

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tredaptive 1000 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tabletta.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1000 mg nikotinsav és 20 mg laropirant módosított hatóanyagleadású tablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

128,4 mg laktóz-monohidrát módosított hatóanyagleadású tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Módosított hatóanyagleadású tabletta.

Kapszula-formájú, fehér-törtfehér tabletta, egyik oldalán „552” jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Tredaptive a dyslipidaemia kezelésére javallott, főként kombinált, kevert dyslipidemiában (jellemzői az emelkedett LDL-koleszterin- és trigliceridszint, valamint alacsony HDL-koleszterinszint) és elsődleges hypercholesterinemiában (heterozigóta familiáris és nem familiáris) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

A Tredaptive-ot HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal (sztatinokkal) kombinációban kell alkalmazni, amennyiben a HMG-CoA reduktáz inhibitor monoterápia koleszterincsökkentő hatása nem kielégítő. Monoterápiaként csak olyan betegek esetén alkalmazható, akiknél a HMG-CoA reduktáz inhibitorok alkalmazása nem megfelelő, illetve akik nem tolerálják a HMG-CoA reduktáz inhibitorokat. A diétát és egyéb nem farmakológiai jellegű kezeléseket (pl.: testmozgás- és súlycsökkentés) a Tredaptive-val történő kezelés ideje alatt is folytatni kell.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kezdő adag napi egy módosított hatóanyagleadású tabletta (1000 mg nikotinsav/20 mg laropirant). Négy hét után a betegek adagjának emelése javasolt a 2000 mg/40 mg fenntartó dózisig, két darab (egyenként 1000 mg/20 mg-os) módosított hatóanyagleadású tabletta napi egyszeri bevitelével. A napi 2000 mg/40 mg-os adagot meghaladó dózisok alkalmazását nem vizsgálták, ezért alkalmazásuk nem javasolt.

Ha a Tredaptive kevesebb, mint 7 egymást követő napon át marad ki, a beteg a kezelést az utoljára előírt adagolás szerint folytathatja. Ha a Tredaptive 7, vagy annál több egymást követő napon át marad ki, a terápiát az 1000 mg/20 mg-os adaggal kell folytatni egy héten át, a 2000 mg/40 mg-os fenntartó dózissal történő áttérés előtt.

2000 mg vagy ennél magasabb nikotinsavtartalmú retard készítményt szedő betegek Tredaptive-ra történő átálláskor a 2000 mg/40 mg-os adaggal kezdjék a gyógyszer szedését. A 2000 mg-nál alacsonyabb nikotinsavtartalmú retard készítményt szedő betegek a terápiát az 1000 mg/20 mg-os kezdő dózissal indítsák, majd négy hét után emeljék a fenntartó adagot 2000 mg/40 mg-ra. Azonnali

felszabadulású nikotinsavat szedő betegek Tredaptive-ra történő átálláskor a terápiát az 1000 mg/20 mg-os dózissal kezdjük, majd négy hét után térjenek át a 2000 mg/40 mg-os fenntartó dózis alkalmazására.

Idős kor

Idős korú betegekben dózismódosításra nincs szükség.

Gyermekepopuláció

A Tredaptive biztonságosságát és hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekeknél nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegek

A Tredaptive alkalmazását máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegekben nem vizsgálták. A többi nikotinsavat tartalmazó gyógyszerhez hasonlóan a Tredaptive is ellenjavallt jelentős vagy ismeretlen eredetű májműködési zavar esetén. Veseelégtelenségben szenvedő betegeknek óvatosan alkalmazandó, mert a nikotinsav és metabolitjai főként a veséken keresztül választódnak ki (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Egyidejű kezelés

Az acetilszalicilsav nem csökkenti tovább a Tredaptive alkalmazása mellett elért kipirulás mértékét. A kipirulás tüneteinek enyhítése céljából tehát szükségtelen acetilszalicilsav-kezelést folytatni (lásd 5.1 pont).

Mivel az epesavkötők együttes alkalmazása csökkentheti a savak (pl.: nikotinsavat) tartalmazó gyógyszerkészítmények biohasznosíthatóságát, ajánlott, hogy a Tredaptive alkalmazása több mint 1 órával az epesavkötő szedését megelőzően, vagy több mint 4 órával utána történjen (lásd 4.5 pont).

Az alkalmazás módja

A tablettákat egészben, étellel együtt kell bevenni este, vagy lefekvéskor. A módosított hatóanyagleadás megőrzése érdekében a tablettákat lenyelés előtt nem szabad szétvágni, eltörni, porítani, vagy szétrágni. A kipirulás előfordulásának csökkentése érdekében a gyógyszer bevitelének idején kerülni kell az alkohol vagy forró italok, illetve csípős ételek fogyasztását.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Jelentős vagy ismeretlen eredetű májműködési zavar.
- Aktív peptikus fekélybetegség.
- Arteriális vérzés.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ha a Tredaptive sztatinnal együttesen kerül alkalmazásra, olvassa el az adott gyógyszerkészítmény alkalmazási előírását.

A készítmény májműködésre gyakorolt hatása

Az azonnali felszabadulású (kristályos) nikotinsavról a Tredaptive-ra történő átállást nem vizsgálták. Az azonnali felszabadulású nikotinsavról azonos dózisú, hosszú távon ható nikotinsav-készítményekre váltó betegeknek azonban súlyos hepatikus toxicitást – a fulmináns hepatikus nekrozist is beleértve – figyeltek meg. Ennek megfelelően az azonnali felszabadulású nikotinsavról a Tredaptive-ra váltó betegeknek először az 1000 mg/20 mg-os dózist kell kapniuk.

A Tredaptive óvatosan adandó olyan betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak, és/vagy kórtörténetükben májbetegség szerepel.

A többi lipidcsökkentő kezeléshez hasonlóan a nikotinsav-tartalmú gyógyszerek is összefüggésbe hozhatóak az abnormális májfunkciós eredményekkel (lásd 4.8 pont). A terápia befejezését követően a transzaminázok szintjének emelkedése visszafordítható volt.

A májfunkciós vizsgálatok elvégzése a terápia megkezdésekor, az első év során 6-12 hetente, majd ezt követően rendszeresen (pl.: félévente) javasolt. Emelkedett transzamináz-szintek esetén a betegeket a rendellenességek megszűnéséig figyelemmel kell kísérni. Ha az alanin-aminotranszferáz (ALT) vagy aszpartát-aminotranszferáz (AST) szintjei folyamatosan meghaladják a normálérték felső határának 3-szorosát, a Tredaptive dózisának csökkentése vagy szedésének abbahagyása javasolt.

A készítmény vázizomzatra gyakorolt hatásai

A nikotinsav lipidcsökkentő dózisának ($\geq$ napi 1000 mg) HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal (sztatinokkal) történő együttes alkalmazása ritkán összefüggésbe volt hozható a myopathiával/rhabdomyolysissel (lásd 4.8 pont).

Sztatinokat és a Tredaptive-ot együttesen alkalmazni kívánó orvosoknak körültekintően kell felmérniük a lehetséges előnyöket és kockázatokat, valamint kiemelt figyelmet kell fordítaniuk az izomfájdalom, -érzékenység vagy -gyengeség bármely jelére vagy tünetére, főként a terápia első hónapjaiban, illetve bármely gyógyszer dózisának megemelésékor. Ilyen esetekben javasolt időközönként a szérum kreatin-kináz (CK) teszt elvégzése, de nincs arra vonatkozóan garancia, hogy ez a fajta monitorozás megelőzné a súlyos myopathia előfordulását.

Óvatosan kell eljárni olyan betegek esetében, akiknél fennállnak a rhabdomyolízisre hajlamosító tényezők:

- 70 évnél magasabb életkor
- Vesekárosodás
- Nem kontrollált hypothyroidismus
- Egyéni vagy familiáris, örökletes izomrendellenesség a kórtörténetben
- Sztatin vagy fibrát alkalmazása mellett fellépő muscularis toxicitás a kórtörténetben
- Túlzott mértékű alkoholfogyasztás

Amennyiben Tredaptive és valamely sztatin alkalmazása mellett izomfájdalom, -gyengeség vagy -görcsök lépnek fel, el kell végezni a beteg kreatin-kináz szintjeinek mérését. Ha a beteg nem végzett kimerítő testmozgást és a mérési eredmények mégis jelentős emelkedést (a normálérték felső határának több mint ötszöröse) mutatnak, a kezelést fel kell függeszteni.

Rassz

Egy folyamatban lévő, klinikai eredményt értékelő vizsgálat időközi analízise során egy független, a biztonságosságot felügyelő bizottság a Tredaptive-ot és 40 mg szimvasztatint szedő kínai betegek körében a vártól magasabb arányban azonosított myopathiát. Ezért óvatosságra kell hívni a kínai betegek Tredaptive-val és szimvasztatinnal, vagy ezetimibbel/szimvasztatinnal történő együttes kezelése során (különösen 40 mg vagy ezt meghaladó szimvasztatin dózisok esetén). Mivel a sztatinok okozta myopathia kockázata dózisfüggő, a Tredaptive és 80 mg szimvasztatin vagy 10/80 mg ezetimib/szimvasztatin együttes alkalmazása kínai betegek esetében nem ajánlott. Nem ismert, hogy a Tredaptive és szimvasztatin vagy ezetimib/szimvasztatin együttes alkalmazása más ázsiai betegekben megemeli-e a myopathia kockázatát.

