanud üle 5700 patsiendi.

Ohutusandmete kokkuvõte

Õhetus on Tredaptive'i kõige sagedasem kõrvaltoime. Õhetus on enim väljendunud pea-, kaela- ja ülakehapiirkonnas. Neljas aktiivse võrdlusravimi või platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus (n = 4747, n = 2548 kasutasid Tredaptive' i) kirjeldati õhetust 12,3%-l Tredaptive'i kasutanud patsientidest. Nendes uuringutes oli õhetusega seotud sümptomite (punetus, kuumatunne, sügelus ja surisemine) tõttu ravi katkestanute protsent Tredaptive'i, nikotiinhapet (kõik toimeainet prolongeeritult vabastavad ravimvormid) või platseebot/simvastatiini kasutanud patsientide seas vastavalt 7,2%, 16,6% ja 0,4%.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud Tredaptive'i kasutamisel (koos statiiniga või ilma) kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv: riniit

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	<i>Aeg-ajalt</i> : ülitundlikkusreaktsioon (vt allpool) <i>Harv</i> : angioödeem, I tüüpi ülitundlikkus <i>Teadmata</i> : anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Aeg-ajalt</i> : podagra <i>Harv</i> : glükoositaluvuse vähenemine
Psühhiaatrilised häired	<i>Aeg-ajalt</i> : insomniat <i>Harv</i> : ärevus
Närvisüsteemi häired	<i>Sage</i> : peavalu, paresteesia <i>Aeg-ajalt</i> : pearinglus <i>Harv</i> : migreen, süngoop
Südame häired	<i>Aeg-ajalt</i> : palpitatsioonid <i>Harv</i> : kodade virvendus ja teised südame arütmia, tahhükardia
Vaskulaarsed häired	<i>Väga sage</i> : õhetus <i>Aeg-ajalt</i> : hüpotensioon <i>Harv</i> : ortostaatiline hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Aeg-ajalt</i> : düspnoe
Seedetrakti häired	<i>Sage</i> : kõhuvalu, diarröa, düspepsia, iiveldus, oksendamine <i>Harv</i> : suuturse, rõhatamine, peptiline haavand
Maksa ja sapiteede häired	<i>Teadmata</i> : ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Sage</i> : erüteem, pruritus, lööve, urtikaaria <i>Aeg-ajalt</i> : nahakuivus, makuloosne lööve <i>Harv</i> : nigrikantakantoos, hüperpigmentatsioon, higistamine (öine või külm higi) <i>Teadmata</i> : vesikulaarne või vesikulobulloosne lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	<i>Aeg-ajalt</i> : müalgia <i>Harv</i> : lihaskramplikus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Sage</i> : kuumatunne <i>Aeg-ajalt</i> : külmavärinad, valu, perifeerne ödeem <i>Harv</i> : astenia, näoödeem, üldine turse
Uuringud	<i>Sage</i> : ALAT ja/või ASAT aktiivsuse (järjestikused mõõtmised, ≥ 3 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist), paastu glükoosisisalduse suurenemine (vt allpool) <i>Aeg-ajalt</i> : kreatiini kinaasi (≥ 10 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist), laktaadi dehüdrogenaasi, kusi happesuse suurenemine (vt allpool) <i>Harv</i> : üldbilirubiini ja amülaasisisalduse suurenemine, fosforisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine (vt allpool)

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kirjeldatud on väljendunud ülitundlikkusreaktsiooni (<1%). Seda iseloomustavad mitmesugused sümptomid, milleks võivad olla: angioödeem, sügelus, erüteem, paresteesia, teadvuskadu, oksendamine, urtikaaria, õhetus, hingeldus, iiveldus, uriini- ja roojapidamatus, külm higi, värisemine, külmavärinad, vererõhu tõus, huulte turse, põletustunne, ravimlööve, liigesevalu, jalgade turse ja tahhükardia.

Uuringud

Harva on kirjeldatud maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärset ja püsivat suurenemist (vt lõik 4.4). Kontrollitud kliinilistes uuringutes oli maksaensüümide aktiivsuse kliiniliselt olulise suurenemise (ALAT ja/või ASAT ≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri järjestikustel mõõtmistel) esinemissagedus 1,0% patsientidel, kes said Tredaptive-ravi koos statiiniga või ilma. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oli üldjuhul asümptomaatiline ja algväärtused taastusid pärast ravi lõpetamist või ravi jätkamisel.

Kreatiinkinaasi aktiivsuse kliiniliselt olulist suurenemist (≥ 10 korda üle normivahemiku ülempiiri) täheldati 0,3% patsientidest, kes said Tredaptive-ravi koos statiiniga või ilma (vt lõik 4.4).

Muud kirjeldatud kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides olid LDH, tühja kõhu glükoosisalduse, kusi happesalduse, üldbilirubiini ja amülaasisalduse suurenemine ning fosforisisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine (vt lõik 4.4).

Nagu ka teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatide puhul, kirjeldati Tredaptive'i (2000 mg/40 mg) kontrollitud kliinilistes uuringutes tühja kõhuga glükoosisalduse (keskmine suurenemine umbes 4 mg/dl) ja kusi happesalduse (keskmine muutus algväärtusest +14,7%) suurenemist ning trombotsüütide arvu vähenemist (keskmine muutus algväärtusest -14,0%) (vt lõik 4.4). Diabeedihaigetel täheldati HbA1c keskmist suurenemist 0,2% võrra (kus hüpopglükeemilise ravi muutmine oli lubatud).

Teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatidega teatatud täiendavad kõrvaltoimed

Täiendavad kõrvaltoimed, millest on teatatud teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimpreparaatide müügiloo saamise järgsel kasutamisel või kasutamisel kliinilistes uuringutes (koos statiiniga või ilma), on järgmised:

Silma kahjustused: tsüstoidne maakula ödeem, toksiline amblüopia.

4.9 Üleannustamine

Tredaptive

Üleannustamise korral tuleks rakendada tavalisi sümptomaatilisi ja toetavaid abinõusid. Kirjeldatud on üleannustamise juhtusid; Tredaptive'i maksimaalne manustatud annus oli 5000 mg/100 mg. Kõik patsiendid paranesid ilma järelnähtudeta. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed suuremat annust saanud isikutele olid nikotiinhappe suure annuse kasutamisel täheldatud kõrvaltoimetega, milleks olid: õhetus, peavalu, sügelus, iiveldus, pearinglus, oksendamine, kõhulahtisus, ülakõhuvalu ja kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus ning seljavalu. Laboratoorseteks kõrvalekalleteks olid amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine, hematokriti langus ja peitvere esinemine väljaheites.