Vesefunkciós zavar

Mivel a nikotinsav és metabolitjai a veséken keresztül választódnak ki, a Tredaptive-ot vesefunkciós zavarban szenvedő betegek esetén körültekintően kell alkalmazni.

A glükózsztintre gyakorolt hatás

A nikotinsavat tartalmazó gyógyszereket összefüggésbe hozták az éhomi vércukor-értékek növekedésével (lásd 4.8 pont). Diabétesz fennállása vagy gyanúja esetén a betegeket szigorú

megfigyelés alatt kell tartani. Szükségessé válhat az étrend és/vagy a hipoglikémiás terápia módosítása.

Akut koronária-szindróma

A többi nikotinsavtartalmú gyógyszerhez hasonlóan, óvatosan kell eljárni, ha a Tredaptive instabil anginában szenvedő vagy az MI akut fázisában lévő betegekben kerül alkalmazásra, különösképpen, ha ezek a betegek egyidejűleg vazóaktív gyógyszereket, pl.: nitrátokat, kalciumcsatorna-blokkolókat vagy adrenerg-blokkoló agonistákat is kapnak.

Hematológiai hatások

A többi nikotinsavtartalmú gyógyszerhez hasonlóan, a Tredaptive-ot (2000 mg/40 mg) összefüggésbe hozták a vérlemezék számának enyhe csökkenésével (lásd 4.8 pont). A műtét előtt álló betegeket ennek megfelelően kiemelt figyelemben kell részesíteni.

A húgysavra gyakorolt hatás

A többi nikotinsavtartalmú gyógyszerhez hasonlóan, a Tredaptive-ot (2000 mg/40 mg) összefüggésbe hozták a húgysavszint enyhe megemelkedésével (lásd 4.8 pont). Köszvényben szenvedő vagy arra hajlamos betegekben tehát a Tredaptive-ot óvatosan kell alkalmazni.

Hipofoszfatémia

A többi nikotinsavtartalmú gyógyszerhez hasonlóan, a Tredaptive-ot összefüggésbe hozták a foszforszint enyhe csökkenésével. Kiemelt figyelemben kell tehát részesíteni azon betegeket, akiknél fennáll a hipofoszfatémia kockázata.

Egyéb információk

A többi nikotinsavtartalmú gyógyszerhez hasonlóan, kiemelt figyelemben kell részesíteni azon betegeket, akiknek kórtörténetében sárgaság, hepatobiliáris rendellenesség vagy peptikus fekély szerepel (lásd 4.2 és 4.3 pontok).

Segédanyag

A Tredaptive laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, Lapp-laktáz hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az alkohol vagy forró italok, illetve csipős ételek fogyasztása növelheti a kipirulás hatását, így ezeket a Tredaptive bevitelének ideje környékén nem szabad fogyasztani.

Nikotinsav

A nikotinsav egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatásai

Antihipertenzív terápia: A nikotinsav felerősítheti a ganglion-blokkoló agonisták és vazóaktív gyógyszerek (pl.: nitrátok, kalcium-csatorna blokkolók és adrenerg receptor-blokkoló agonisták) hatásait, melynek eredményeképpen poszturális hipotenzió léphet fel.

HMG-CoA reduktáz-inhibitorok: Szimvasztatin és nikotinsav kombinációjánál a szimvasztatinsav (a szimvasztatin aktív formája) AUC és C_{max} értékeinek enyhe növekedését figyelték meg, melyek klinikai jelentősége elhanyagolható lehet. A Tredaptive és a sztatinek farmakokinetikai interakcióját csak a szimvasztatin vonatkozásában vizsgálták (lásd 4.4 pont).

Egyéb gyógyszerek nikotinsavra gyakorolt hatásai

Epesavkötők: Mivel epesavkötőkkel történő együttes alkalmazáskor a savat (pl.: nikotinsavat) tartalmazó gyógyszerek biohasznosíthatósága csökkenhet, javasolt, hogy a Tredaptive bevétele az epesavkötő bevitelét megelőzően több mint 1 órával, vagy utána több mint 4 órával történjen.

Nikotinsavat tartalmazó kiegészítők: Napi 50 mg-nál több nikotinsavat (vagy nikotinamidot) tartalmazó vitaminok vagy egyéb táplálék-kiegészítők és Tredaptive együttes alkalmazását nem

vizsgálták. Tredaptive felírása esetén a felíró orvos vegye figyelembe a vitaminokból és egyéb táplálék-kiegészítőkből származó nikotinsav mennyiségét.

Gyógyszer /laboratóriumi vizsgálatok interakciói: Vizelet glükóz-teszt esetén a nikotinsav a réz-szulfát oldattal (Benedict-reagenssel) is álpozitív reakciót mutathat.

Laropirant

A laropirant egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatásai

Midazolam: A laropirant 40 mg-os többszöri adagjai nem befolyásolták az érzékeny CYP3A4 szubsztrátnak minősülő midazolam farmakokinetikáját. Ennélfogva a laropirant nem indukálja és nem gátolja a CYP3A4-et. Laropirant többszöri dózisa mellett azonban a midazolam 1'-hidroximidazolam metabolitjának plazmakoncentrációja hozzávetőleg kétszeresére nőtt. Mivel a 1'-hidroximidazolam aktív metabolit, a midazolam szedatív hatása fokozódhat, így laropirant és midazolam együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

Egyéb gyógyszerek: 40 mg laropirant és midazolam együttes alkalmazásakor a midazolam egyik metabolitja, az 1'-hidroximidazolam $AUC_{0-\infty}$ értéke 98%-kal, míg C_{max} értéke 59%-kal nőtt. Az 1'-hidroximidazolam főként a 2B4 és 2B7 uridin-difoszfát-glükuronil-transzferázok (UGT-k) által metabolizálódik. A klinikai és *in vitro* vizsgálatok alátámasztják azt a konklúziót, hogy a laropirant az UGT2B4/UGT2B7 enyhe-közepes mértékű inhibitora. Nagyon kevés gyógyszerrel ismeretes, hogy főként az UGT2B4 vagy UGT2B7 által metabolizálódik. Tredaptive és főként UGT2B4 vagy UGT2B7 által metabolizálódó gyógyszerek (pl.: zidovudin) együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

Az interakciós vizsgálatok során a laropirant nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást az alábbi gyógyszerek farmakokinetikájára: szimvasztatin, warfarin, orális fogamzásgátlók, roziglitazon és digoxin. Ezen adatok ismeretében a laropirant várhatóan nem lép kölcsönhatásba a CYP3A4, 2C9, 2C8 izoenzimek, valamint a humán P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátjaival. Az *in vitro* vizsgálatok során a laropirant nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP2E1-közvetítette reakciókat.

Klopidogréll: Egy klinikai vizsgálat során a laropirant nem gyakorolt jelentős hatást a klopidogréll által kiváltott, ADP-indukálta thrombocyta-aggregáció gátlására, de a klopidogréll által kiváltott, kollagén-indukálta thrombocyta-aggregáció gátlása terén közepes mértékű emelkedés volt megfigyelhető. Nem valószínű, hogy ez a hatás klinikailag jelentős, mivel a laropirant az adagolás időtartama alatt nem növelte meg a vérzés idejét, amikor klopidogrélllel együttesen alkalmazták.

Acetilszalicilsav: Egy klinikai vizsgálat során a laropirant és acetilszalicilsav együttes alkalmazása az acetilszalicilsav dinamikájában történő alkalmazásához képest nem volt hatással a kollagén-indukálta thrombocyta-aggregációra vagy a vérzés idejére (lásd 5.1 pont).

Acetilszalicilsav és klopidogréll: Egy dyslipidaemiában szenvedő, acetilszalicilsavat (81 mg) és klopidogréllt (75 mg) együtt kapó betegeken végzett klinikai vizsgálatban a laropirant (4 órával az adag bevitelét követően) a vérlemezke-funkció ideiglenes gátlását idézte elő *in vivo* (a vérzési idő és a vérlemezke-aggregáció vizsgálatok értékelései alapján), azonban az adagolási intervallum során kevés hatással bírt. A Tredaptive-ot acetilszalicilsavval és klopidogrélllel együttesen kapó betegeket ezen készítmények alkalmazási előírásainak ajánlásai alapján szoros megfigyelés alatt kell tartani, és fel kell hívni rá a figyelmüket, hogy a vérzés elállítása a szokásosnál több időt vehet igénybe, valamint hogy bármilyen szokatlan vérzést (szokatlan helyen fellépő vérzést vagy az átlagostól eltérő vérzési időt) jelentsenek a kezelőorvosnak.

Egyéb gyógyszerek laropiranttra gyakorolt hatása

CYP3A4-inhibitor: A klaritromicin (a CYP3A4 és P-gp potens inhibitora) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a laropirant farmakokinetikájára. A laropirant nem a humán P-gp szubsztrátja, ennélfogva várhatóan a CYP3A4 és/vagy a P-gp többi inhibitora sem gyakorol klinikailag jelentős hatást a laropirant farmakokinetikájára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Tredaptive

Nikotinsav és laropiprant terhes nőkben történő együttes alkalmazására vonatkozóan nincs adat. E kombinációt reprodukzív toxicitási vizsgálatokban nem tesztelték. A potenciális kockázat emberek esetében nem ismert. A Tredaptive-ot ezért terhesség alatt nem szabad szedni, kivéve akkor, ha alkalmazása elkerülhetetlenül szükséges.

Nikotinsav

Nikotinsav terhes nőkben történő magas dózisú alkalmazását illetően nincs elegendő adat. A nikotinsav magas dózisa az állatkísérletek során magzatfejlődési toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Laropiprant

Laropiprant terhes nőkben történő alkalmazásával kapcsolatban nincs adat. Az állatkísérletek során laropiprant magas dózisban történő alkalmazása mellett magzatfejlődési toxicitás volt megfigyelhető (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Tredaptive

Szoptató állatokban nem végeztek Tredaptive-val kísérleteket. A szoptatás folytatására/abbahagyására, illetőleg a terápia folytatására/abbahagyására vonatkozó döntést a szoptatás által a csecsemő, illetőleg a Tredaptive által az anya számára biztosított előnyök figyelembe vételével kell meghozni.

Nikotinsav

A nikotinsav kiválasztódik az emberi anyatejbe.

Laropiprant

Nem ismeretes, hogy a laropiprant kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az állatkísérletekben a laropiprant kiválasztódott a tejbe.

Termékenység

A termékenység csökkenését vizsgáló állatkísérletek nem kielégítőek (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetésnél vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy beszámoltak szédülésről (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatok során több mint 5700 beteg kapott Tredaptive-ot önmagában vagy HMG-CoA redukáz-inhibitorral együttesen alkalmazva.

A biztonságossági profil összefoglalása

A kipirulás a Tredaptive leggyakoribb mellékhatása. A kipirulás legprominensebben a fej, nyak és felsőtest környékén jelentkezik. Négy aktív- vagy placebo-kontrollos vizsgálat összesített adatai alapján (N=4747, n=2548 Tredaptive-ot szedő beteg) kipirulás a Tredaptive-ot szedő betegek 12,3%-ánál fordult elő. E vizsgálatokban a Tredaptive-ot, nikotinsavat (összesített, retard formula) vagy (összesítve) placebo/szimvasztatint szedő és bármely, kipirulással összefüggő tünet (vörösség, melegség, viszketés és bizsergés) miatt a kezelést abbahagyó betegek aránya egyenként 7,2%, 16,6% és 0,4% volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban és/vagy a forgalomba hozatal követően (sztatinnal vagy anélkül) szedett Tredaptive alkalmazása mellett jelentették.

A mellékhatások előfordulási arányainak csoportosítása a következő: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), Nagyon ritka ($< 1/10\,000$), Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Ritka: rhinitis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: túlérzékenységi reakció (lásd alább) Ritka: angio-oedema; 1-es típusú túlérzékenység Nem ismert: anaphylaxiás sokk
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori: köszvény Ritka: csökkent glükóz-tolerancia
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori: álmatlanság Ritka: szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: fejfájás; paraesthesia Nem gyakori: szédülés Ritka: migrén; ájulás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori: palpitatio Ritka: pitvarfibrilláció és egyéb szívritmuszavarok; tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: kipirulás Nem gyakori: hypotonia Ritka: orthostaticus hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori: dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: hasfájdalom; hasmenés; dyspepsia; hányinger; hányás Ritka: szájoedema; eructatio; pepticus fekély
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert: sárgaság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: erythema; viszketés; kiütés; urticaria Nem gyakori: száraz bőr; macularis kiütés Ritka: acanthosis nigricans; hyperpigmentatio; izzadás (éjszakai vagy hideg verejtékezés) Nem ismert: vesicularis vagy vesiculobullosus kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori: myalgia Ritka: izomgyengeség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori: forróságérzet Nem gyakori: hidegrázás; fájdalom; peripherias oedema Ritka: asthenia; arc-oedema; generalizált oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori: emelkedett ALAT- és/vagy ASAT-szint (egymást követő mérések során a felső határérték ≥ 3 -szoros), éhomi glükóz (lásd alább) Nem gyakori: emelkedett CK (a felső határérték ≥ 10 -szerese), LDH és húgysav (lásd alább) Ritka: emelkedett összbilirubin- és amiláz-; csökkent foszforszint és vérlemezkeszám (lásd alább)

Túlérzékenységi reakciók:

Nyilvánvaló túlérzékenységi reakcióról számoltak be ($< 1\%$). Ezt számos tünet jelezheti, közöttük: angioödéma, pruritus, erythema, paraesthesia, eszméletvesztés, hányás, urticaria, kipirulás, dyspnoe,

hányinger, vizelet- és széklet-inkontinencia, hideg verejték, borzongás, hidegrázás, emelkedett vérnyomás, ajakduzzanat, égető érzés, gyógyszer-kiütés, arthralgia, lábduzzadás és tachycardia.

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Ritkán beszámoltak nagymértékű és tartós szérumsztranszamináz-szint emelkedésekről (lásd 4.4 pont). Kontrollos klinikai vizsgálatokban a Tredaptive-val és sztatinnal vagy anélkül kezelt betegek 1,0%-ánál figyeltek meg klinikailag jelentős mértékű szérumsztranszamináz-szint (ALT és/vagy AST) emelkedést (két egymást követő mérés során az ALT és/vagy AST szintje meghaladta a normálérték felső határának háromszorosát). Ezen emelkedések általában nem jártak tünetekkel és a terápia befejeztével vagy annak előrehaladtával visszaálltak az eredeti szintre.

Tredaptive-val és sztatinnal vagy anélkül kezelt betegek 0,3%-ánál figyeltek meg klinikailag jelentős kreatin-kináz-szint emelkedést (a normálérték felső határának több mint 10-szeresét meghaladó értéket) (lásd 4.4 pont).

Az egyéb jelentett rendellenes laboratóriumi értékek az emelkedett LDH-, éhomi glükóz-, húgysav-, összbilirubin- és amiláz-szintek, illetve a csökkent foszfor- és a vérlemezkesszintek voltak (lásd 4.4 pont).

A többi nikotinsavtartalmú gyógyszerhez hasonlóan, a Tredaptive-val (2000 mg/40 mg) (lásd 4.4 pont) végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban emelkedett éhomi glükóz-szintről (hozzávetőleg 4 mg/dl mértékű középérték-emelkedés), emelkedett húgysavszintről (a vizsgálat elején mért értékhez képest átlagosan +14,7%-os változás), valamint vérlemezkesszám-csökkenésről (a vizsgálat elején mért értékhez képest átlagosan -14,0%-os változás) számoltak be. Diabéteszes betegekben a HbA1c középértékek szintjének 0,2%-os emelkedését figyelték meg olyan esetekben, ahol a hipoglikémiás terápia módosítása megengedett volt).

Egyéb nikotinsav-tartalmú gyógyszereknél jelentett további mellékhatások

Az egyéb nikotinsav-tartalmú gyógyszerekkel (sztatinnal vagy anélkül) összefüggésben, a forgalomba hozatalt követő vagy klinikai vizsgálatokban történő alkalmazás során jelentett mellékhatások közé tartoznak:

Szembetegségek és szemészeti tünetek: Cystoid macula oedema, toxicus amblyopia.

4.9 Túlادagolás

Tredaptive

Túlادagolás esetén a szupportív kezelést célszerű alkalmazni. Beszámoltak már túlادagolásról, a Tredaptive maximális bevett adagja 5000 mg/100 mg volt. Minden beteg maradéktalanul felgyógyult. E magasabb adagot beszedő betegek esetében a leggyakrabban jelentett mellékhatások meggyógyultak a magas dózisú nikotinsav szedése mellett megfigyeltekkkel és a következőket foglalták magukban: kipirulás, fejfájás, pruritus, hányinger, szédülés, hányás, hasmenés, gyomortáji és hasi fájdalom/diszkomfort valamint hátfájás. A laboratóriumi rendellenességek közé tartoznak az emelkedett amiláz- és lipáz-szintek, a csökkent hematokrit-szint, valamint a székletben megjelenő okkult vér.

Nikotinsav

Nikotinsav túlادagolása esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

Laropiprant

Egészséges önkénteseken végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban a 10 napon át szedett, legfeljebb napi 900 mg-os egyszeri laropiprant-adagok és a legfeljebb napi 450 mg-os többszöri adagok általában jól tolerálhatóak voltak. Emberek esetében 900 mg-ot meghaladó laropiprant adagokkal kapcsolatban nincs tapasztalat. 300 mg-os vagy ennél nagyobb többszöri adagokat szedők esetében a kollagén-indukálta thrombocytá-aggregáció meghosszabbodását figyelték meg (lásd 5.1 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szérum lipidszintet csökkentő szerek, nikotinsav és származékai, ATC kód: C10AD52.

A Tredaptive nikotinsavat – mely terápiás dózisban alkalmazva lipidmódosító szer - és laropiprantot – a D₂ (PGD₂) prosztaglandin receptor 1-es altípusának (DP₁) potens, szelektív antagonistája – tartalmaz. A nikotinsav csökkenti az alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C), az összkoleszterin (TC), a nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin (VLDL-C), az apolipoprotein B (apo B, a fő LDL-protein), a trigliceridek (TG) és a lipoprotein(a) (Lp(a), egy módosított LDL-részecske) szintjeit és megemeli a magas sűrűségű lipoprotein koleszterin (HDL-C) és az apolipoprotein A-I (apo A-I, a HDL fő protein-komponense) szintjeit. A laropiprant gátolja a nikotinsav alkalmazásával összefüggő, PGD₂-közvetítette kipirulást. A laropiprant nincs hatással a lipidszintekre és nem befolyásolja a nikotinsav lipidekre kifejtett hatását sem.