Nikotiinhape

Nikotiinhappe üleannustamise korral tuleb rakendada toetavaid meetmeid.

Laropiprant

Kontrollitud kliinilistes uuringutes osalenud tervetel isikutele olid laropiprandi kuni 900 mg ühekordsed ja kuni 450 mg korduvad üks kord päevas 10 päeva jooksul manustatud annused üldiselt hästi talutavad. Inimestel puudub laropiprandi 900 mg ületavate annuste kasutamise kogemus. Kollageeni poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsiooni pikenemist täheldati isikutele, kes said 300 mg või suuremaid korduvaid annuseid (vt lõik 5.1).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, nikotiinhape ja selle derivaadid, ATC-kood: C10AD52.

Tredaptive sisaldab nikotiinhapet, mis on terapeutilistes annustes lipiide modifitseeriv aine, ja laropipranti, mis on tugevatoimeline ja selektiivne prostaglandiin D₂ (PGD₂) retseptori 1. alatüübi (DP₁) antagonist. Nikotiinhape langetab madala tihedusega lipoproteiin (LDL) kolesterooli, üldkolesterooli, väga madala tihedusega lipoproteiin (VLDL) kolesterooli, apolipoproteiin B (apo B, LDL-i põhiline valguline komponent), triglütseriidide (TG) ja lipoproteiin(a) (Lp(a), modifitseeritud LDL partikkel) sisaldust ning tõstab suure tihedusega lipoproteiin (HDL) kolesterooli ja

apolipoproteiin A-I (apo A-I, HDL-i põhiline valguline komponent) taset. Laropiprant pärsib PGD_2 poolt vahendatud õhetuse teket, mis on seotud nikotiinhappe manustamisega. Laropiprandil puudub toime lipiidide sisaldusele, samuti ei mõjuta ta nikotiinhappe toimet lipiididele.

Nikotiinhape

Toimemehhanism

Nikotiinhappe plasma lipiididesisaldust modifitseeriva toime mehhanism ei ole täielikult teada. Nikotiinhape pärsib vabade rasvhapete vabanemist rasvkoest, mis võib soodustada LDL-kolesterooli, üldkolesterooli, VLDL-kolesterooli, apo B, TG ja Lp(a) sisalduse langust ning HDL-kolesterooli ja apo A-I sisalduse suurenemist plasmas, mis on kõik seotud madalama kardiovaskulaarse riskiga. Täiendavad seletused, mis ei hõlma vabade rasvhapete sisalduse vähenemist plasmas põhilise lipiididesisaldust modifitseeriva mehhanismina, on nikotiinhappe vahendatud *de novo* lipogeneesi või rasvhapete triglütseriidideks esterdamise pärssimine maksas.

Farmakodünaamilised toimed

Nikotiinhape põhjustab LDL alarühmade jaotumise suhtelist nihet väikestest, tihedatest (kõige aterogeensematest) LDL partiklitest suuremate LDL partikliteni. Nikotiinhape tõstab suuremal määral HDL_2 kui HDL_3 alafraktsiooni sisaldust, suurendades seeläbi $\text{HDL}_2:\text{HDL}_3$ suhet, mis on seotud väiksema südameveresoonkonna haiguste riskiga. Arvatakse, et HDL osaleb kolesterooli transportimisel kudedest tagasi maksa, pärsib ateroskleroosiga seotud veresoonte põletikku ning avaldab antioksüdatiivset ja antitrombootilist toimet.

Sarnaselt LDL-iga võivad ateroskleroosi teket soodustada ka kolesterooliga rikastunud triglütseriidirikkad lipoproteiinid, sh VLDL, keskmise tihedusega lipoproteiinid (IDL) ja LDL jäägid. Triglütseriidide sisalduse suurenemist plasmas täheldatakse sageli koos madala HDL-kolesterooli taseme ja väikeste LDL partiklitega ning samuti seoses koronaartõve mitteliipiidsete metaboolsete riskifaktoritega.

Ravi nikotiinhaptega vähendab surma ja kardiovaskulaarsete haiguste riski ning aeglustab ateroskleroosiliste muutuste progresseerumist või soodustab nende taandarengut. 1975. aastal lõppenud 5-aastane uuring (*The Coronary Drug Project*) näitas, et nikotiinhappel oli statistiliselt oluline toime mittefataalsete korduvate müokardiinfarktide (MI) vähendamisel 30...64-aastaste MI anamneesiga meeste seas. Kuigi üldine suremus oli viie aasta möödudes sarnane kahes rühmas, esines 15-aastase kumulatiivse järelkontrolli käigus 11% vähem surmajuhtusid nikotiinhappe rühmas kui platseeborühmas.

Laropiprant

Toimemehhanism

Nikotiinhappe poolt esile kutsutud õhetust vähendab peamiselt prostaglandiin D_2 (PGD_2) vabanemine nahas. Geneetilised ja farmakoloogilised loomkatsed on tõendanud, et toimides läbi DP_1 (üks kahest PGD_2 retseptorist) on PGD_2 -l põhiline roll nikotiinhappe poolt esile kutsutud õhetuse tekkes. Laropiprant on tugevatoimeline ja selektiivne DP_1 antagonist. Laropiprant ei tohiks pärssida prostaglandiinide tootmist.

Farmakodünaamilised toimed

Laropiprant on osutunud efektiivseks nikotiinhappe poolt esile kutsutud õhetusenähtude vähendamisel. Õhetusenähtude vähenemine (mida hinnati patsiendi küsimustike abil) oli korrelatsioonis nikotiinhappe poolt esile kutsutud vasodilatsiooni vähenemisega (mida hinnati naha verevoolu mõõtmise teel). Tredaptive'i saanud tervetel isikutel ei andnud eelnev ravi 325 mg atsetüülsalitsüülhaptega täiendavat kasu nikotiinhappe poole esile kutsutud õhetusenähtude vähendamisel võrreldes ainult Tredaptive'iga (vt lõik 4.8).

Laropiprandil on ka afiinsus tromboksaan A_2 retseptori (TP) suhtes (kuigi TP suhtes on see oluliselt nõrgem kui DP_1 suhtes). TP-l on roll trombotsüütide funktsioonis; samas puudus laropiprandi terapeutilistel annustel kliiniliselt oluline toime veritsusajale ja kollageeni poolt indutseeritud trombotsüütide agregatsioonile (vt lõik 4.5).

Kliinilised uuringud

Toime lipiididele

Tredaptive oli püsivalt efektiivne rassi, soo, LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja triglütseriidide algväärtuste, vanuse ja diabeedi põhjal eelmääratletud patsientide subpopulatsioonide puhul.