Nikotinsav

Hatásmechanizmus

A nikotinsav plazma-lipidprofil módosító mechanizmusai nem teljesen érthetőek. A nikotinsav gátolja a szabad zsírsavak (FFA) zsírszövetből történő felszabadulását, mely hozzájárulhat a csökkent plazma LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG és Lp(a)-szintek, valamint a megemelkedett HDL-C és apo A-I szintek kialakulásához, melyek mindegyike az alacsonyabb kardiovaszkuláris kockázattal hozható összefüggésbe. A további magyarázatok – melyek nem a plazma FFA redukciót tekintik a lipidprofil-módosítás fő útjának – közé tartozik a nikotinsav közvetítette *de novo* lipogenezis gátlása vagy a zsírsavak trigliceridekké történő átszterezése a májban.

Farmakodinámiás hatások

A nikotinsav relatív eltolódást okoz az LDL alosztályok eloszlásában a kisebb, sűrű (leginkább aterogén) LDL-részecskék felől a nagyobb LDL-részecskék irányába. A nikotinsav ezen kívül a HDL₂ szubfrakciót a HDL₃-énál nagyobb mértékben emeli meg, ezáltal növelve a HDL₂: HDL₃ arányt, mely a kardiovaszkuláris megbetegedések csökkent kockázatával hozható összefüggésbe. A HDL a feltételezések alapján a szövetek felől a májba visszafelé irányuló koleszterin-transzportban vesz részt, gátolja az ateroszklerózisra összefüggésbe hozható ér-eredetű gyulladást, valamint antioxidatív és antithrombotikus hatásokkal rendelkezik.

Az LDL-hez hasonlóan, a koleszterinben és trigliceridekben gazdag lipoproteinek – a VLDL-t is beleértve –, a közepes sűrűségű lipoproteinek (IDL) és maradványaik szintén elősegítik az ateroszklerózist. Gyakran figyelhető meg emelkedett plazma triglicerid-szint az alacsony HDL-C szint és kisebb LDL-részecskék mellett harmadikként, valamint a koronária-eredetű szívbetegség (CHD) nem-lipid eredetű metabolikus kockázati tényezői mellett.

A nikotinsavval történő kezelés csökkenti a kardiovaszkuláris eredetű események és a halálozás kockázatát, valamint lassítja az ateroszklerotikus léziók fejlődését, illetve elősegíti azok visszafejlődését. A „Coronary Drug Project” elnevezésű, 1975-ben befejezett ötéves vizsgálat azt mutatta, hogy a nikotinsav statisztikailag jelentős előnyt biztosított a nem halálos kimenetelű, visszatérő myocardialis infarctus (MI) csökkentése terén olyan 30-64 éves férfiak esetében, akiknek kórtörténetében már szerepel MI. Noha az ötéves periódus végén az össz mortalitás a két csoportban hasonló volt, a tizenöt éves, összesített utánkövető időszak során a nikotinsav-csoportban a placebo-kohorsszal összehasonlítva 11%-kal kevesebb elhalálozás történt.

Laropiprant

Hatásmechanizmus

A nikotinsav-indukálta kipirulást elsősorban a prosztaglandin D₂ (PGD₂) bőrben történő felszabadulása váltja ki. Az állatokon végzett genetikai és farmakológiai vizsgálatok bebizonyították,

hogy a PGD₂ két receptora közül az egyik – a DP₁-en – keresztül ható PGD₂ kulcsszerepet játszik a nikotinsav-indukálta kipirulásban. A laropiprant a DP₁ potens és szelektív antagonistája. A laropiprant várhatóan nem gátolja a prosztaglandinok termelődését.

Farmakodinámiai hatások

A laropiprant hatásosnak bizonyult a nikotinsav-indukálta kipirulás tüneteinek enyhítése terén. A kipirulás tüneteinek csökkenése – melyet a betegek által kitöltött kérdőíveken mértek fel – korrelációt mutatott a nikotinsav-indukálta vazodilatáció csökkenésével, melyet a bőrben történő véráramlás méréseinek alapján állapítottak meg. Tredaptive-ot szedő egészséges önkéntesekben 325 mg acetilszalicilsavval történő előzetes kezelés a Tredaptive önmagában történő alkalmazásához képest nem fejtett ki további előnyös hatást a nikotinsav-indukálta kipirulás tüneteinek csökkentése terén (lásd 4.8 pont).

A laropiprant affinitást mutat a thromboxán A₂-receptor (TP) iránt is, noha a DP₁-hez képest a TP-re jóval kisebb hatást gyakorol. A TP szerepet játszik a trombocita-funkció terén, de a laropiprant terápiás dózisai nem fejtettek ki klinikailag jelentős hatást a vérzési időre és a kollagén-indukálta trombocita-aggregációra (lásd 4.5 pont).

Klinikai vizsgálatok

A lipidekre gyakorolt hatás

A Tredaptive a rassz, nem, kiindulási LDL-C, HDL-C és triglicerid-szint, kor vagy diabéteszes státusz által előzetesen meghatározott összes felnőtt alpopulációban mindvégig hatásos volt.

Egy multicentrikus, kettős-vak, 24-hetes, placebo-kontrollos vizsgálat során a (2000 mg/40 mg) Tredaptive-ot sztatinnal vagy anélkül szedő betegek a placebo szedőkkel összehasonlítva jelentősen csökkentek LDL-C (-18,9% vs. -0,5%), TG (-21,7% vs. 3,6%), LDL-C:HDL-C (-28,9% vs. 2,3%), nem-HDL-C (-19,0% vs. 0,8%), apo B (-16,4% vs. 2,5%), TC (-9,2% vs. -0,6%), Lp(a) (-17,6% vs. 1,1%) és TC:HDL-C (-21,2% vs. 1,9%) szintekkel, valamint a kiindulási értékekhez képest jelentős, százalékbán mért növekedést mutató HDL-C (18,8% vs. -1,2%), valamint apo A-I (11,2% vs. 4,3%) szintekkel rendelkeztek. Általánosságban véve a kezelés csoportok közötti hatásai az összes lipid-paraméterre minden vizsgált beteg alcsoportban konzisztensek voltak. A Tredaptive-ot, nikotinsavat (retard formula) vagy placebo szedő betegek sztatinoikat is szedtek (29%-uk [5-80 mg] atorvasztatint, 54%-uk [10-80 mg] szimvasztatint, 17%-uk [2,5-180 mg] egyéb sztatint (pravasztatint, fluvasztatint, rozuvasztatint, lovasztatint)), valamint 9%-uk [10 mg] ezetimibet is szedett. A lipidekre gyakorolt hatás Tredaptive monoterápiában történő alkalmazásakor vagy azt már folyamatban lévő és ezetimibbel vagy anélkül folytatott sztatín terápiához adva hasonló volt.

A placebóval korrigált LDL-C, HDL-C és TG-válaszok a férfiakhoz képest a nőknél, valamint a fiatalabb betegekhez (< 65 év) képest az idősebb betegekben (≥ 65 év) tűntek jelentősebbnek.

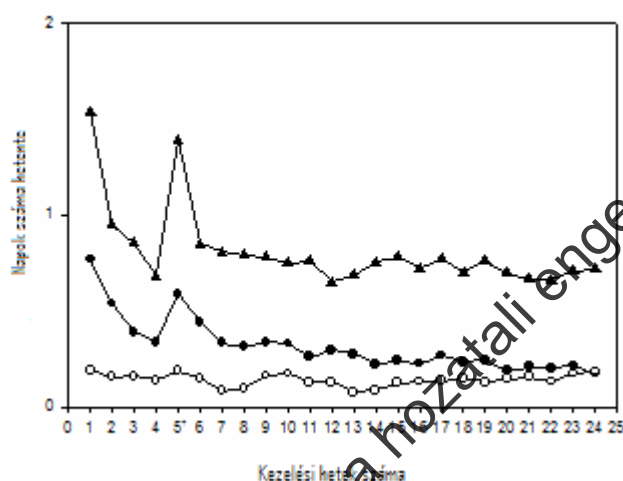
Egy multicentrikus, kettős-vak, 12 hetes faktoriális vizsgálatban a 4 héten át szimvasztatinnal együttesen alkalmazott 1000 mg/20 mg Tredaptive az önmagában alkalmazott szimvasztatinnal vagy 1000 mg/20 mg Tredaptive-val összehasonlítva jelentősen csökkentette az LDL-C (egyenként -44,2%, -37,4% és -8,2%), a TG (egyenként -25,8%, -15,7%, -18,7%) és a TC (egyenként -27,9%, -25,8%, -4,9%) szintjeit, valamint jelentősen növelte a HDL-C (egyenként 19,2%, 4,2%, 12,5%) szintjeit. A 12 héten át szimvasztatinnal együttesen alkalmazott 2000 mg/40 mg Tredaptive az önmagában alkalmazott szimvasztatinnal vagy 2000 mg/40 mg Tredaptive-val összehasonlítva jelentősen csökkentette az LDL-C (egyenként -47,9%, -37,0%, -17,0%), a TG (egyenként -33,3%, -14,7%, -21,6%), az apo B (egyenként -41,0%, -28,8%, -17,1%), a TC (egyenként -29,6%, -24,9%, -9,1%), az LDL-C:HDL-C arány (egyenként -57,1%, -39,8%, -31,2%), a nem-HDL-C (egyenként -45,8%, -33,4%, -18,1%) és a TC:HDL-C arány (egyenként -43,0%, -28,0%, -24,9%) szintjeit, valamint jelentősen növelte a HDL-C (egyenként 27,5%, 6,0%, 23,4%) szintjeit. Egy további elemzés azt mutatta, hogy 2000 mg/40 mg Tredaptive és szimvasztatin kombinációjával végzett kezelés az önmagában alkalmazott szimvasztatinhoz képest jelentősen növelte az apo A-I (egyenként 8,6% és 2,3%) és jelentősen csökkentette az Lp(a) (egyenként -19,8%, 0,0%) szintjeit. A több mint 40 mg

szimvasztatinnal kombinációban alkalmazott Tredaptive hatásosságát és biztonságosságát e vizsgálat során nem vizsgálták.

Kipirulás

A betegek által jelentett kipirulás tüneteinek mérését elvégző három nagy klinikai vizsgálatban a Tredaptive-ot szedő betegek a nikotinsavat (retard formula) szedő betegeknél kevesebbszer tapasztaltak kipirulást. Az első (24 hetes) vizsgálatot folytató és Tredaptive-ot szedő betegeknél a közepes vagy nagymértékű kipirulás gyakorisága csökkenést mutatott és megközelítette a placebót szedő betegek körében megfigyelt mértéket (lásd 1. ábra), míg a nikotinsavval (retard formula) kezelt betegeknél a kipirulás előfordulási aránya (a 6. hét után) állandó maradt.

1. ábra Heti átlagos napok száma az 1.-24. hét folyamán, melyek során közepes vagy erős* kipirulás tünetei voltak megfigyelhetők



● Tredaptive (1000 mg/20 mg - 2000 mg/40 mg az 5. héten)

▲ Nikotinsav (retard formula) 1000mg - 2000mg az 5. héten

○ Placebo

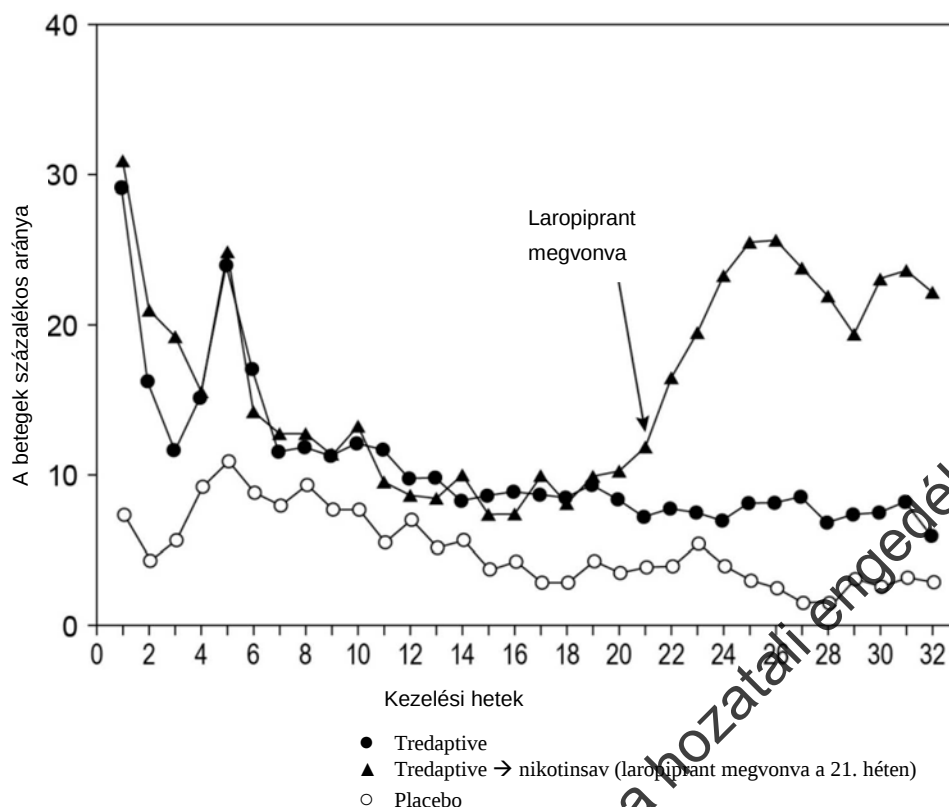
*Ide értve a közepes, súlyos vagy rendkívül súlyos kipirulással összefüggő tüneteket mutató betegeket

†Dózis-emelés az 5. héten

A második (16 hetes) vizsgálat során, ahol az acetilszalicilsav használata megengedett volt, a nikotinsavat (retard formula, melyet 12 héten át, többszöri titrálással 500 mg-ról 2000 mg-ra növeltek) (p<0,001) szedő betegekhez képest a Tredaptive-ot szedő betegek a hét jóval kevesebb napján tapasztaltak közepes vagy ennél erősebb kipirulást.

Egy, a laropirant megvonás hatását vizsgáló, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollós, 32 hetes vizsgálat azt mutatta, hogy azok a Tredaptive-val kezelt dyslipidaemiás betegek, akiknél a laropirantot megvonták a 20. hét után, szignifikánsan többször tapasztaltak kipirulást, mint azok a betegek, akik folytatták a Tredaptive szedését. Ezt az egy hét alatt közepes vagy erős kipirulást tapasztalt napok számában mérték, p< 0,001; 2. ábra. A közepes vagy erős kipirulás incidenciája és gyakorisága a vizsgálat ideje alatt Tredaptive-val kezelt betegeknél csökkent.

2. ábra
Az 1.-32. hét folyamán közepes vagy erős
kipirulás tüneteit tapasztaló betegek százalékos aránya



Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Tredaptive vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség eltekint a Tredaptive vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a 7-18 éves heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakodinamikai tulajdonságok

Felszívódás

Nikotinsav

Étellel együtt, szájon át bevett, 2000 mg nikotinsav-dózist tartalmazó két módosított hatóanyagleadású nikotinsav/laropiprant tabletták alkalmazását követően a nikotinsav felszívódása során 4 órák középidő alatt érte el a plazma csúskoncentrációt (T_{max}), a plazma-koncentrációs időgörbe alatti átlagos terület ($AUC_{0-utolsó}$) hozzávetőleg 58,0 $\mu M \cdot hr$ és a plazma csúskoncentráció (C_{max}) átlagértéke hozzávetőleg 20,2 μM volt. A vizeletből kimutatható nikotinsav-dózis alapján a biohasznosíthatóság étellel vagy anélkül legalább 72%. A nikotinsav orális biohasznosíthatósága magas zsírtartalmú étellel történő együttes bevételkor nem változik.

Laropiprant

Étellel együtt, szájon át bevett, 40 mg laropiprant-dózist tartalmazó két módosított hatóanyagleadású nikotinsav/laropiprant tabletták alkalmazását követően a laropiprant gyorsan felszívódik, a T_{max} közepes értéke 1 óra, az $AUC_{0-\infty}$ értéke átlagosan 13 $\mu M \cdot hr$, a C_{max} értéke pedig átlag 1,6 μM . A

felszívódás ütemét és mértékét a magas zsírtartalmú ételek nem befolyásolják. A laropirant farmakokinetikája lineáris, az AUC és C_{max} értékek hozzávetőleg dózisarányos növekedést mutatnak és az időfüggő clearance nem bizonyított.

Éjszakai koplalást követően bevett, 40 mg dózist tartalmazó két módosított hatóanyagleadású nikotinsav/laropirant tabletta alkalmazását követően a laropirant átlagos abszolút biohasznosíthatósága hozzávetőleg 71%.

Eloszlás

Nikotinsav

A nikotinsav kevesebb, mint 20%-ban kötődik a szérumfehérjékhez.

Laropirant

Egészséges emberekben a laropirant egyszeri 40 mg-os dózisének intravénás beadását követően az átlagos eloszlási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 70 liter. A laropirant erősen (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez, a kötődés mértéke a koncentrációtól független. A laropirant átjut a patkányok és nyulak méhlepényén.

Biotranszformáció

Nikotinsav

A nikotinsav nagymértékű first-pass metabolizmuson esik át két dózis- és dózisarány-függő útvonalon. Az első útvonal eredménye a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) és a nikotinamid kialakulása. Emberekben a nikotinamid tovább metabolizálódik, főként N-metilnikotinamiddá (MNA) és N-metil-2-piridon-5-karboxamiddá (2PY). A második útvonal során a glicin a nikotinsavval konjugálódik és nikotinurinsavat (NUA) képez. Nikotinsav alacsony dózisa és lassabb felszívódás mellett az első útvonal a domináns. Magasabb dózisok vagy gyorsabb felszívódás mellett a NAD útvonal telítődhet és az orális dózis növekvő része éri el változatlanul nikotinsav formájában a véráramot. Az 1000 mg–2000 mg NUA plazmakoncentrációinak dózisarányos emelkedése alapján a glicin-konjugációs útvonal nem telítődik a klinikailag fontos dózistartományon belül.

Az *in vitro* vizsgálatokban a nikotinsav és metabolitjai nem gátolták a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vagy CYP3A4-közvetítette reakciókat, illetve az ösztradiol UGT1A1-közvetítette 3-glükuronidációját.