Ühes mitmekeskses topeltpimes 24-nädalases platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus, ilmnis patsientidel, kes said Tredaptive'i 2000 mg/40 mg koos statiiniga või ilma võrreldes platseeboga, LDL-kolesterooli (-18,9% vs. -0,5%), triglütseriidide (-21,7% vs. 3,6%), LDL-kolesterooli:HDL-kolesterooli (-28,9% vs. 2,3%), mitte-HDL-kolesterooli (-19,0% vs. 0,8%), apo B (-16,4% vs. 2,5%), üldkolesterooli (-9,2% vs. -0,6%), Lp(a) (-17,6% vs. 1,1%) ja üldkolesterooli:HDL-kolesterooli (-21,2% vs. 1,9%) oluline langus ning samuti HDL-kolesterooli (18,8% vs. -1,2%) ja apo A-I (11,2% vs. 4,3%) sisalduse oluline suurenemine, mida mõõdeti protsentuaalse muutuse järgi algväärtusest. Üldiselt oli ravi toime kõikidele lipiidparameetritele ühesugune kõikides uuritud patsientide alarühmades. Patsiendid, kes said Tredaptive'i, nikotiinhapet (toimeainet prolongeeritult vabastavat ravimvormi) või platseebot, kasutasid ka statiine (29% atorvastatiini [5...80 mg], 54% simvastatiini [10...80 mg], 17% teisi statiine [2,5...180 mg] (pravastatiin, fluvastatiin, rosuvastatiin, lovastatiin)), kellest 9% said ka esetimiibi [10 mg]. Toime lipiididele oli sarnane vaatamata sellele, kas Tredaptive'i manustati monoterapiana või lisati käimasolevale statiinravile koos esetimiibiga või ilma.

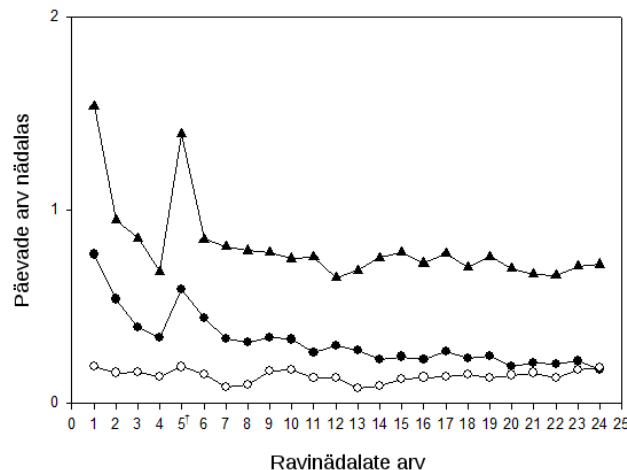
Platseebo järgi kohandatud LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli ja triglütseriidide vastus oli suurem naiste kui meeste seas ning ka eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) nooremate patsientidega (< 65 -aastased) võrreldes.

Mitmekeskses topeltpimes 12-nädalases faktoriaalses uuringus vähenes 4 nädala jooksul koos simvastatiiniga manustatud Tredaptive 1000 mg/20 mg toime oluliselt LDL-kolesterooli (vastavalt -44,2%, -37,4%, -8,2%), triglütseriidide (vastavalt -25,8%, -15,7%, -18,7%) ja üldkolesterooli (vastavalt -27,9%, -25,8%, -4,9%) ning suurenes oluliselt HDL-kolesterooli sisaldus (vastavalt 19,2%, 4,2%, 12,5%) võrreldes ainult simvastatiini või Tredaptive 1000 mg/20 mg manustamisega. Koos simvastatiiniga 12 nädala jooksul manustatud Tredaptive 2000 mg/40 mg toime ilmnis LDL-kolesterooli (vastavalt -47,9%, -37,0%, -17,0%), triglütseriidide (vastavalt -33,3%, -14,7%, -21,6%), apo B (vastavalt -41,0%, -28,8%, -17,1%) ja üldkolesterooli (vastavalt -29,6%, -24,9%, -9,1%), samuti LDL-kolesterooli:HDL-kolesterooli (vastavalt -57,1%, -39,8%, -31,2%), mitte-HDL-kolesterooli (vastavalt -45,8%, -33,4%, -18,1%) ja üldkolesterooli:HDL-kolesterooli oluline langus (vastavalt -43,0%, -28,0%, -24,9%) ning HDL-kolesterooli sisalduse oluline suurenemine (vastavalt 27,5%, 6,0%, 23,4%) võrreldes ainult simvastatiini või ainult Tredaptive 2000 mg/40 mg manustamisega. Edasine analüüs näitas, et koos simvastatiiniga manustatud Tredaptive 2000 mg/40 mg toime suurenes oluliselt apo A-I (vastavalt 8,6%, 2,3%) ja vähenes oluliselt Lp(a) sisaldus (vastavalt -19,8%, 0,0%) ainult simvastatiiniga võrreldes. Selles uuringus ei hinnatud Tredaptive'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis simvastatiiniga annuses > 40 mg.

Õhetus

Kolmes suures kliinilises uuringus, kus hinnati patsiendi poolt kirjeldatud õhetusenähtusid, esines Tredaptive'i saanud patsientidel vähem õhetust kui nikotiinhapet (toimeainet prolongeeritult vabastavad ravimvormid) saanutel. Esimeses uuringus jätkanud (24 nädalat) Tredaptive-ravi saanud patsientide seas vähenes mõõduka ja enam väljendunud õhetuse esinemissagedus ning oli ligilähedane platseebot saanud patsientidel kirjeldatuga (vt joonis 1), samal ajal kui nikotiinhappega (toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm) ravitud patsientidel püsis õhetuse esinemissagedus muutumatuna (pärast 6. nädalat).

Joonis 1. Keskmine päevade arv nädalas, mil esines mõõdukaid või enam väljendunud* õhetusenähtusid nädalatel 1...24

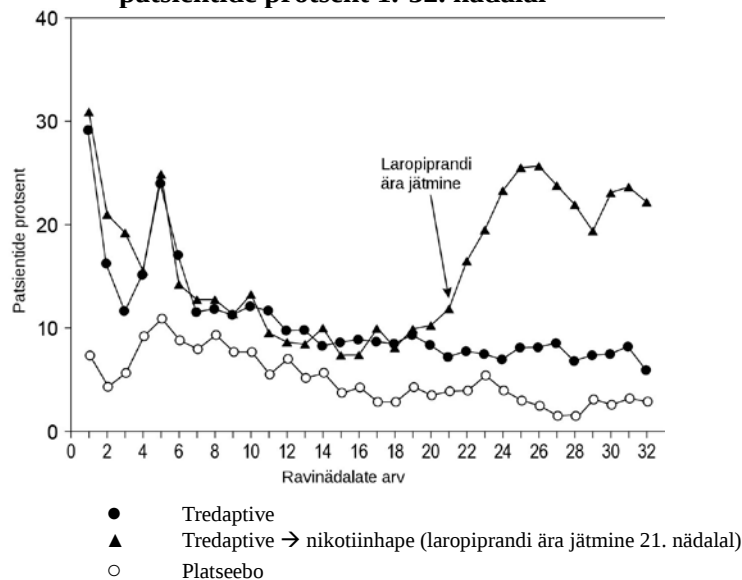


- Tredaptive (1000 mg/20 mg kuni 2000 mg/40 mg 5. nädalal)
- ▲ Nikotiinhape (toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm 1000...2000 mg 5. nädalal)
- Platseebo
- *Hõlmab patsiente mõõdukate, tõsiste või äärmiselt väljendunud õhetusenähtudega
- †Annuse suurendamine 5. nädalal

Teises uuringus (16 nädalat), kus oli lubatud atsetüülsalitsüülhape, esines Tredaptive-ravi saanud patsientidel oluliselt vähematel päevadel nädalas mõõdukaid või enam väljendunud õhetust võrreldes nikotiinhappega (toimeainet prolongeeritult vabastav ravimvorm 12 nädala jooksul järk-järgulise annuse suurendamisega 500 mg-lt 2000 mg-ni) ($p < 0.001$).

Mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud 32-nädalane uuring laropiprandi ärajätunähtude mõjude hindamiseks näitas, et düslipideemilised patsiendid, kellel Tredaptive jäeti ära pärast 20. nädalat kogesid oluliselt rohkem õhetust mõõduka või enam väljendunud õhetusega päevade arv ja osel nädalas kui patsiendid, kes jätkasid Tredaptive'i võtmist, $p < 0.001$, joonis 2. Kogu uuringu aja Tredaptive'iga ravitud patsientidel mõõduka ja enam väljendunud õhetuse esinemus ja sagedus vähenes.

Joonis 2
Mõõdukate või enam väljendunud õhetusenähtudega patsientide protsent 1.-32. nädalal



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Tredaptive'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Tredaptive'iga läbi viidud uuringute tulemused 7...18-aastaste laste kohta heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nikotiinhape

Pärast 2000 mg nikotiinhappe manustamist suu kaudu kahe nikotiinhappe/laropiprandi toimeainet modifitseeritult vabastava tabletina koos toiduga oli nikotiinhappe maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise keskmine aeg (T_{max}) 4 tundi, keskmine kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC_{0-last}) umbes $58,0 \mu M \cdot h$ ja keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu $20,2 \mu M$. Biosaadavus koos toiduga või ilma manustamisel on vähemalt 72% nikotiinhappe annuse määramise järgi uriinis. Koos rasvarikka einega manustamisel ei muutu nikotiinhappe suukaudne biosaadavus.

Laropiprant

Pärast laropiprandi 40 mg annuse manustamist suu kaudu kahe nikotiinhappe/laropiprandi toimeainet modifitseeritult vabastava tabletina koos toiduga imendub laropiprant kiiresti, keskmine T_{max} on 1 tund, keskmine $AUC_{0-\infty}$ umbes $13 \mu M \cdot h$ ja keskmine C_{max} ligikaudu $1,6 \mu M$. Koos rasvarikka einega manustamisel ei muutu imendumise kiirus ega ulatus. Laropiprandi farmakokineetika on lineaarne, AUC ja C_{max} suurenevad ligikaudu proportsionaalselt annusega ning puuduvad viited ajast sõltuvale kliirensile.

Laropiprandi keskmine absoluutne biosaadavus on ligikaudu 71% pärast 40 mg annuse manustamist kahe nikotiinhappe/laropiprandi toimeainet modifitseeritult vabastava tabletina pärast üleöö söömata olemist.

Jaotumine

Nikotiinhape

Nikotiinhappe seonduvus plasmavalkudega on alla 20%.

Laropiprant

Keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni seisundis pärast laropiprandi ühekordse 40 mg intravenoosse annuse manustamist tervetele isikutele on ligikaudu 70 liitrit. Laropiprant seondub ulatuslikult (>99%) plasmavalkudega ning seondumine ei sõltu kontsentratsioonist. Rottidel ja küülikutel läbib laropiprant platsentat.

Biotransformatsioon

Nikotiinhape

Nikotiinhape läbib ulatusliku esmase maksapassaaži kahe metaboolse raja kaudu, mis sõltuvad annusest ja imendumise kiirusest. Esimese raja läbimise tulemusena moodustuvad nikotiinamiidadeniindinukleotiid (NAD) ja nikotiinamiid. Inimestel metaboliseerub nikotiinamiid edasi peamiselt N-metüülnikotiinamiidiks (MNA) ja N-metüül-2-püridoon-5-karboksamiidiks (2PY). Teise raja läbimisel konjugeeritakse glütsiin nikotiinhappega ning moodustub nikotinuuhape (NUA). Nikotiinhappe väikeste annuste manustamisel või aeglasemal imendumisel domineerib esimene rada. Suuremate annuste manustamisel või kiirema imendumise korral on NAD rada küllastuv ning üha suurem osa suukaudsest annusest jõuab vereringesse muutumatul kujul nikotiinhappena. Glütsiiniga konjugatsiooni rada ei ole küllastuv kliiniliselt olulise annusevahemiku kasutamisel, mis põhineb

NUA plasmakontsentratsiooni annusega proportsionaalsel suurenemisel annuste 1000 mg kuni 2000 mg manustamisel.

In vitro uuringutes ei inhibeerinud nikotiinhape ja selle metaboliidid CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4 poolt vahendatud reaktsioone või östradioli UGT1A1 poolt vahendatud 3-glükuronidatsiooni.