Laropirant

A laropirant főként acil-glükuronidáció útján metabolizálódik, kismértékben oxidatív metabolizmussal, melyet a glükuronid székletbe (az epén keresztül) és vizeletbe történő kiválasztódása követ. A laropirant és konjugált acil-glükuronidja alkotják a humán plazmában keringő fő komponenseket. Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a laropirant konjugált acil-glükuronidja a laropiranthoz képest legalább 65%-kal kisebb affinitást mutat a DP₁ iránt, így nem várható, hogy hozzájárul a laropirant DP₁-hez kötődő összesített tevékenységéhez. A székletben található fő komponens (73%-os radioaktivitás) a laropirant (mely fel nem szívódott hatóanyagot és/vagy hidrolizált konjugált glükuronsavat tartalmaz). A vizeletben a fő komponens a konjugált acil-glükuronid (64%-os radioaktivitás), kismértékben pedig az anyavegyület maradványai (5%). A laropirant oxidatív metabolizmusa főként a CYP3A4 útján katalizálódik, míg számos UGT-izoform (1A1, 1A3, 1A9 és 2B7) katalizálja az acil-glükuronidációt.

Elimináció

Nikotinsav

A nikotinsav főként a vizelettel, metabolitok formájában választódik ki.

Laropirant

A laropirant főként acil-glükuronidáció útján választódik ki, melyet a glükuronid székletbe (az epén keresztül) és vizeletbe történő kiválasztódása követ. ¹⁴C-laropirant emberekben történő orális alkalmazását követően a dózis hozzávetőleg 68%-a volt fellelhető a székletben (főként az anyavegyület formájában, mely fel nem szívódott aktív hatóanyagot és/vagy hidrolizált konjugált

glükuronsavat tartalmazott) és 22% volt fellelhető a vizeletben (főként metabolitok formájában). A dózis számottevő része 96 órán belül kiürült. Étellel egyidejűleg bevett, 40 mg laropirant dózist tartalmazó két módosított hatóanyagleadású nikotinsav/laropirant tablettát alkalmazását követően a látszólagos terminális felezési idő ($t_{1/2}$) hozzávetőleg 17 óra volt. Napi egyszeri laropirant adag alkalmazása mellett a farmakokinetikai egyensúlyi állapot az AUC (hozzávetőleg 1,3-szeres) és C_{max} (hozzávetőleg 1,1-szeres) minimális akkumulációja mellett 2 napon belül érhető el.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Tredaptive: Alkalmazását veseelégtelenségben szenvedő betegekben nem vizsgálták.

Nikotinsav: (lásd 4.4 pont).

Laropirant: 40 mg laropirant súlyos veseelégtelenségben szenvedő, nem dializált betegekben történő alkalmazása az egészséges kontroll-alanyokkal összehasonlítva nem eredményezett klinikailag jelentős változást a laropirant AUC és C_{max} értékei terén. Mivel súlyos veseelégtelenség esetén semmilyen hatás nem volt megfigyelhető, enyhe és közepes veseelégtelenségben szenvedő betegeknél sem várható semmilyen hatás. A végstádiumú veseelégtelenség és a dialízis laropirant farmakokinetikájára gyakorolt hatásait azonban e vizsgálatból nem lehet megállapítani.

Májelégtelenség

Tredaptive: Alkalmazását májelégtelenségben szenvedő betegekben nem vizsgálták.

Nikotinsav: (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Laropirant: A főként metabolizmus útján kiürülő gyógyszerek jellemzőinek megfelelően a közepes májbetegség jelentős hatást gyakorol a laropirant farmakokinetikájára, mely az AUC hozzávetőleg 2,8-szeres, és a C_{max} hozzávetőleg 2,2-szeres emelkedésével jár együtt.

Nem

Nikotinsav: Nincs szükség a nem függvényében történő dózismódosításra. A nem a nikotinsav (retard formula) farmakokinetikájára nincs klinikailag jelentős hatással. A *Tredaptive*-ot szedő férfiak és nők között a nikotinsav orális biohasznosíthatóságát illetően nincs különbség. Nők esetében a férfiakkal összehasonlítva enyhén magasabb nikotinurin-sav és nikotinsav plazma-koncentráció figyelhető meg.

Laropirant: Nincs szükség a nem függvényében történő dózismódosításra. A nem a laropirant farmakokinetikájára nincs klinikailag jelentős hatással.

Idős kor

Nikotinsav: Idős korú betegek (≥ 65 év) esetében nincs farmakokinetikai adat. Egy 18-65 éves betegeken végzett összetett analízis alapján az életkor nem bír klinikailag jelentős hatással a nikotinsav (retard formula) farmakokinetikájára. A nikotinsav orális biohasznosíthatósága az életkor függvényében nem változik.

Laropirant: Idős korú betegekben dózismódosításra nincs szükség. Az életkor nem bír klinikailag jelentős hatással a laropirant farmakokinetikájára.

Gyermekek

Tredaptive: Alkalmazását gyermekekben nem vizsgálták.

Rassz

Nikotinsav: Nincs szükség a rassz függvényében történő dózismódosításra. A hispán, fehér, fekete és őshonos amerikai indián rassz-csoportok vizsgálatából nyert farmakokinetikai adatok alapján a rassz nem bír klinikailag jelentős hatással a nikotinsav (retard formula) farmakokinetikájára. A *Tredaptive* együttadása szimvasztatinnal vagy ezetimib/szimvasztatin kombinációval kínai betegek kezelése

esetében körültekintést igényel (különösen 40 mg vagy annál nagyobb szimvasztatin dózisok esetén). (Lásd 4.4 pont).

Laropirant: Nincs szükség a rassz függvényében történő dózismódosításra. A fehér, hispán, fekete, ázsiai és őshonos amerikai indián rassz-csoportok vizsgálatából nyert farmakokinetikai adatok összetett analízise alapján a rassz nem bír klinikailag jelentős hatással a laropirant farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Tredaptive

A nem-klinikai vizsgálatokban mutatkozó hatásokat csak a maximális humán expozíciós szintet jóval meghaladó expozíciós szintek alkalmazása mellett figyelték meg, ezen adatok tehát az emberekben történő alkalmazásra csak kevésbé vonatkoztathatóak.

A nikotinsav és laropirant együttes alkalmazásának biztonságosságát kutyákban és patkányokban vizsgálták. Az együttes alkalmazást megfigyelő vizsgálatok toxikológiai adatai azonosságot mutattak a külön-külön alkalmazott nikotinsav és laropirant mellett megfigyeltekkel.

Nikotinsav

Patkányokban a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 179-szeres dózisának megfelelő szisztémás expozíciós szint 6 havi alkalmazását követően degeneratív gyomor-elváltozás és hepatocita vakuolizáció volt megfigyelhető. Kutyákban a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 240-szeres dózisának megfelelő szisztémás expozíciós szint 6 havi alkalmazását követően retinopathia és/vagy cornealis léziók voltak megfigyelhetőek.

A nikotinsav egerekben történő, élethosszig tartó alkalmazása nem bizonyult karcinogénnek. Az egerek e vizsgálatban a mg/m^2 alapon meghatározott napi 2000 mg humán nikotinsav dózis hozzávetőleg 9-13-szorosát kapták. A nikotinsav az *in vitro* vizsgálatokban nem bizonyult mutagén hatásúnak.

A napi javasolt humán dózis AUC értéket alapul véve, a nikotinsav humán AUC szintjeinek legfeljebb körülbelül 391-szeres expozíciójáig nem figyeltek meg a nikotinsavval összefüggő, termékenységgel kapcsolatos mellékhatásokat hím és nőstény patkányokban.

A nikotinsav patkányokban és nyulakban nem volt teratogén a nikotinsav napi javasolt humán dózis értéke alapján megállapított humán expozíciós szint 253-szorosának, illetve 104-szeresének megfelelő expozíciós szintekig. Patkányokban a napi javasolt humán dózis értéke alapján megállapított humán nikotinsav AUC hozzávetőleg 959-szeresénél foetotoxikus hatásokat (a magzatok súlyának jelentős csökkenése, mely kapcsolatban áll a csontosodott sacrocaudalis csigolyák csökkent számával, és egyes területek inkomplett csontosodását mutató magzatok nagyobb előfordulási aránya) figyeltek meg az anyai toxicitás bármilyen jelének hiánya mellett. Hasonló, kezeléssel összefüggő változásokat figyeltek meg a nyúlmagzatokban is, de az anyai toxicitás előfordulása mellett a nikotinsav napi javasolt humán dózisa alapján megállapított humán AUC értéket hozzávetőleg 629-szer meghaladó expozíciós szintek esetében.

Laropirant

Patkányokban a legfeljebb 6 hónapig tartó ismételt dózis-toxicitási vizsgálatok során ketonuriát és hepatocelluláris centrilobuláris hipertrófiát figyeltek meg. A hepatocelluláris centrilobuláris hipertrófia konzisztens volt a rágcsáló-specifikus enzim-indukcióval. A nem-megfigyelhető mellékhatás-szint a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 118-szorosa volt.

Az összes, kutyákkal végzett vizsgálatban megfigyelték a szérum alanin-aminotranszferáz (ALT) szintek növekedését a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós

szint legalább 14-szeresének megfelelő szisztémás expozíciós szintek mellett. A kutyákkal végzett vizsgálatokban a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 100-szorosának megfelelő expozíciós szintek mellett egyéb hatásokat nem figyeltek meg.

Egereken és patkányokon végzett 2 éves vizsgálatok során a laropiprant legmagasabb vizsgált dózisa – mely a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 218-289-szeresét jelenti – nem bizonyultak karcinogénnek.

A laropiprant számos genetikai toxikológiai vizsgálatban nem bizonyult mutagénnek vagy klasztogénnek.

Nem figyeltek meg a fertilitással kapcsolatos mellékhatásokat, amikor hím vagy nőstény patkányoknak párzás előtt és alatt a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 289-szeresével egyenértékű szisztémás expozíciós szintnek megfelelő mennyiségű laropiprantot adtak.