Laropiprant

Laropiprant metaboliseerub peamiselt atsüülglükuronidatsiooni, vähemal määral oksüdatiivse metabolismi teel, millele järgneb glükuroniidi eritumine rooja (sapi kaudu) ja uriiniga. Laropiprant ja tema atsüülglükuroniidkonjugaat on põhilised tsirkuleerivad komponendid inimese plasmas. *In vitro* uuringud on näidanud, et laropiprandi atsüülglükuroniidkonjugaadil on vähemalt 65 korda väiksem afiinsus DP₁ suhtes kui laropiprandil; seega ei täienda see laropiprandi üldist aktiivsust DP₁ suhtes. Põhikomponent (73% radioaktiivsusest) roojas on laropiprant (sisaldades imendumata toimeainet ja/või hüdroliisitud glükuroonhappe konjugaati). Uriinis on esmane komponent atsüülglükuroniidkonjugaat (64% radioaktiivsusest) ja vähemal määral toimeaine muutumatu kujul (5%). Laropiprandi oksüdatiivset metabolismi katalüüsib peamiselt CYP3A4, samal ajal kui atsüülglükuronidatsiooni katalüüsivad mitmed UGT isovormid (1A1, 1A3, 1A9 ja 2B7).

Eliminatsioon

Nikotiinhape

Nikotiinhape eritub peamiselt uriiniga metaboliitide kujul.

Laropiprant

Laropiprant elimineerub peamiselt atsüülglükuronidatsiooni teel, millele järgneb glükuroniidi eritumine rooja (sapi kaudu) ja uriiniga. Pärast ¹⁴C-laropiprandi suukaudset manustamist inimestele leiti umbes 68% annusest roojas (peamiselt muutumatu kujul, sisaldades imendumata toimeainet ja/või hüdroliisitud glükuroonhappe konjugaati) ja 22% uriinis (peamiselt metaboliitidena). Suurem osa annusest eritus 96 tunni jooksul. Terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast 40 mg laropiprandi manustamist kahe nikotiinhappe/laropiprandi toimeainet modifitseeritud vabastava tabletina koos toiduga oli ligikaudu 17 tundi. Farmakokineetiline püsiseisund saavutatakse 2 päeva jooksul laropiprandi manustamisel üks kord päevas AUC (umbes 1,3 korda) ja C_{max} (umbes 1,1 korda) minimaalse kuhjumisega.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Tredaptive: Ei ole uuritud ravimi kasutamist neerupuudulikkusega patsientidel.

Nikotiinhape: vt lõik 4.4.

Laropiprant: 40 mg laropiprandi manustamine dialüüsi mittesaavatele raske neerupuudulikkusega patsientidele ei põhjustanud laropiprandi AUC ja C_{max} kliiniliselt olulist muutust võrreldes tervete kontrollisikutega. Kuna toimet ei täheldatud raske neerupuudulikkuse korral, ei ole toimet oodata ka kerge ja mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel; kuid sellest uuringust ei ilmnunud lõpp-staadiumis neerupuudulikkuse ja dialüüsi mõju laropiprandi farmakokineetikale.

Maksapuudulikkus

Tredaptive: Ei ole uuritud ravimi kasutamist maksapuudulikkusega patsientidel.

Nikotiinhape: vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Laropiprant: Kooskõlas peamiselt metabolismi teel elimineeruva ravimpreparaadi omadustega ei ole keskmise raskusega maksahaigusel olulist mõju laropiprandi farmakokineetikale; AUC ja C_{max} suurenevad vastavalt umbes 2,8 ja 2,2 korda.

Sugu

Nikotiinhape: Soo põhjal ei ole vaja annust muuta. Sool puudub kliiniliselt oluline mõju nikotiinhappe (toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi) farmakokineetikale. Tredaptive'i saavatel meestel ja naistel puudub nikotiinhappe suukaudse biosaadavuse erinevus. Naistel tekib nikotinuurhappe ja nikotiinhappe plasmakontsentratsiooni mõõdukas suurenemine võrreldes meestega.

Laropiprant: Soo põhjal ei ole vaja annust muuta. Sool puudus kliiniliselt oluline mõju laropiprandi farmakokineetikale.

Eakad

Nikotiinhape: Puuduvad eakatelt (≥ 65 -aastastelt) patsientidelt saadud farmakokineetilised andmed. 18...65-aastaste isikute koondanalüüsi põhjal ei ole vanusel kliiniliselt olulist mõju nikotiinhappe (toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi) farmakokineetikale. Vanuse muutudes ei muutu nikotiinhappe suukaudne biosaadavus.

Laropiprant: Eakatel ei ole vaja annust muuta. Vanusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju laropiprandi farmakokineetikale.

Lapsed

Tredaptive: Lastega ei ole uuringuid läbi viidud.

Rass

Nikotiinhape: Rassi põhjal ei ole vaja annust muuta. Erineva rassi esindajatelt (sh latiinod, valged, mustad ja indiaanlased) saadud farmakokineetiliste andmete põhjal puudub rassi kliiniliselt oluline mõju nikotiinhappe (toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi) farmakokineetikale. Hiinlastest patsientide ravimisel Tredaptive'iga manustamisel koos simvastatiini või esetimiibi ja simvastatiini kombinatsiooniga (eriti simvastatiini annustes 40 mg või rohkem) tuleb olla ettevaatlik. (Vt lõik 4.4.)

Laropiprant: Rassi põhjal ei ole vaja annust muuta. Erineva rassi esindajatelt (sh valged, latiinod, mustad, asiaadid ja indiaanlased) saadud farmakokineetiliste andmete koondanalüüsi põhjal puudus rassi kliiniliselt oluline mõju laropiprandi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tredaptive

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel, mis näitab vähest tähtsust inimestele.

Nikotiinhappe ja laropiprandi samaaegse manustamise ohutust hinnati koertel ja rottidel. Koosmanustamise uuringutes täheldatud toksikoloogilised leiud ühtisid nikotiinhappe ja laropiprandi eraldi manustamisel täheldatuga.

Nikotiinhape

Degeneratsiooni maos ja hepatotsüütide vakuolisatsiooni täheldati rottidel pärast ravimi 6 kuud kestnud manustamist süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähemalt 179 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal. Retinopaatiat ja/või sarvkesta kahjustusi täheldati koertel pärast ravimi 6 kuud kestnud manustamist süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähemalt 240 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal.

Hiirtel ei olnud nikotiinhappe kartsinogeenne, kui seda manustati kogu eluea vältel. Selles uuringus said hiired mg/m^2 alusel inimesele soovitatud nikotiinhappe annusest (2000 mg päevas) umbes 9...13 korda suuremaid annuseid. *In vitro* testides ei ilmnunud nikotiinhappe mutageenset toimet.

Nikotiinhappega seotud ebasoodsat mõju fertiilsusele ei ole täheldatud isastel ega emastel rottidel kuni ekspositsiooni väärtusteni, mis olid ligikaudu 391 korda suuremad nikotiinhappe AUC väärtustest inimestel soovitatava ööpäevase annuse kasutamisel.

Nikotiinhape ei olnud teratogeenne rottidel ja küülikutel kuni ekspositsiooni väärtusteni, mis olid vastavalt umbes 253 ja 104 korda suuremad nikotiinhappe AUC väärtustest inimestel soovitatava ööpäevase annuse kasutamisel. Rottidel täheldati fetotoksilisi toimeid (loodete kehakaalu märkimisväärsel langust koos luustunud sakrokaudaalsete lülide arvu vähenemisega ja mittetäieliku luustumise sageduse suurenemisega loodetel) ilma toksilisuse nähtudeta emasloomal ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 959 korda suuremad nikotiinhappe AUC väärtustest inimestel soovitatava ööpäevase annuse kasutamisel. Sarnaseid raviga seotud muutusi täheldati küülikute loodetel, kuid koos toksilisuse ilmingutega emasloomadel, ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ligikaudu 629 korda suuremad nikotiinhappe AUC väärtustest inimestel soovitatava ööpäevase annuse kasutamisel.

Laropiprant

Ketонуuria ja hepatotsellulaarne tsentrilobulaarne hüpertroofia olid toimed, mida täheldati rottidel kuni 6-kuulise kestusega kroonilise toksilisuse uuringutes. Hepatotsellulaarne tsentrilobulaarne hüpertroofia oli kooskõlas närilistele spetsiifilise ensüüminduktsiooniga. Ebasoodsa toimet annus oli vähemalt 118 korda suurem inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal.

Alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist seerumis täheldati kõikides koertega läbi viidud uuringutes süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähemalt 14 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal. Koerte uuringutes ei täheldatud muid toimeid ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid vähemalt 100 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal.

Laropiprant ei olnud kartsinogeenne 2-aastastes uuringutes hiirte ja rottidega suurimate annuste kasutamisel, mis on vähemalt 218 ja 289 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal.

Genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud laropiprandi mutageenset ega klastogeenset toimet.

Ebasoodsat toimet viljakusele ei täheldatud isastel ega emastel rottidel, kellele manustati laropipranti enne paaritumist ja selle ajal, süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähemalt 289 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal.

Laropiprant ei olnud teratogeenne rottidel või küülikutel süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähemalt 153 ja 438 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal. Reproduktioonitoksilisuse uuringud rottidega näitasid emaslooma keskmise kaaluübe ja loote kehakaalu vähest raviga seotud langust, poegade suremuse vähest suurenemist ning lisaroiete esinemise ja rinnaku mittetäieliku luustumise suuremat esinemissagedust lootel süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vähemalt 513 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist soovitatava ööpäevase annuse AUC põhjal.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos (E464)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Naatriumstearüülfumaraat
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Mikrokristalne tselluloos (E460)

Kroskarmelloosnaatrium
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/Aclar blistrid: 2 aastat.

Alumiinium/alumiinium blistrid: 18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatu PVC/Aclar blister läbistatava alumiiniumkattega, mis sisaldab 14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti. Pakendis 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti, multipakend- sisaldab 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kaks 98-tabletist pakki) ja 49 x 1 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Alumiinium/alumiinium blister läbistatava kattega, mis sisaldab 7 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti. Pakendis 14, 28, 56, 168 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti ja 32 x 1 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HODJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03/07/2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab ravimiohutuse toiminguid läbi viima vastavalt ravimiohutuse järelevalve kavas kirjeldatule, nagu on kokkulepitud müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud riskijuhtimiskavas ja igas järgmises ajakohastatud riskijuhtimiskavas, mis on inimravimite komitee poolt heakskiidetud.

Vastavalt inimravimite komitee inimravimite riskijuhtimise süsteemi juhendile peab ajakohastatud riskijuhtimiskava olema esitatud järgmise perioodilise ohutusuaruandega samal ajal.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- kui saadakse uut teavet, mis võib avaldada mõju kehtivale ohutuse spetsifikatsioonile, ravimiohutuse järelevalve kavale või riski minimeerimise meetmetele;
- 60 päeva jooksul olulise ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärgi saavutamisest;
- Euroopa Ravimiameti nõudel.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP (Al/Al blistrile)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tredaptive 1000 mg/20 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid
Nikotiinhape/laropirant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga toimeainet modifitseeritult vabastav tablett sisaldab 1000 mg nikotiinhapet ja 20 mg laropiranti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
168 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
32 x 1 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/459/009 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/010 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/011 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/013 168 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/014 32 x 1 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tredaptive

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP (PVC/Aclar blister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tredaptive 1000 mg/20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid
Nikotiinhape/laropiprant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 1000 mg nikotiinhapet ja 20 mg laropipranti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
28 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
56 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
84 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
98 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
168 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti
Multipakend sisaldab 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kaks 98-tabletist pakki)
49 x 1 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/459/001 14 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/002 28 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/003 56 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/004 84 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/005 98 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/006 168 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/007 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/008 49 x 1 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti
EU/1/08/459/012 196 (kaks 98-tabletist pakki) toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Tredaptive

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Multipakend- sisaldab 196 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti (kaks pakki 98 toimeainet modifitseeritud vabastava tabletiga)- ilma blue boxita (PVC/Aclar blister)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tredaptive 1000 mg/20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid
Nikotiinhape/laropirant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga toimeainet modifitseeritud vabastav tablett sisaldab 1000 mg nikotiinhapet ja 20 mg laropiranti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainformatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

98 toimeainet modifitseeritud vabastavat tabletti. Multipakendi komponent. Seda ei või müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/459/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tredaptive 1000 mg/20 mg toimeainet modifitseeritud vabastavad tabletid
Nikotiinhape/laropiprant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tredaptive 1000 mg/20 mg toimeainet modifitseeritult vabastavad tabletid nikotiinhape/laropiprant

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tredaptive ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tredaptive'i võtmist
3. Kuidas Tredaptive'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tredaptive'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tredaptive ja milleks seda kasutatakse

Teie ravimi nimetus on Tredaptive. See sisaldab kahte erinevat toimeainet:

- nikotiinhapet, mis on lipiide modifitseeriv ravim, ja
- laropipranti, mis vähendab õhetusenähtusid, mis on nikotiinhappe sage kõrvaltoime.

Kuidas Tredaptive mõjub

Tredaptive'i kasutatakse lisaks dieedile,

- et langetada „halva” kolesterooli taset. Selleks langetab ravim üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, triglütseriidideks nimetatud rasvade ja apo B (LDL-i komponent) sisaldust veres.
- et suurendada „hea” kolesterooli (HDL-kolesterooli) ja apo A-I (HDL-i komponent) sisaldust.