Patkányoknak vagy nyulaknak a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 153- és 438-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintű laropiprantot adva a laropiprant nem volt teratogén. Reprodukciós toxicitási vizsgálatok során patkányokban a napi javasolt humán dózis AUC értéke alapján megállapított humán expozíciós szint legalább 513-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szint alkalmazása mellett a kezeléssel összefüggésben az átlagos anyai súlygyarapodás valamint a magzati súly enyhe csökkenését, az ivadékok mortalitásának enyhe növekedését, valamint magzati többlet-bordák kialakulását és a szegycsont tökéletlen összezsugorodását figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hipromellóz (E464)

Vízmentes, koloid, szilícium-dioxid (E551)

Nátrium-sztearil-fumarát

Hidroxipropilcellulóz (E463)

Mikrokristályos cellulóz (E460)

Kroszkarmellóz-nátrium

Laktóz-monohidrát

Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

PVC/Aclar buboréksomagolás: 2 év.

Alumínium/Alumínium buboréksomagolás: 18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan PVC/Aclar buboréksomagolás kinyomható alumínium zárófóliával, mely 14 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmaz. 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag, 196 (2 doboz x 98 db-os) módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó többszörös csomagolás és 49 x 1 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált buboréksomagolásban.

Alumínium/Alumínium buboréksomagolás kinyomható zárófóliával, mely 7 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmaz. 14, 28, 56, 168 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag és 32 x 1 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. július 3.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Nagy-Britannia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilanciái tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységet a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervnek, illetve annak az Emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési tervet benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilanciai tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre.
- Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek; ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
- Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYÓGYSZERDOBOZ (az Alu/Alu buboréksomagoláshoz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tredaptive 1000 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
Nikotinsav/laropirant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg nikotinsav és 20 mg laropirant módosított hatóanyagleadású tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 módosított hatóanyagleadású tabletta
28 módosított hatóanyagleadású tabletta
56 módosított hatóanyagleadású tabletta
168 módosított hatóanyagleadású tabletta
32 x 1 módosított hatóanyagleadású tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/459/009 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/010 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/011 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/013 168 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/014 32 x 1 módosított hatóanyagleadású tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Preadaptive

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYÓGYSZERDOBOZ (a PVC/Aclar buboréksomagoláshoz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tredaptive 1000 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
Nikotinsav/laropirant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg nikotinsav és 20 mg laropirant módosított hatóanyagleadású tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 módosított hatóanyagleadású tabletta
28 módosított hatóanyagleadású tabletta
56 módosított hatóanyagleadású tabletta
84 módosított hatóanyagleadású tabletta
98 módosított hatóanyagleadású tabletta
168 módosított hatóanyagleadású tabletta
196 módosított hatóanyagleadású tabletta
196 módosított hatóanyagleadású tabletta (2 csomag 98 módosított hatóanyagleadású tablettát)
tartalmazó többszörös csomagolás
49 x 1 módosított hatóanyagleadású tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/08/459/001 14 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/002 28 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/003 56 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/004 84 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/005 98 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/006 168 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/007 196 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/008 49 x1 módosított hatóanyagleadású tabletta
EU/1/08/459/012 196 (2 csomag x 98 db) módosított hatóanyagleadású tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tredaptive

A KÖZBENSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

196 módosított hatóanyagleadású tablettát (2 csomag 98 módosított hatóanyagleadású tablettát) tartalmazó többszörös csomagolás – Blue Box nélkül (a PVC/Aclar buborékcsomagoláshoz)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tredaptive 1000 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tablettá
Nikotinsav/laropirant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg nikotinsav és 20 mg laropirant módosított hatóanyagleadású tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

98 db módosított hatóanyagleadású tablettá. Többszörös csomagolás része, külön nem adható el.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/459/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tredaptive 1000 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tabletta
Nikotinsav/laropirant

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tredaptive 1000 mg/20 mg módosított hatóanyagleadású tabletta nikotinsav/laropirant

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tredaptive és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tredaptive szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tredaptive-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tredaptive-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tredaptive és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ön gyógyszerének megnevezése Tredaptive, mely két különböző hatóanyagot tartalmaz:

- nikotinsavat, mely a lipidszintet befolyásoló gyógyszer és
- laropirantot, mely csökkenti a nikotinsav egyik gyakori mellékhatása, a kipirulás tüneteit.

Hogyan hat a Tredaptive

A Tredaptive, diéta mellett alkalmazva:

- csökkenti a „rossz” koleszterin szintjét. Ezt az összkoleszterin, az LDL-koleszterin, a triglicerideknek nevezett zsírvegyületek és az apo B (az LDL egyik része) szintjeinek csökkentésével éri el a vérben.
- emeli a „jó” koleszterin (HDL koleszterin) és az apo A-I (a HDL egyik része) szintjeit.

Mit kell tudni a koleszterinről és a trigliceridekről?

A koleszterin a vérben fellelhető számos zsírvegyület egyike. Az összkoleszterin főként „rossz” (LDL) és „jó” (HDL) koleszterinből tevődik össze.

Az LDL-koleszterint gyakran „rossz” koleszterinnek hívják, mivel rátapadhat az érfalakra, és lerakódásokat képezhet rajtuk. Idővel ezek a felhalmozódott lerakódások beszűkíthetik az ereket, az érszűkület pedig lelassíthatja vagy elzárhatja az életfontosságú szerveket, például a szívet vagy az agyat tápláló vér áramlását. A véráramlás megszűnése szívinfarktust vagy szélütést (sztrók) okozhat.

A HDL-koleszterint gyakran „jó” koleszterinnek hívják, mert megakadályozza, hogy a „rossz” koleszterin felrakódjon az erek falára és megvéd a szívbetegségektől.

A trigliceridek a vérben fellelhető egyéb zsírvegyületek, melyek hatására megnőhet a szívproblémák előfordulásának kockázata.

A legtöbb ember esetében a koleszterinnel kapcsolatos problémáknak kezdetben nincsenek tünetei. Kezelőorvosa az Ön koleszterinszintjét egyszerű vérvizsgálattal állapíthatja meg. Koleszterinszintjének figyelemmel kísérése érdekében rendszeresen keresse fel kezelőorvosát és beszélje meg vele teendőit.

A Tredaptive diéta és testmozgás mellett, elsődleges hiperkoleszterinémiában illetve kevert diszlipidémiában szenvedő betegeknél alkalmazandó:

- amennyiben a koleszterinszint csak sztatín (a májban ható koleszterin-csökkentő gyógyszerek csoportja) szedése mellett nem szabályozható.
- amennyiben szervezete nem tolerálja a sztatínokat, vagy a sztatínok szedése az Ön számára nem javasolt.

Kevert diszlipidémia esetén a betegeknél magas a „rossz”, LDL koleszterinszintjük illetve a triglicerid- (a vérzsír egy típusa) szintjük, és alacsony a „jó”, HDL koleszterinszintjük. Elsődleges hiperkoleszterinémia esetén a vér koleszterinszintje magas. Az elsődleges azt jelenti, hogy a hiperkoleszterinémiának nincs beazonosítható oka.

2. Tudnivalók a Tredaptive szedése előtt

Ne szedje a Tredaptive-ot:

- ha allergiás a nikotinsavra, laropiprantra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg májbetegségben szenved.
- ha gyomorfekélye van.
- arteriális vérzése van.

Ne szedje a Tredaptive-ot, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre. Amennyiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Tredaptive szedésének megkezdése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát minden egészségügyi problémájáról. Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a gyógyszer szedése előtt és alatt, ha

- bármilyen allergiája van.
- bármikor májbetegségben, sárgaságban (a bőr és a szemfehérje besárgulását okozó májrendellenesség) vagy hepatobiliáris (máj- és epehólyag-) megbetegedésben szenved vagy szenvedett.
- veseproblémái vannak.
- pajzsmirigy-problémái vannak.
- jelentős mennyiségű alkoholt fogyaszt.
- Ön vagy közeli családtagjai örökletes izom-rendellenességben szenvednek, illetve ha Önnek a „sztatínok”-nak vagy fibrátoknak nevezett koleszterin-csökkentő gyógyszerek alkalmazása során bármikor izommal kapcsolatos problémái voltak, vagy vannak.
- megmagyarázhatatlan eredetű izomfájdalom, izom-érzékenység vagy izomgyengeség lép fel Önön. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal értesítse kezelőorvosát.
- vércukorszintje magas, vagy cukorbeteg.
- szívproblémái vannak.
- műtét előtt áll.
- köszvényben szenved.
- foszforszintje alacsony.
- Ön elmúlt 70 éves.
- szimvasztatint (a sztatínok egyik fajtája) vagy szimvasztatin-tartalmú gyógyszert szed, és Ön kínai származású.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek közül bármelyik igaz-e Önre, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Tredaptive szedésének megkezdése előtt.

Vérvizsgálatok, utánkövető vizsgálatok

- Rendszeresen ellenőriztesse kezelőorvosával LDL (rossz) és HDL (jó) koleszterinszintjét, valamint trigliceridszintjét.
- A Tredaptive szedésének megkezdése előtt kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie Önnél májműködésének ellenőrzése céljából.
- Kezelőorvosa a Tredaptive szedésének megkezdése után is időközönként vérvizsgálatot végezhet Önnél, májműködésének és a mellékhatások ellenőrzése céljából.