Mida peaksin teadma kolesteroolist ja triglütseriididest?

Kolesterool on üks organismis leiduvatest rasvadest. Üldkolesterool koosneb peamiselt „halvast” (LDL) ja „heast” (HDL) kolesteroolist.

LDL-kolesterooli nimetatakse sageli „halvaks” kolesterooliks, sest see võib koguneda arterite seintesse ja moodustada naastu. Aja jooksul võib naast suurenedes ummistada arteri. See võib aeglustada või sulgeda verevoolu elutähtsatesse organitesse, nagu süda ja aju. Verevoolu lakkamine võib lõppeda südamelihase infarkti või insuldiga.

HDL-kolesterooli nimetatakse sageli „heaks” kolesterooliks, sest see takistab „halval” kolesteroolil arteritesse ladestuda ja kaitseb seeläbi südamehaiguste eest.

Triglütseriidid on samuti organismis leiduvad rasvad. Need võivad suurendada südameprobleemide tekkeohtu.

Enamikel patsientidel puuduvad alguses kolesterooliprobleemide nähud. Arst saab kolesteroolitaset mõõta lihtsa testi abil. Külastage korrapäraselt oma arsti, et kontrollida kolesteroolitaset ning arutada arstiga oma eesmärke.

Tredaptive'i kasutatakse lisaks dieedile ja kehalisele aktiivsusele primaarse hüperkolesteroleemiaga või segatüüpi düslipideemiaga patsientidel,

- kui ainult statiini (kolesteroolisisaldust langetavate ravimite rühm, mis avaldavad toimet maksas) kasutamine ei taga kolesteroolisisalduse piisavat langust;
- kui statiin ei ole talutav või seda ei soovitata teile.

Kombineeritud segatüüpi düslipideemiaga patsientidel on veres palju "halba" LDL-kolesterooli ja triglütseriide (teatud liiki rasv) ja vähe "head" HDL-kolesterooli. Primaarse hüperkolesteroleemia korral on vere kolesteroolitasemed kõrged. Primaarne tähendab, et hüperkolesteroleemial ei ole kindlat põhjust.

2. Mida on vaja teada enne Tredaptive'i võtmist

Ärge võtke Tredaptive'i,

- kui olete nikotiinhappe, laropiprandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esineb probleeme maksaga.
- kui teil on maohaavand.
- kui teil on arteriaalne verejooks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ärge Tredaptive'i võtke. Kui te ei ole kindel, pidage enne Tredaptive'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige arstile kõikidest teil esinevatest haigusseisunditest. Enne ravimi võtmist ja selle ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- teil esineb allergiaid.
- teil on kunagi esinenud maksahaigust, ikterust (maksahäire, mis põhjustab naha ja silmavalgete kollasust) või maksa ja sapiteede haigust.
- teil on probleeme neerudega.
- teil esinevad kilpnäärmeprobleemid.
- te tarvitate suurtes kogustes alkoholi.
- teil või teie lähisugulasel esineb pärilik lihashaigus või teil on kunagi esinenud lihاسبrobleeme ravi ajal kolesteroolisisaldust langetavate ravimitega, mida nimetatakse „statiinideks” või fibraatideks.
- teil esineb ebaselge põhjusega lihasvalu, lihashellus või lihasnõrkus. Nende sümptomite tekkimisel pidage otsekohe nõu oma arstiga.
- teil on kõrge veresuhkru tase või suhkurtõbi.
- teil esinevad südameprobleemid.
- teile plaanitakse teha operatsioon.
- teil on podagra.
- teie organismis on madal fosforisisaldus.
- te olete üle 70 aasta vanune.
- te võtate simvastatiini (üks statiin) või simvastatiini sisaldavat ravimit ja te olete hiinlane.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne Tredaptive'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Vereanalüüsid ja jälgimine

- Külastage regulaarselt oma arsti, et kontrollida LDL (halva) ja HDL (hea) kolesterooli taset ning triglütseriidide sisaldust.
- Enne Tredaptive-ravi alustamist peab arst tegema vereanalüüsi, et kontrollida teie maksatalitlust.

- Arst võib regulaarselt vereanalüüsid teha ka pärast Tredaptive-ravi alustamist, et kontrollida teie maksatalitlust ning teiste kõrvaltoimete suhtes.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole Tredaptive'i kasutamist uuritud. Seetõttu ei tohi Tredaptive'i kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Tredaptive

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, vitamiine ja taimseid preparaate.

Eriti tuleb arstile või apteekrile teatada järgmiste ravimite võtmisest:

- vererõhku langetavad ravimid.
- kolesteroolisisaldust langetavad ravimid, mida nimetatakse „sapphapete sekvestrantideks”, nt kolestüramiin.
- HIV ravim zidovidiin.
- midasolaam, mis teeb teid uniseks enne teatud meditsiinilisi protseduure.
- nikotiinhapet sisaldavad vitamiinid ja toidulisandid.
- klopidooreel ja atsetüülsalitsüülhape, mis hoiavad ära ohtlike verehüüvete tekke.
- kolesteroolisisaldust langetavad ravimid, mida nimetatakse „statiinideks”.

Lisaks informeerige oma arsti, kui te võtate simvastatiini (üks statiin) või ravimit, mis sisaldab simvastatiini ja olete hiinlane.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eespool loetletust kehtib ka teie kohta, pidage enne Tredaptive'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Tredaptive koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Et vähendada õhetuse tekkevõimalust, hoiduge alkoholi või kuumade jookide tarvitamisest ja vürtsikate toitude söömisest Tredaptive'i annuse võtmisele lähedasel ajal.
- Tähtis on järgida lõigus 3 **Kuidas Tredaptive'i võtta** toodud juhiseid.

Rasedus ja imetamine

Tredaptive'i ei soovitata raseduse korral, välja arvatud kui see on selgelt vajalik.

Pidage enne Tredaptive'i võtmist nõu oma arstiga:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda. Ei ole teada, kas Tredaptive kahjustab veel sündimata last.
- kui te toidate last rinnaga või kavatsete seda teha. Ei ole teada, kas Tredaptive eritub rinnapiima. Tredaptive'i koostisosa nikotiinhape eritub teadaolevalt rinnapiima.

Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst otsustab, kas Tredaptive on teile sobiv ravim.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnedel inimestel tekib pärast Tredaptive'i võtmist pearinglus. Kui teil tekib pärast Tredaptive'i võtmist pearinglus, hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

Tredaptive sisaldab laktoosi

Tredaptive sisaldab suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas Tredaptive'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Alustage ravi ühe tabletiga päevas.
- Nelja nädala pärast võib arst suurendada annust kahe tabletini päevas.
- Kui te olete eelnevalt kasutanud 2000 mg või suuremas annuses nikotiinhapet prolungeeritult vabastavat ravimvormi, võib arst alustada teie ravi kahe Tredaptive tabletiga päevas. Kui te olete eelnevalt kasutanud alla 2000 mg annuses nikotiinhapet prolungeeritult vabastavat ravimvormi, peate te alustama ravi ühe Tredaptive tabletiga päevas. Nelja nädala pärast võib teie arst suurendada annust kahe Tredaptive tabletini päevas.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke Tredaptive'i üks kord päevas, õhtul või enne magamaminekut.
- Võtke Tredaptive'i koos toiduga.
- Neelake tablett tervelt. Et ravim toimiks nagu ette nähtud, ei tohi tabletti enne neelamist poolitada, purustada ega närida.
- Hoiduge alkoholi või kuumade jookide tarvitamisest ja vürtsikate toitude söömisest Tredaptive'i võtmisega ühel ajal. See vähendab võimalust õhetuse tekkeks (naha punetus, kuumatunne, sügelus või surisemine, eriti pea, kaela, rindkere ja ülaselja piirkonnas).
- Aspiriini võtmine enne Tredaptive'i võtmist ei vähenda õhetuse teket rohkem kui ainult Tredaptive'i võtmine. Seetõttu ei ole vajalik aspiriini võtmine õhetusenähtude vähendamiseks. Kui te võtate aspiriini mõnel muul põhjusel, järgige arsti nõuandeid.

Kui te võtate Tredaptive'i rohkem kui ette nähtud

- Üleannustamise korral on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: õhetus, peavalu, sügelus, iiveldus, pearinglus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus ja seljavalu.
- Kui te võtate ravimit rohkem kui ette nähtud, pöörduge otsekohe arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Tredaptive'i võtta

- Kui te unustate annuse võtta, ärge võtke lisaannust. Võtke tavaline annus järgmisel õhtul või enne magamaminekut. Ent kui te ei võta Tredaptive'i seitsmel või enamal järjestikusel päeval, pidage enne ravi taasalustamist nõu oma arstiga.

Kui te lõpetate Tredaptive'i võtmise

Ärge lõpetage Tredaptive'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Teie kolesterooliprobleem võib tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tredaptive'i kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- õhetus (mis avaldub tavaliselt naha punetuse, kuumatunde, sügeluse või surisemisena, eriti pea, kaela, rindkere ja ülaselja piirkonnas). Õhetuse tekkimisel on sümptomid tavaliselt kõige enam väljendunud ravi alguses ning vähenevad aja jooksul.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- peavalu
- käte või jalgade surisemine või tuimus
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maoärritus või kõrvetised
- iiveldus (halb enesetunne)
- oksendamine
- sügelus
- lööve
- nõgestõbi

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- podagra
- unetus
- peapööritus
- palpitatsioon (südamepekslemine)
- madal vererõhk
- õhupuudus
- nahakuivus
- lamedate punaste täppidega lööve
- lihasvalu või –hellus
- külmavärinad
- valu
- sõrmede, varvaste või pahklude turse

Lisaks on teatatud ühest või enamast sümptomist osana allergilisest reaktsioonist Tredaptive'i suhtes.

- näo, huulte, keele ja/või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust (angioödeem, mis võib vajada kohest ravi)
- minestus
- õhupuudus
- uriini- või roojapidamatus
- külm higi
- värisemine
- külmavärinad
- vererõhu tõus
- huulte turse
- põletustunne
- kogu keha haarav lööve
- liigesevalu
- jalgade turse
- kiire südametegevus.

Harva (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

- vesine eritis ninast
- glükoosi(suhkru)taluvuse vähenemine
- ärevus
- migreen
- minestus
- kiire või ebahühtlane pulss
- peapööritus püsti tõusmisel
- rõhatamine
- maohaavand

- tumedate sametiste naastudega nahahäire nimega mustendav akantoos
- tumenenud nahalaigud
- higistamine
- lihasnõrkus
- nõrkus
- üldine turse

Teadmata – sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Lisaks on Tredaptive'i ja/või teiste nikotiinhapet sisaldavate ravimite müügiloo saamise järgsel kasutamisel (üksinda ja/või koos teatud teiste kolesteroolitaset langetavate ravimitega) teatatud järgnevast:

- järsku tekkivast tõsisest allergilisest reaktsioonist (anafülaktilisest šokist). Sümptomiteks olid minestus, õhupuudus, vilistav hingamine või hingamisraskus, näo, huulte, keele turse, naha sügelus või nõgestõbi. **Selle seisundi tekkimisel on vajalik kohene arstiabi;**
- silma kahjustustest, mida nimetatakse toksiliseks nõrknägevuseks ja tsüstoidseks maakula tursaks, mis võivad põhjustada nägemise hägustumist, vähenemist või kadumist;
- naha ja/või silmavalgete kollaseks muutumisest (kollatõvest);
- villilisest lööbest.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas Tredaptive'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast "Kõlblik kuni:".

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tredaptive sisaldab

- Toimeained on nikotiinhape ja laropiprant. Iga tablett sisaldab 1000 mg nikotiinhapet ja 20 mg laropipranti.
- Teised koostisosad on hüpromelloos (E464), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumstearüülfumaraat, hüdroksüpropüültselluloos (E463), mikrokristalne tselluloos (E460), kroskarmelloosnaatrium, laktoosmonohüdraat ja magneesiumstearaat.

Ravim on saadaval toimeainet modifitseeritult vabastavate tablettidena. See tähendab, et üks või mitu toimeainet vabanevad aeglaselt pikema aja jooksul.

Kuidas Tredaptive välja näeb ja pakendi sisu

Iga toimeainet modifitseeritult vabastav tablett on kapslikujuline, valge kuni tuhmvalge tablett, mille ühele küljele on pressitud kiri „552”.

Läbipaistmatu PVC/Aclar blister läbistatava alumiiniumkattega, pakendis 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti, multipakend- sisaldab 196 toimeainet modifitseeritult

vabastavat tabletti (kaks 98- tabletist pakki) ja 49 x 1 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Alumiinium/alumiinium blister läbistatava kattega, pakendis 14, 28,56, 168 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti ja 32 x 1 toimeainet modifitseeritult vabastavat tabletti üheannuselises perforeeritud blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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.
Тел.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.