Gyermekek és serdülők

A Tredaptive-ot 18 év alatti gyermekekben és serdülőkben nem vizsgálták, ezért a Tredaptive gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem alkalmazható.

Egyéb gyógyszerek és a Tredaptive

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket, vitaminokat és gyógynövény készítményeket is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiak bármelyikét szedi:

- vérnyomáscsökkentő gyógyszerek.
- az „epesavkötők”-nek nevezett koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek, például a kolesztiramin.
- zidovudin, a HIV kezelésére alkalmazott gyógyszer.
- midazolam, egyes orvosi beavatkozások előtt használt, álmosság kiváltására alkalmas gyógyszer.
- nikotinsavat tartalmazó vitaminok vagy étrendkiegészítők.
- klopidogrél és acetilszalicilsav (ASA), a káros vérrögök képződésének megelőzésére alkalmazott gyógyszerek.
- a „sztatinok”-nak nevezett koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek.

Közölje azt is kezelőorvosával, ha Ön szimvasztatin (egy sztatint) vagy szimvasztatin-tartalmú készítményt szed, és kínai.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek közül bármelyik igaz-e Önre, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Tredaptive szedésének megkezdése előtt.

A Tredaptive egyidejű alkalmazása bizonyos étellel, itallal és alkohollal

- A kipirulás előfordulásának csökkentése érdekében a Tredaptive bevételi időpontjának környékén ne igyon alkoholt vagy forró italt, és ne fogyasszon csípős ételeket.
- Fontos, hogy betartsa a 3. pontban (**Hogyan kell szedni a Tredaptive-ot**) leírtakat.

Terhesség és szoptatás

A Tredaptive alkalmazása nem javallt terhesség alatt, hacsak nem egyértelműen szükséges.

A Tredaptive szedésének megkezdése előtt beszélje meg kezelőorvosával, ha

- Ön terhes vagy teherbe kíván esni. Nem ismeretes, hogy a Tredaptive károsíthatja-e magzatát.
- Ön szoptat, vagy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismeretes, hogy a Tredaptive kiválasztódik-e az anyatejbe. A Tredaptive egyik összetevője, a nikotinsav azonban kiválasztódik az anyatejbe.

Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy a Tredaptive megfelelő-e az Ön számára.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tredaptive bevitelét követően néhányan szédülést érezhetnek. Ha szédülést tapasztal, nem szabad gépjárművet vezetnie vagy gépeket kezelnie a Tredaptive bevitelét követően.

A Tredaptive laktózt tartalmaz

A Tredaptive laktózt, vagyis egy cukorfajtát tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Tredaptive-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

- A kezdő adag napi egy tablettá.
- 4 hét után kezelőorvosa felemelheti adagját napi két tablettára.
- Amennyiben Ön korábban 2000 mg vagy ennél nagyobb nikotinsav-tartalmú retard készítményt szedett, kezelőorvosa napi két Tredaptive tablettát rendelhet Önnek. Amennyiben Ön korábban kevesebb, mint 2000 mg nikotinsavat tartalmazó készítményt szedett, napi egy Tredaptive tablettá szedését kell elkezdenie. Négy hét elteltével kezelőorvosa napi két tablettára emelheti a Tredaptive adagját.

A készítmény szedésének módja

- A Tredaptive-ot naponta egyszer, este vagy lefekvéskor vegye be.
- A Tredaptive-ot étellel együtt vegye be.
- A tablettát egészben nyelje le. Annak érdekében, hogy a gyógyszer megfelelően kifejthesse hatását, a tablettát ne vágja szét, ne törje el, ne porítsa és ne rágja szét, mielőtt lenyeli.
- A Tredaptive bevételi ideje környékén kerülje az alkoholt vagy forró italok, illetve csípős ételek fogyasztását. Ez lecsökkenti a kipirulás (a bőr kipirosodása, melegség-érzet, viszketés vagy bizsergés, főként a fej, nyak, mellkas és a hát felső része területén) fellépésének kockázatát.
- A Tredaptive önmagában történő szedéséhez képest a kipirulás nem csökken nagyobb mértékben, ha a Tredaptive bevétele előtt acetilszalicilsavat vesz be. Nem szükséges tehát aszpirint szedni a kipirulás tüneteinek csökkentése érdekében. Ha Ön bármely egyéb okból aszpirint szed, a gyógyszert továbbra is a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza.

Ha az előírtnál több Tredaptive-ot vett be

- Túladagolás esetén a következő mellékhatásokat jelentették: kipirulás, fejfájás, viszketés, hányinger, szédülés, hányás, hasmenés, hasi fájdalom/ kellemetlen érzés a hasban, és hátfájás.
- Amennyiben a készítményből az előírtnál többet vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette bevenni a Tredaptive-ot

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne vegyen be pótló adagot. A következő este vagy lefekvéskor folytassa a gyógyszer szedését az esedékes adag bevitelével. Ha azonban 7 vagy ennél több egymást követő napon át nem szedi a Tredaptive-ot, beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt újra kezdi a Tredaptive szedését.

Ha idő előtt abbahagyja a Tredaptive szedését

Ne hagyja abba a Tredaptive szedését anélkül, hogy ezt kezelőorvosával megbeszélné, mert a koleszterinnel kapcsolatos problémái visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tredaptive mellékhatásai a következők:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- kipirulás (mely általában a bőr kipirosodását, melegség-érzetet, viszketést vagy bizsergést foglal magában, főként a fej, nyak, mellkas és a hát felső része területén). Ha kipirulás lép fel, a tünetek általában a kezdeti időszakban a legfeltűnőbbek és az idő előrehaladtával többnyire enyhülnek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása
- hasi fájdalom
- hasmenés
- gyomorpanaszok vagy gyomorégés
- hányinger, (émelygés)
- rosszullet, (hányás)
- viszketés
- kiütés
- csalánkiütés

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- köszvény
- álmatlanság
- szédülés
- szapora szívverés (szívdobogás-érzés)
- alacsony vérnyomás
- légszomj
- száraz bőr
- kiütés lapos, piros foltokkal
- izomfájdalom vagy gyengeség
- hidegrázás
- fájdalom
- az ujjak, lábujjak vagy bokák duzzanata

Továbbá, a Tredaptive-ra adott allergiás reakciók részeként az alábbi tünetek közül egyet vagy többet jelentettek:

- az arc, ajkak, nyelv és/vagy a torok duzzanata, mely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat (angioödéma, mely azonnali kezelést igényelhet)
- ájulás
- nehézlégzés
- a vizelet- és székletvisszatartó képesség elvesztése
- hideg verejték
- reszketés
- hidegrázás
- a vérnyomás emelkedése
- az ajkak duzzanata
- égető érzés
- a teljes testfelületre kiterjedő kiütések
- ízületi fájdalom

- a lábak duzzanata
- felgyorsult szívverés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- orrfolyás
- csökkent glükóz- (vércukor) tolerancia
- szorongás
- migrén
- ájulás
- gyors vagy szabálytalan szívverés
- felálláskor jelentkező szédülés
- bőfőgés
- gyomorfekély
- sötét, bársonyszerű lerakódással járó bőrrendellenesség, melyet akantózis nigrikánsznak hívnak
- sötétebb foltok a bőrön
- izzadás
- izomgyengeség
- gyengeség
- a szervezet egészét érintő vizenyő

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

Továbbá, az alábbiakat jelentették Tredaptive és/vagy más nikotinsav-tartalmú készítmények forgalomba hozatalát követően (önmagukban és/vagy bizonyos más koleszterinszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt történő alkalmazás során):

- váratlan, súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk). A tünetek magukban foglalták az ájulást, légszomjat, zihálást vagy nehézlégzést, az arc, az ajkak és a nyelv megdagadását, bőrvizketést vagy csalánkiütést. **Ez az állapot azonnali orvosi ellátást igényel.**
- a toxikus ambliópia és cisztoid makuláris ödéma néven ismert szemrendellenességek, melyek homályos, csökkent látáshoz vagy látásvesztéshez vezethetnek
- a bőr és/vagy a szemek besárgulása (sárgaság)
- hólyagos kiütések

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell a Tredaptive-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a gyógyszert.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tredaptive

- A készítmény hatóanyagai a nikotinsav és a laropiprant. Minden tableta 1000 mg nikotinsavat és 20 mg laropiprantot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: hipromellóz (E464); vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551); nátrium-sztearil-fumarát; hidroxipropilcellulóz (E463); mikrokristályos cellulóz (E460); kroszkarmellóz-nátrium; laktóz-monohidrát és magnézium-sztearát.

Ez a gyógyszer módosított hatóanyagleadású tableta, ami azt jelenti, hogy egy vagy több hatóanyaga csak lassan, bizonyos időtartam alatt szabadul fel.

Milyen a Tredaptive külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Minden módosított hatóanyagleadású tableta kapszula-formájú, fehér-törtfehér tableta, egyik oldalán "552" mélynyomású jelzéssel ellátva.

Átlátszatlan PVC/Aclar buborékcsomagolás kinyomható alumínium zárófoliával. 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag, 196 (2 csomag 98 db-os) módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó többszörös csomagolás és 49 x 1 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Alumínium/Alumínium buborékcsomagolás kinyomható zárófoliával. 14, 28, 56, 168 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag és 32 x 1 módosított hatóanyagleadású tablettát tartalmazó csomag adagonként perforált buborékcsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Nagy-Britannia

A gyártó:

Merck Sharp & Dohme Ltd
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +4021 520 19 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt