

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Tredaptive 1.000 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 1.000 mg af nikótínsýru og 20 mg af larópípranti.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 128,4 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla með breyttan losunarhraða.

Hylkislaga, hvít eða beinhvít tafla og er merkið „552” inngreipt öðrum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tredaptive er ætlað til meðferðar við blóðfitutruflun (dyslipidaemia), einkum hjá fullorðnum sjúklingum með blandaða blóðfitutruflun (mixed dyslipidaemia) (einkennist af hækkuðum gildum LDL-kólesteróls og þríglyseríða og lágu HDL-kólesteróli) og hjá fullorðnum sjúklingum með kólesterólhækkun af óþekktum orsökum (primary hypercholesteolaemia) (arfblandna (heterozygous) ættgenga og ekki ættgenga).

Tredaptive á að nota hjá sjúklingum ásamt HMG-CoA redúktasahemlum (statínunum), þegar kólesteróllækkandi áhrif einlyfja meðferðar með HMG-CoA redúktasahemli duga ekki til. Lyfið má einungis nota sem einlyfja meðferð hjá sjúklingum þar sem HMG-CoA redúktasahemlar eru ekki taldir eiga við eða þolast. Halda matarræði og öðrum meðferðarúræðum án lyfja (t.d. líkamsþjálfun, þyngdarlækkun) áfram meðan á meðferð með Tredaptive stendur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphafsskammtur er ein tafla með breyttan losunarhraða (1.000 mg af nikótínsýru/20 mg af larópípranti) einu sinni á dag. Að fjórum vikum liðnum er mælt með að skammtur sé aukinn í 2.000 mg/40 mg viðhaldsskammt tekinn sem tvær töflur með breyttan losunarhraða (1.000 mg/20 mg) einu sinni á dag. Dagsskammtar yfir 2.000 mg/40 mg hafa ekki verið rannsakaðir og eru því ekki ráðlagðir.

Ef töku Tredaptive er sleppt í minna en 7 daga samfleytt, geta sjúklingar hafið meðferð aftur með þeim skammti sem síðast var gefinn. Sé Tredaptive sleppt í 7 eða fleiri daga samfleytt, á að hefja meðferð aftur með 1.000 mg/20 mg skammtinum í 1 viku áður en farið er upp í 2.000 mg/40 mg viðhaldsskammtinn.

Þeir sjúklingar sem eru að skipta úr 2.000 mg eða þar yfir af nikótínsýrulyfi með forðaverkun geta hafið Tredaptive meðferð með 2.000 mg/40 mg skammti. Sjúklingar sem eru að skipta úr minna en 2.000 mg af nikótínsýrulyfi með forðaverkun eiga að hefja meðferð með 1.000 mg/20 mg upphafsskammtinum og auka í 2.000 mg/40 mg viðhaldsskammt eftir 4 vikur. Hvað varðar sjúklinga

sem eru að skipta úr nikótínsýrulyfi með tafarlausa losun í Tredaptive, á að hefja meðferð með 1.000 mg/20 mg skammtinum og auka hann í 2.000 mg/40 mg viðhaldsskammtinn eftir fjórar vikur.

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tredaptive hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi

Notkun Tredaptive hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð. Eins og við á um önnur nikótínsýrulyf á ekki að nota Tredaptive hjá sjúklingum með marktæka eða óútskýrða lifrarstarftruflun. Fara á varlega í að nota það hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem nikótínsýra og umbrotsefni hennar skiljast aðallega út um nýru (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Samhliða meðferð

Asetýlsalisýlsýra dregur ekki úr roða umfram það sem fæst með Tredaptive. Því er ekki þörf á meðferð með asetýlsalisýlsýru til að létta á einkennum roða (sjá kafla 5.1).

Þar sem samhliða gjöf gallsýrubindandi lyfja (bile acid sequestrants) getur dregið úr aðgengi sýrulyfja á borð við nikótínsýru er ráðlagt að Tredaptive sé gefið > 1 klukkustund fyrir eða > 4 klukkustundum eftir gjöf gallsýrubindandi lyfja (sjá kafla 4.5).

Lyfjagiöf

Töflurnar á að taka í heilu lagi, með mat, að kvöldi eða fyrir svefn. Til að viðhalda eiginleikum töflunnar þ.e. breyttum losunarhraða má ekki skipta henni tilvennt, brjóta hana, mylja eða tyggja áður en hún er gleypt. Til að draga úr líkum á roða á að forðast að drekka áfengi eða heita drykki eða borða kryddaðan mat á sama tíma og lyfið er tekið inn.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Marktæk eða óútskýrð lifrarstarftruflun.
- Virkur magasárssjúkdómur.
- Slagæðarblæðing.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varðandi gjöf Tredaptive samtímis statínlyfi er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SPC) fyrir það tiltekna lyf.

Áhrif á lifur

Skipti úr nikótínsýru með tafalausri losun í Tredaptive hafa ekki verið rannsökuð. Þó hafa komið fram tilvik alvarlegra eitúráhrifa á lifur, að meðtöldu svæsnu lifrardrepi, hjá sjúklingum sem hafa skipt úr nikótínsýru með tafarlausa losun í langverkandi nikótínsýrulyf í sambærilegum skömmtum. Því á að byrja að gefa sjúklingum sem eru að skipta úr nikótínsýru með tafarlausa losun í Tredaptive 1.000 mg/20 mg skammtinn.

Gæta á varúðar þegar Tredaptive er gefið sjúklingum sem neyta áfengis í umtalsverðu magni og/eða eru með sögu um lifrarsjúkdóm.

Á sama hátt og önnur meðferð til lækkunar á blóðfitu hafa nikótínsýrulyf tengst óeðlilegum lifrarprófum (sjá kafla 4.8). Hækkun á transamínösum gekk til baka þegar meðferð var stöðvuð.

Mælt er með lifrarprófum áður en meðferð hefst, á 6 til 12 vikna fresti fyrsta árið og öðru hvoru (t.d. á hálfis árs fresti) eftir það. Fylgjast á með sjúklingum sem þróa með sér hækkun transamínasagildi þar

til frávikin hafa gengið til baka. Ef alanín amínótransferasi (ALT) eða aspartat amínótransferasi (AST) halda áfram að vera $\geq$ þrisvar sinnum hærri en eðlileg efri mörk, er mælt með að skammtur sé minnkaður eða gjöf Tredaptive hætt.

Áhrif á beinagrindarvöðva

Mjög sjaldgæf tilvik af vöðvakvillum/rákvöðvalýsu (myopathy/rhabdomyolysis) hafa tengst samhliða gjöf blóðfitubreytandi skammta (≥ 1.000 mg/dag) af nikótínsýru og HMG-CoA redúktasahemla (statína) (sjá kafla 4.8).

Læknar sem hafa hug á samsettri meðferð með statínum og Tredaptive eiga að meta vandlega hugsanlegan ávinning og áhættu og fylgjast vel með öllum merkjum og einkennum hjá sjúklingum um vöðvaþrautir, eymsli eða þróttleysi, einkum á fyrstu mánuðum meðferðar og þegar skammtur annars hvors lyfs er aukinn. Íhuga á að mæla kreatín kínasa (CK) í sermi öðru hvoru við slíkar aðstæður, en engin trygging er fyrir því að slíkt eftirlit komi í veg fyrir alvarlegan vöðvakvilla.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti fyrir rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis).

Aldur >70 ár

Skert nýrnastarfssemi

Vanstarfssemi skjaldkirtils sem ekki hefur tekist að meðhöndla

Saga eða fjölskyldusaga um arfgenga vöðvaröskun

Fyrri saga um eitúraðhrif á vöðva (muscular toxicity) af völdum statín lyfja eða fíbrata

Áfengissýki

Ef vart verður við vöðvaþrautir, þróttleysi og krampa á meðan öku Tredaptive og statínlyfja stendur skal mæla kreatín kínasa (CK) í sermi. Ef gildin, mæld þegar viðkomandi stundar ekki erfiðar líkamsæfingar, reynast verulega hækkuð, (> 5 sinnum hærri en eðlileg efri mörk) skal meðferð hætt.

Kynþáttur

Í milligreiningu á yfirstandandi klínískri rannsókn greindi sjálfstæð eftirlitsnefnd með öryggi hærri tíðni á vöðvakvillum en gert var ráð fyrir hjá kúnverskum sjúklingum sem tóku Tredaptive og 40 mg af simvastatíni. Því skal gæta varúðar þegar kúnverskir sjúklingar eru meðhöndlaðir með Tredaptive gefið samhliða simvastatíni eða ezetímíbi/simvastatíni (sérstaklega 40 mg af simvastatíni eða hærri skammtar). Þar sem hættan á vöðvakvillum með statínum er skammtaháð er ekki mælt með samhliða gjöf Tredaptive og 80 mg af simvastatíni eða 10/80 mg af ezetímíbi/simvastatíni hjá kúnverskum sjúklingum. Ekki er vitað hvort það er aukin hættan á vöðvakvillum hjá sjúklingum af öðrum asískum uppruna þegar Tredaptive er gefið samhliða simvastatíni eða ezetímíbi/simvastatíni.

Starfstruflun í nýrum

Þar sem nikótínsýra og umbrotsefni hennar skiljast út um nýru á að nota Tredaptive með varúð hjá sjúklingum með starfstruflun í nýrum.

Áhrif á blóðsykur

Nikótínsýrulyf hafa tengst hækkun á fastandi blóðsykursgildum (sjá kafla 4,8). Fylgjast á grannt með sjúklingum sem eru eða gætu verið með sykursýki. Þörf getur verið á aðlögun á matarræði og/eða meðferð til blóðsykurslækkunar.

Bráðakransæðaheilkenni

Eins og við á um önnur nikótínsýrulyf á að gæta varúðar þegar Tredaptive er notað hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng eða á bráðastigi hjartadreps (MI), einkum þegar slíkir sjúklingar fá jafnframt æðavirk lyf á borð við nítröt, kalsíumgangaloka eða adrenvirkra hemla.

Blóðfræðileg áhrif

Eins og við á um önnur nikótínsýrulyf tengdist Tredaptive (2.000 mg/40 mg) lítils háttar fækkun á blóðflögum. (sjá kafla 4,8). Þess vegna þarf að fara fram vandlegt mat á sjúklingum sem fara í skurðaðgerðir.

Áhrif á þvagsýru

Eins og við á um önnur nikótínsýrulyf tengdist Tredaptive (2.000 mg/40 mg) lítills háttar hækkun á þvagsýrugildum (sjá kafla 4,8). Því á að fara varlega í að nota Tredaptive hjá sjúklingum með þvagsýrugigt eða tilhneigingu til þvagsýrugigtar.

Blóðfosfatsskortur (hypophosphatemia)

Eins og við á um önnur nikótínsýrulyf tengdist Tredaptive lítills háttar lækun á fosfatgildum. Þess vegna þarf að fylgjast vel með sjúklingum sem eiga blóðfosfatsskort á hættu.

Frekari upplýsingar

Eins og við á um önnur nikótínsýrulyf þá skal fylgjast grannt með sjúklingum sem hafa sögu um gulu, lifrar- og gallraskanir og ætisár (sjá kafla 4,2 og 4,3)

Hjálparefni

Tredaptive inniheldur laktósa. Sjúklingar með sjaldgæft, arfgengt galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa eiga ekki að taka þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Neysla áfengis og heitra drykkja eða neysla á krydduðum mat getur aukið á röð einkenni og á því forðast áfengi og heita drykki á sama tíma og Tredaptive er tekið inn.

Nikótínsýra

Áhrif nikótínsýru á önnur lyf

Meðferð við háþrýstingi: Nikótínsýra getur aukið áhrif taugahröðunahemla og æðavirkra lyfja á borð við nítröt, kalsíumgangaloka og adrenvirka viðtakahemla og valdið réttstöðuprýstingsfalli.

HMG-CoA redúktasahemlar: Þegar símvastatín var gefið með nikótínsýru varð vart við nokkra aukningu á flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC) og hámarksþéttni í plasma (C_{max}) fyrir símvastatínsýru (virkt form símastatíns) en ekki er víst að það hafi klínísku þýðingu. Lyfjahvarfamilliverkun Tredaptive við statín hefur einungis verið rannsökuð með símvastatíni (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á nikótínsýru

Gallsýrubindandi lyf: Þar sem samhlíða gjöf gallsýrubindandi lyfja (bile acid sequestrants) getur dregið úr aðgengi sýrulyfja á borð við nikótínsýru er mælt með því að Tredaptive sé gefið >1 klukkustund fyrir eða >4 klukkustundum eftir gjöf gallsýrubindandi lyfja.

Bætiefni sem innihalda nikótínsýru: Vítamín eða önnur fæðubótarefni sem innihalda nikótínsýru (eða nikótínamíð) (≥ 50 mg/dag) hafa ekki verið rannsökuð samhlíða Tredaptive. Læknar eiga að hafa í huga þá nikótínsýru sem fæst úr vítamínum og fæðubótarefnum þegar þeir ávísa Tredaptive.

Milliverkanir lyfsins við rannsóknastofupróf: Í prófum á glúkósa í þvagi getur nikótínsýra einnig valdið falskt-jákvæðri svörun við koparsúlfatlausn (Benedicts prófefni).

Larópíprant

Áhrif larópíprants á önnur lyf

Mídazólám: Endurteknir skammtar af larópípranti 40 mg höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf mídazólams sem er næmt CYP3A4 hvarfefni. Því er larópíprant hvorki hvati né hemill á CYP3A4. Þó jókst plasmaþéttni umbrotsefnis mídazólams, 1'-hýdroxýmídazólams, u.þ.b. tvöfalt eftir að gefnir höfðu verið margir skammtar af larópípranti. Þar sem 1'-hýdroxýmídazólám er virkt umbrotsefni getur verið um aukin róandi áhrif mídazólams að ræða og gæta á varúðar þegar larópíprant er gefið samtímis mídazólami.

Önnur lyf: Samhlíða gjöf 40 mg larópíprants og mídazólams jók hvora breytu um sig, $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} fyrir 1'-hýdroxýmídazólám sem er umbrotsefni mýdazólams, um 98% og 59%. 1'-hýdroxýmídazólám er umbrotið aðallega með úrídín tvífosfat-glúkúrónósýltransferösum (UGT) 2B4 og 2B7. Klínískar

rannsóknir og rannsóknir *in vitro* styðja þá niðurstöðu að larópíprant sé vægur eða miðlungi mikill hemill á UGT2B4/UGT2B7. Ekki er vitað um nema örfá lyf sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli UGT2B4 eða UGT2B7. Fara á varlega í að gefa Tredaptive samhliða lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli UGT2B4 eða UGT2B7, t.d. zídóvúdíns.

Í rannsóknum á milliverkunum hafði larópíprant ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf eftirfarandi lyfja: símvastatíns, warfaríns, getnaðarvarnartaflna, rósíglítazóns og dígoxíns. Á grundvelli þessara upplýsinga er ekki búist við að larópíprant valdi milliverkunum við hvarfefni CYP samsætuensímanna 3A4, 2C9, 2C8 og manna P-glýkópróteins (P-gp). Í *in vitro* rannsóknum hamlaði larópíprant ekki efnabreytingum fyrir tilstilli CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP2E1.

Klópídógrei: Í klínískri rannsókn komu ekki fram nein marktæk áhrif larópíprants á hömlun ADP-örvaðrar blóðflagnasamloðunar af völdum klópídógreis, en nokkuð meiri hömlun varð á kollagenörvaðri blóðflagnasamloðun af völdum klópídógreis. Þessi áhrif eru ekki talin hafa klínísk vægi þar sem larópíprant jók ekki blæðingartíma þegar það var gefið samhliða klópídógrei í gegnum allt skammtabilið.

Asetýlsalisýlsýra: Í klínískri rannsókn hafði samhliða gjöf larópíprants og asetýlsalisýlsýru ekki áhrif á kollagenörvaða blóðflagnapýrpingu eða blæðingartíma borið saman við meðferð með asetýlsalisýlsýru einni sér (sjá kafla 5.1).

Asetýlsalisýlsýra og klópídógrei: Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með blóðfituröskun, sem fengu bæði asetýlsalisýlsýru (81 mg) og klópídógrei (75 mg), olli larópíprant skammvinnri (4 klst. eftir skammtagjöf) hömlun á starfshæfni blóðflagna *in vivo* (sem metið var með rannsóknum á blæðingartíma og samloðun blóðflagna), en hafði lítil áhrif yfir umabilið á milli skammta. Fylgjast skal gaumgæfilega með sjúklingum sem fá Tredaptive samhliða asetýlsalisýlsýru og klópídógrei, eins og ráðlagt er í samantekt á eiginleikum þessara lyfja (SPC), og upplýsa þá um að það gæti tekið lengri tíma en venjulega að stöðva blæðingu og að greina ætíð frá öllum óeðlilegum blæðingum (staðsetningu eða tímalengd) til læknisins.

Áhrif annarra lyfja á larópíprant

CYP3A4 hemill: Klaritrómýcín (öflugur hemill á CYP3A4 og P-gp) hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf larópíprants. Larópíprant er ekki hvarfefni manna P-gp og því er ekki gert ráð fyrir að aðrir hemlar á CYP3A4 og/eða P-gp hafi klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf larópíprants.

4.6 Frjósemi, meðganga og fóstargjöf

Meðganga

Tredaptive

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknarniðurstöður um samsetta notkun nikótínsýru og larópíprants á meðgöngu. Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á samsetningunni til að kanna skaðleg áhrif á frjósemi. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Tredaptive á því ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Nikótínsýra

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknarniðurstöður um notkun háskammta nikótínsýru á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á fósturþroska við stóra skammta af nikótínsýru (sjá kafla 5.3).

Larópíprant

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknarniðurstöður um notkun Larópíprant á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á fósturþroska við stóra skammta af Larópípranti (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Tredaptive

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á Tredaptive hjá mjólkandi dýrum. Ákvörðun um hvort eigi að halda áfram/stöðva brjóstagjöf eða halda áfram/stöðva meðferð á að taka að teknu tilliti til ávinnings barnsins af brjóstagjöf og ávinnings konunnar af Tredaptive.

Nikótínsýra

Nikótínsýra skilst út í brjóstamjólk

Larópíprant

Ekki er vitað hvort larópíprant skilst út í brjóstamjólk. Í dýrarannsóknnum hefur verið sýnt fram á að larópíprant skilst út í mjólk.

Frjósemi

Rannsóknir á dýrum eru ófullnægjandi með tilliti til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur eða stjórnun véla á að taka tillit til þess að tilkynnt hefur verið um sundl (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum fengu yfir 5.700 sjúklingar Tredaptive eitt sér eða með HMG-CoA redúktasahemli.

Samantekt um öryggi

Roði er algengasta aukaverkun Tredaptive. Roði er algengastur á höfði, hálsi og efri hluta líkamans. Í sameinuðum niðurstöðum úr fjórum klínískum rannsóknum með samanburði við virkt efni eða lyfleysu (N=4.747, n=2.548 sem tóku Tredaptive) var greint frá roða hjá 12,3% sjúklinga sem tóku Tredaptive. Í þessum rannsóknum var hundraðshluti sjúklinga sem tóku Tredaptive, nikótínsýru (úrtak lyfjaforma með forðaverkun) eða úrtak lyfleysu/simvastatíns sem hætti vegna einhvers roðatengds einkennis (roða, hita, kláða og dofa) 7,2%, 16,6% og 0,4% fyrir hverja samsetningu um sig.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu með Tredaptive (með eða án statína).

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), örsjaldan koma fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög sjaldgæfar: nefslímubólga
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: ofnæmisviðbrögð (sjá hér að neðan) Mjög sjaldgæfar: ofsabjúgur, ofnæmi af gerð I (type I hypersensitivity) Tíðni ekki þekkt: ofnæmislost
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar: þvagsýrugigt Mjög sjaldgæfar: skert glúkósaþol
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: svefnleysi Mjög sjaldgæfar: kvíði
Taugakerfi	Algengar: höfuðverkur, náladofi Sjaldgæfar: sundl Mjög sjaldgæfar: mígreni, yfirlið

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun
Hjarta	<i>Sjaldgæfar:</i> hjartsláttarónot <i>Mjög sjaldgæfar:</i> gáttatif og aðrar hjartsláttartruflanir, hraðtaktur
Æðar	<i>Mjög algengar:</i> roði <i>Sjaldgæfar:</i> lágþrýstingur <i>Mjög sjaldgæfar:</i> réttstöðuþrýstingsfall
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Sjaldgæfar:</i> mæði
Meltingarfæri	<i>Algengar:</i> kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflun, ógleði, uppköst <i>Mjög sjaldgæfar:</i> munnbjúgur, ropi, magasár.
Lifur og gall	<i>Tíðni ekki þekkt:</i> gula
Húð og undirhúð	<i>Algengar:</i> roðapöt, kláði, útbrot, ofsakláði <i>Sjaldgæfar:</i> þurr húð, dröfnuútbrot (macular rash) <i>Mjög sjaldgæfar:</i> sortusiggmein (acanthosis nigricans), oflitun húðar, svitamyndun (hætursviti eða kaldur sviti) <i>Tíðni ekki þekkt:</i> útbrot með blöðrum eða vessablöðrum.
Stoðkerfi og stoðvefur	<i>Sjaldgæfar:</i> vöðvaþrautir <i>Mjög sjaldgæfar:</i> vöðvaslappleiki
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Algengar:</i> hitatilfinning <i>Sjaldgæfar:</i> hrollur, verkir, útlímabjúgur <i>Mjög sjaldgæfar:</i> matleysi, andlitsbjúgur, almennur bjúgur
Rannsóknaniðurstöður	<i>Algengar:</i> hækkun á ALT og/eða AST (samfellt, ≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk), fastandi glúkósi (sjá hér að neðan) <i>Sjaldgæfar:</i> hækkun á CK (≥ 10 sinnum eðlileg efri mörk), LDH og þvagsýru (sjá hér að neðan) <i>Mjög sjaldgæfar:</i> hækkun á heildar gallrauða, og amýlasa, lækkanir á fosfór og blóðflagnafjölda (sjá hér að neðan)

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um gríðarleg ofnæmisviðbrögð (<1 %). Þeim er lýst með ýmsum einkennum svo sem: ofsabjúg, kláða, roðapötum, náladofa, meðvitundarleysi, uppköstum, ofsakláða, roða, mæði, ógleði, þvag- og saunleysi, köldum svita, skjálfta, hrolli, hækkuðum blóðþrýstingi, varapöta, sviðatilfinningu, lyfjapöti, liðverkjum, bólgu í fótleggjum og hraðtakti.

Rannsóknaniðurstöður

Tilkynnt hefur verið um áberandi og viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi í sjaldgæfum tilvikum (sjá kafla 4.4). Í klínískum samanburðarrannsóknum var tíðni klínískt mikilvægra hækkana á transamínösum í sermi (ALT og/eða AST ≥ 3 sinnum eðlileg efri mörk, samfellt) 1,0% hjá sjúklingum sem fengu Tredaptive með eða án statíns. Þessar hækkanir voru yfirleitt einkennalausar og fóru aftur að grunnlínu eftir að meðferð var stöðvuð eða með áframhaldandi meðferð.

Klínískt mikilvægar hækkanir á kreatín kínasa (CK) (≥ 10 sinnum eðlileg efri mörk) sáust hjá 0,3% sjúklinga sem fengu Tredaptive með eða án statíns (sjá kafla 4.4).

Önnur frávik frá rannsóknastofugildum sem tilkynnt var um voru hækkanir á LDH, fastandi glúkósa, þvagsýru, heildar gallrauða og amýlasa og lækkanir á fosfór og blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.4).

Eins og með önnur nikótínsýrulyf kom fram hækkun á fastandi glúkósagildum (miðgildishækkun um það bil 4 mg/dL), þvagsýru (+14,7% meðalbreyting frá grunnlínu) og lækkun í blóðflagnafjölda

(-14,0 % meðalbreyting frá grunnlínu) í klínískum samanburðarrannsóknum á Tredaptive (2.000 mg/40 mg) (sjá kafla 4.4). Hjá sykursýkis sjúklingum sást 0,2% miðgildishækkun á HBA1c (þar sem hliðrun á blóðsykurslækkun var leyfð)

Viðbótar aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun annarra nikótínsýrulyfja

Viðbótar aukaverkanir sem greint hefur verið frá við notkun annarra nikótínsýrulyfja (með eða án statína) eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum eru eftirfarandi:

Augu: Blöðrusjóndepilsbjúgur (cystoid macular oedema), eitrunar sjóndepra (toxic amblyopia).

4.9 Ofskömmtnun

Tredaptive

Komi til ofskömmtnunar er skynsamlegt að beita venjulegum einkennabundnum stuðningsaðferðum. Tilkynt hefur verið um tilvik ofskömmtnunar; hámarksskammtur sem tekinn var af Tredaptive var 5.000 mg/100 mg. Allir sjúklingar náðu bata án eftirmála. Aukaverkanirnar sem þeir einstaklingar sem fengu þennan stærri skammt tilkyntu oftast um voru í samræmi við stóran skammt af nikótínsýru og voru meðal annars: roði, höfuðverkur, kláði, ógleði, sundl, uppköst, niðurgangur, verkur/ópægindi í uppmagál og kvið og bakverkur. Meðal rannsóknastofufrávika voru hækkaður annylasi og lípasi, lækkuð blóðkornaskil og falið blóð í hægðum.

Nikótínsýra

Komi til ofskömmtnunar nikótínsýru á að beita stuðningsaðgerðum.

Larópíprant

Meðan á klínískum samanburðarrannsóknum stóð hjá heilbrigðum einstaklingum þoldust yfirleitt vel allt að 900 mg stakir skammtar af larópípranti og allt að 450 mg endurteknir skammtar einu sinni á dag í 10 daga. Engin reynsla er af larópíprantskömmtnum yfir 900 mg hjá mönnum. Vart varð við framlengingu á kollagenörvaðri blóðflagnasamloðum hjá einstaklingum sem tóku marga skammta sem voru 300 mg eða stærri (sjá kafla 5.1).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til samprunar á blóðfitu, nikótínsýra og afleiður, ATC-flokkur: C10AD52.

Tredaptive inniheldur nikótínsýru sem er blóðfitubreytandi lyf í lækningarlegum skömmtnum og larópíprant, en það er öflugur, sérhæfður blokki á viðtakaundirgerð 1 (DP₁) fyrir prostaglandín D₂ (PGD₂). Nikótínsýra hækkar gildi lágbéttni lípóprótein kólesteróls (LDL-C), heildarkólesteróls (TC), ofurlágbéttni lípóprótein kólesteróls (VLDL-C), apólípópróteins B (apó B, en það er aðal LDL próteinið), þriglýseríða (TG) og lípópróteins(a) (Lp(a) sem er breytt LDL ögn) og hækkar gildi háþéttni lípóprótein kólesteróls (HDL-C) og apólípópróteins A-I (apó A-I sem er aðalpróteinhluti HDL). Larópíprant bælir roða af völdum PGD₂ í tengslum við gjöf nikótínsýru. Larópíprant hefur hvorki áhrif á blóðfitugildi né truflar það áhrif nikótínsýru á blóðfitu.

Nikótínsýra

Verkunarháttur

Verkunarmáti nikótínsýru við umbreytingu blóðfitu í plasma er ekki að fullu ljós. Nikótínsýra hamlar losun óbundinna fitusýra (FFA) úr fituvef, en það getur stuðlað að lækkuðu LDL-C, TC, VLDL-C, apó B, TG og Lp(a) í plasma, jafnt sem hækkuðu HDL-C og apó A-I, en allt tengist þetta minni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Frekari útskýringar á blóðfitubreytingum aðrar en lækun á FFA í plasma eru hömlun á blóðfitumyndun að nýju fyrir tilstuðlan nikótínsýru eða estramyndun fitusýra í þriglýseríða í lifur.

Lyfhrif

Nikótínsýra veldur hlutfallslegri tilfærslu á dreifingu undirflokka LDL úr litlum, þéttum (aðallega fitumyndandi) LDL ögnum í stærri LDL agnir. Nikótínsýra hækkar að auki HDL₂ undireininguna (subfraction) meira en HDL₃ undireininguna og hækkar þannig HDL₂: HDL₃ hlutfallið sem tengist minni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Tilgáta er um að HDL taki þátt í flutningi kólesteróls úr vefjum aftur til lifrar, bæli æðabólgu í tengslum við æðakölkun og vinni gegn oxun og segamyndun.

Á sama hátt og lágbéttni lípóprótein (LDL) geta kólesterólstyrkt lípóprótein sem eru auðug af þríglyseríðum, þar með talin ofurlágbéttni lípóprótein, (VLDL) milliþéttni lípóprótein (IDL, intermediate-density lipoproteins) og leifar af þeim einnig flýtt fyrir fituhrönnun. Hækkun gildi þríglyseríða í plasma er oft að finna í þrenningu ásamt lágun gildum háþéttni lípóprótein kólesteróls (HDL-C) og litlum ögnum lágbéttni lípópróteina, (LDL) sem og aðra efnafræðilega áhættu þætti kransæðasjúkdóma.

Meðferð með nikótínsýru dregur úr hættu á dauðsföllum og hjarta- og æðaáfallum og hægir á framrás æðakölkunar eða flýtir fyrir afturbata hennar. Í fimm ára rannsókn, The Coronary Drug Project, sem lauk árið 1975, var sýnt fram á að með nikótínsýru náðist tölfræðilega marktækur ávinningur í að draga úr endurteknu hjartadrepum sem var ekki banvænt hjá körlum á aldrinum 30 til 64 ára með sögu um hjartadrep. Þótt heildardánartíðni væri svipuð hjá rannsóknarhópnum tveimur árum eftir fimm ár, voru 11% færri dauðsföll í hópnum sem fékk nikótínsýru en hjá hópnum á lyfleysu í fimmtán ára uppsafnaðri eftirfylgni.

Larópíprant

Verkunarháttur

Roði af völdum nikótínsýru verður aðallega við losun prostaglandín DP₂ (PGD₂) í húð. Erfða- og lyfjafræðilegar rannsóknir á dýralíkönum sýna fram á sönnun þess að PGD₂ sem verkar um DP₁, öðrum tveggja viðtaka PGD₂, gegnir lykilhlutverki þegar roði kemur fram af völdum nikótínsýru. Larópíprant er öflugur og sérhæfður blokki á DP₁. Ekki er þúst við að larópíprant hamli myndun prostaglandína.

Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á að larópíprant er áhrifaríkt við að draga úr einkennum roða af völdum nikótínsýru. Minnkandi einkenni roða (samkvæmt spurningalistum fyrir sjúklinga) hélst í hendur við minnkandi æðavíkkun af völdum nikótínsýru (samkvæmt mælingum á blóðflæði til húðar). Hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu Tredaptive hafði formeðferð með 325 mg af asetýlsaisýlsýru engan frekari ávinning í för með sér við að draga úr roðaeinkennum af völdum nikótínsýru samanborið við Tredaptive eitt sér (sjá kafla 4.8).

Larópíprant hefur einnig sækni í tromboxan A₂ viðtakann (TP) (þó það sé verulega minna öflugt við TP miðað við DP₁). TP hefur hlutverki að gegna við starfsemi blóðflagna; þó höfðu lækningarlegir skammtar larópíprants engin klínísk áhrif sem máli skiptu á blæðingartíma og samloðun blóðflagna af völdum kollagenis (sjá kafla 4.5).

Klínískar rannsóknir

Áhrif á blóðfitu

Tredaptive var allajafna áhrifaríkt hjá fyrirfram tilteknum sjúklingum í þýði skilgreindu eftir kynþætti, kyni, grunnlínugildum LDL-C, HDL-C og TG, aldri og sykursýkis ástandi.

Í fjölsetra, tvíblindri, 24 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu, þar sem sjúklingar sem tóku Tredaptive (2.000 mg/40 mg) með eða án statína, samanborið við lyfleysu voru með marktæka lækkun á LDL-C (-18,9% á móti -0,5%), TG (-21,7% á móti 3,6%), LDL-C:HDL-C (-28,9% á móti 2,3%), ekki-HDL-C (-19,0% á móti 0,8%), apó B (-16,4% á móti 2,5%), TC (-9,2% á móti -0,6%), Lp(a) (-17,6% á móti 1,1%) og TC:HDL-C (-21,2% á móti 1,9%) og voru einnig með marktæka hækkun á HDL-C (18,8% á móti -1,2%), og apó A-I (11,2% á móti 4,3%), mælt sem breyting á hundradshluta frá grunnlínu. Almenn var samræmi á milli meðferðaráhrifa á einstaka hópa hvað varðar öll blóðfitugildi hjá öllum undirhópum sjúklinga sem rannsakaðir voru. Sjúklingar sem fengu Tredaptive, nikótínsýru (lyfjaform með forðaverkun) eða lyfleysu tóku einnig statín (29% tóku atorvastatín [5-80 mg], 54% símvastatín [10-80 mg], 17% önnur statín [2,5-180 mg] (pravastatín, flúvastatín,

rósúvastatín, lovastatín)) og tóku 9% þeirra einnig ezetimíb [10 mg]. Áhrif á blóðfitu var svipað, hvort sem Tredaptive var gefið sem einlyfja meðferð eða því bætt við statínmeðferð sem var í gangi með eða án ezetimíbi.

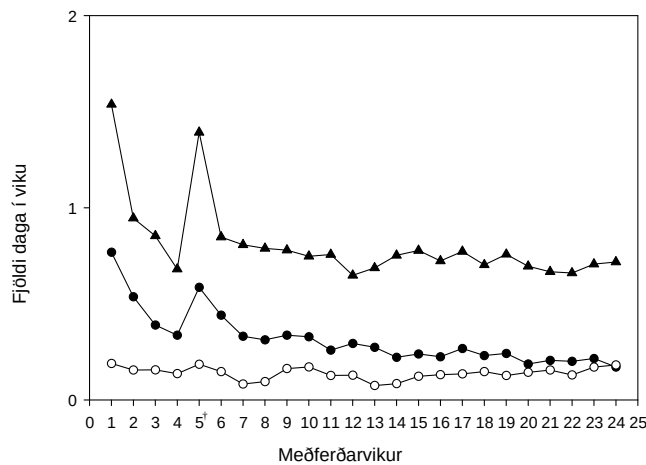
Lyfleysuaðlagðar LDL-C, HDL-C og TG svaranir virtust vera meiri hjá konum en hjá körlum og virtust vera meiri hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) samanborið við yngri sjúklinga (< 65 ára).

Í fjölsetra, tvíblindri, 12 vikna þáttarannsókn (factorial) lækkaði Tredaptive 1.000 mg/20 mg gefið samhliða símvastatíni, samanborið við símvastatín eitt sér eða Tredaptive 1.000 mg/20 mg eitt sér í 4 vikur, marktækt LDL-C (-44,2%, -37,4% eða -8,2% hvert um sig), TG (-25,8%, -15,7% eða -18,7% hvert um sig), TC (-27,9%, -25,8% eða -4,9% hvert um sig) og hækkaði marktækt HDL-C (um 19,2%, 4,2% eða 12,5% hvert um sig). Þegar Tredaptive (2.000 mg/40 mg) var gefið samhliða símvastatíni, samanborið við símvastatín eitt sér eða Tredaptive (2.000 mg/40 mg) eitt sér, í 12 vikur, lækkaði LDL-C (-47,9%, -37,0% -17,0% hver um sig), TG (-33,3%, -14,7%, -21,6% hver um sig), apó B (-41,0%, -28,8%, -17,1% hver um sig) og TC (-29,6%, -24,9%, -9,1% hvert um sig) svo og LDL-C:HDL-C (-57,1%, -39,8%, -31,2%, hvert um sig), ekki-HDL-C (-45,8%, -33,4%, -18,1%, hvert um sig) og TC:HDL-C, (-43,0%, -28,0%, -24,9%, hvert um sig) marktækt og HDL-C hækkaði marktækt (27,5%, 6,0%, 23,4% hvert um sig). Í frekari greiningu var sýnt fram á að Tredaptive (2.000 mg/40 mg) gefið samhliða símvastatíni hækkaði, samanborið við símvastatín eitt sér, marktækt apó A-I (8,6%, 2,3% hvort um sig) og lækkaði marktækt Lp(a) (-19,8%, 0,0% hvort um sig). Öryggi og virkni Tredaptive samhliða símvastatíni > 40 mg eru ekki meðtalin í þessari rannsókn.

Roði

Í þremur stórum klínískum rannsóknum sem mældu roðaeinkenni, tilkynnt af sjúklingum, upplifðu sjúklingar sem tóku Tredaptive síður roða en þeir sem tóku níkótínsýru (lyfjaform með forðaverkun). Hjá sjúklingum sem héldu áfram í fyrri rannsókninni (24 vikur) dró úr tíðni frekar mikils eða mikils roða hjá sjúklingum sem fengu Tredaptive og nálgadist hún tíðnina hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá mynd 1), þar sem aftur á móti sjúklingar sem fengu níkótínsýru (lyfjaform með forðaverkun) hélt tíðni roða stöðug (eftir 6. viku).

Mynd 1. Meðalfjöldi daga í viku með frekar mikil eða mikil* einkennum roða í 1.-24. viku



- Tredaptive (1.000 mg/20 mg til 2.000 mg/40 mg í 5.viku)
- ▲ Nikótínsýra (forðaverkun 1.000 mg til 2.000 mg í 5. viku)

○ Lyfleysa

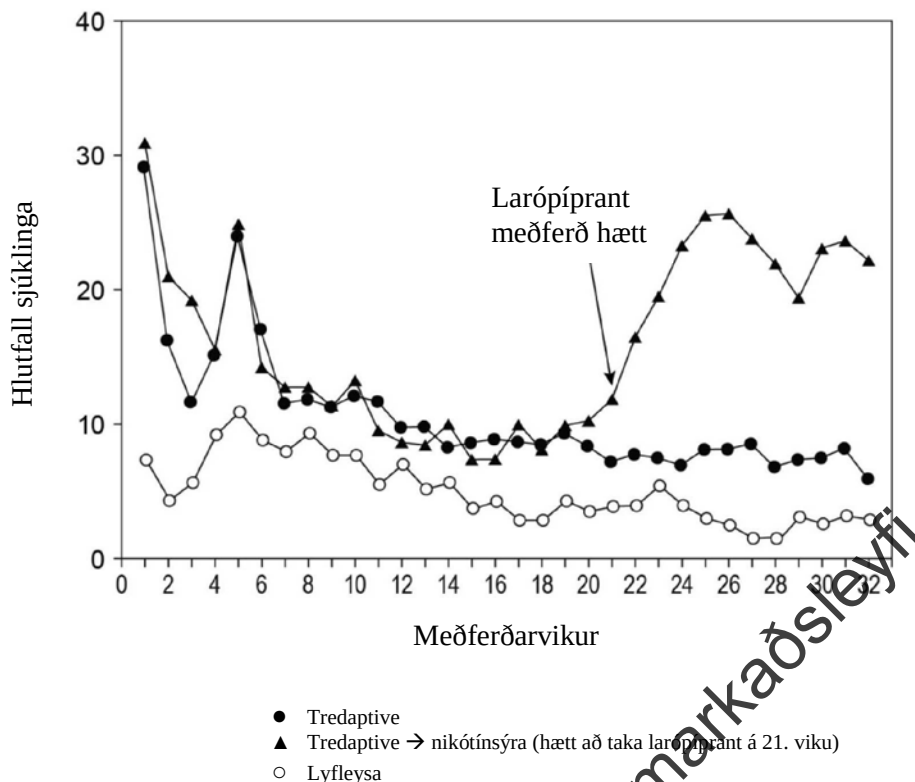
*Tekur til sjúklinga með frekar svæsin, svæsin eða mjög svæsin einkennum roða.

†Skammtaaukning í 5. viku

Í seinni rannsókninni (16 vikur) þar sem asetýlsalísýsýra var leyfileg upplifðu sjúklingar sem tóku Tredaptive marktækt færri daga í viku með frekar miklum eða miklum roða samanborið við þá sem fengu nikótínsýru (lyfjaform með forðaverkun sem 12 vikna meðferð með títrun úr 500 mg í 2.000 mg í mörgun áföngum) ($p < 0,001$).

Fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, 32 vikna samanburðarrannsókn við lyfleysu sem lagði mat á áhrif þess þegar gjöf larópíprants er hætt, sýndi að sjúklingar með blóðfituröskun sem hættu að nota larópíprant eftir 20 vikur á Tredaptive fengu marktækt meiri roða en sjúklingar sem héldu áfram að taka Tredaptive, hvað varðar fjölda daga í hverri viku með frekar mikinn eða mikinn roða, $p < 0,001$, mynd 2. Tilvik og tíðni frekar mikils eða mikils roða minnkaði hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Tredaptive meðan á rannsókninni stóð.

**Mynd 2
Hlutfall sjúklinga með frekar mikil
eða mikil einkennum roða í viku 1-32**



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tredaptive hjá öllum undirhópum barna með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tredaptive hjá 7-18 ára gömlum börnum með arfblanda ættgenga kólesterólhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásoq

Nikótínsýra

Eftir að 2.000 mg skammtur af nikótínsýru var gefinn til inntöku sem tvær töflur með breytan losunarhraða af nikótínsýru/larópípranti með mat, frásogaðist nikótínsýra með 4 klst. miðgildistíma að hámarksþéttni í plásma (T_{max}), um 58,0 $\mu\text{M} \cdot \text{klst.}$ meðalflatarmáli undir blóðþéttnerli ($AUC_{0-\text{last}}$) og um 20,2 μM meðal hámarksþéttni í plásma (C_{max}). Aðgengi með eða án matar er a.m.k. 72% á grundvelli þess skammts af nikótínsýru sem finnst í þvagi. Aðgengi nikótínsýru til inntöku breytist ekki þegar hún er tekin með fituríkri máltíð.

Larópíprant

Eftir að 40 mg skammtur af larópípranti var gefinn til inntöku sem tvær töflur með breytan losunarhraða af nikótínsýru/larópípranti með mat, frásogaðist larópíprant hratt með 1 klst. miðgildis T_{max} , um 13 $\mu\text{M} \cdot \text{klst.}$ meðal $AUC_{0-\infty}$ og um 1,6 μM meðal C_{max} . Hraði og umfang frásogs breytast ekki við fituríka máltíð. Lyfjahvörf larópíprants eru línuleg og sýna u.þ.b. skammtaháða aukningu á AUC og C_{max} og engar vísbendingar um tímaháða úthreinsun.

Meðal heildaraðgengi larópíprants er um 71% eftir 40 mg skammt þegar hann er gefinn sem tvær töflur með breytan losunarhraða af nikótínsýru/larópípranti eftir næturföstu.

Dreifing

Nikótínsýra

Próteinbinding nikótínsýru í sermi er undir 20%.

Larópíprant

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir einn 40 mg skammt í bláæð af larópípranti handa heilbrigðum einstaklingum er um 70 lítrar. Larópíprant er mjög bundið (>99%) plasmapróteinum og bindingin er óháð þéttni. Larópíprant fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum.

Líffræðileg ummyndun

Nikótínsýra

Nikótínsýra verður fyrir umfangsmiklu umbroti við fyrstu umferð í lifur eftir tveimur umbrotsleiðum sem eru háðar skömmtum og skammtatíðni. Fyrri umbrotsleiðin leiðir til myndunar nikótínamíð adenín tvínúkleótíðs (NAD) og nikótínamíðs. Hjá mönnum umbrotnar nikótínamíð enn frekar, aðallega í N-metýlnikótínamíð (MNA) og N-metýl-2-pýrídón-5-karboxamíð (2PY). Með hinni umbrotsleiðinni tengist glýcín nikótínsýru og myndar nikótínþvagsýru (NUA). Þegar skammtar af nikótínsýru eru litlir eða frásogshraði er minni er fyrri umbrotsleiðin ráðandi. Við stærri skammt eða meiri frásogshraða er NAD umbrotsleiðin mettanleg og aukning verður á þeim hluta skammts til inntöku sem kemst út í blóðrásina óbreyttur sem nikótínsýra. Umbrotsleiðin með glýcín tengingunni er ekki settuð á því skammtabili sem hefur klíniska þýðingu, á grundvelli skammtaháðrar aukningar á plasmabéttni NUA úr 1.000 mg í 2.000 mg.

In vitro rannsóknir á nikótínsýru og umbrotsefnum sýna að efnin hanna ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, eða CYP3A4 lyfja efnahörfum eða UGT1A1 3-glúkúroneringu á estradiol

Larópíprant

Larópíprant umbrotnar aðallega með acýl glúkúroneringu, en í minna mæli með oxunarumbroti og síðan útskilnaði glúkúroníðs í saur (með galli) og þvagi. Larópíprant og acýl glúkúroníðafleiða þess eru helstu efnishlutarnir í plasma manna. *In vitro* rannsóknir hafa leitt í ljós að acýl glúkúroníðafleiða larópíprants hafði a.m.k. 65-falt minni sækni í DP₁ samanborið við larópíprant; það er því ekki búist við að niðurbrotsefnið hafi áhrif á heildarviðkomi DP₁ larópíprants. Aðal efnishlutinn (73% af geislavirkni) í saur er larópíprant (samanstandur af ófrásoguðu virku efni og/eða vatnsrofinni glúkúronsýruafleiðu). Í þvagi er helsti efnispátturinn acýl glúkúroníðafleiðan (64% af geislavirkni), en einnig móðurefnið í minna mæli (15%). Aðalhvatin á oxunarumbrot larópíprants er CYP3A4, en nokkur samsætuform úrídín tvífasat-glúkúronósýltransferasa (UGT) (1A1, 1A3, 1A9 og 2B7) eru hvatar á acýl glúkúroneringuna.

Brotthvarf

Nikótínsýra

Nikótínsýra skilst aðallega út í þvagi sem umbrotsefni.

Larópíprant

Larópíprant skilst aðallega út með acýl glúkúroneringu, en síðan verður útskilnaður á glúkúroníðinu í saur (með galli) og þvagi. Eftir að ¹⁴C-larópíprant hafði verið gefið mönnum fundust um 68% af skammtinum aftur í saur (einkum sem móðurefni sem samanstóð af ófrásoguðu virku efni og/eða vatnsrofinni glúkúronsýruafleiðu) og 22% fundust aftur á þvagi (aðallega sem umbrotsefni). Megnið af skammtinum var útskilinn á 96 klukkustundum. Sýnilegur lokahelmingunartími (t_{1/2}) eftir 40 mg skammt af larópípranti sem gefinn var sem tvær töflur með breyttum losunarhraða af nikótínsýru/larópípranti með mat var um 17 klukkustundir. Jafnvægi lyfjahvarfa næst innan tveggja daga við skömmtun larópíprants einu sinni á dag, með lágmarks uppsöfnun á AUC (um 1,3-faldri) og C_{max} (um 1,1-faldri).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Tredaptive: Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

Nikótínsýra: Sjá kafla 4.4.

Laróprant: Þegar 40 mg af larópranti voru gefin sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sem voru ekki í skilun, olli það engri klínískt marktækri breytingu á AUC og C_{max} fyrir laróprant samanborið við heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi. Þar sem ekki varð vart við nein áhrif hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi er ekki gert ráð fyrir neinum áhrifum á sjúklinga með væga eða miðlungi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi; þó er ekki hægt að álykta um áhrif nýrnabilunar á lokastigi og skilunar á lyfjahvörf laróprants af þessari rannsókn.

Skert lifrarstarfsemi

Tredaptive: Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð.

Nikótínsýra: Sjá kafla 4.3 og 4.4.

Laróprant: Í samræmi við eiginleika lyfs sem er aðallega hreinsað út með umbroti hefur miðlungi mikill lifrarsjúkdómur marktæk áhrif á lyfjahvörf laróprants og er aukningin á AUC um það bil 2,8-föld og aukningin á C_{max} um 2,2-föld.

Kyn

Nikótínsýra: Ekki þarf að aðlaga skammta vegna kynferðis. Kynferði hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf nikótínsýru (lyfjaform með forðaverkun). Enginn munur er á aðgengi nikótínsýru til inntöku hjá körlum og konum sem fá *Tredaptive*. Hjá konum verður nokkur aukning á þéttni nikótínþvagsýru og nikótínsýru í plasma samanborið við karla.

Laróprant: Ekki þarf að aðlaga skammta vegna kynferðis. Kynferði hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf laróprants.

Aldraðir

Nikótínsýra: Engar upplýsingar um lyfjahvörf hjá öldruðum (≥ 65 ára) liggja fyrir. Aldur hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf nikótínsýru (lyfjaform með forðaverkun) á grundvelli samsettar greiningar á einstaklingum á aldrinum 18-65 ára. Engin breyting verður á aðgengi nikótínsýru til inntöku með aldrinum.

Laróprant: Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum. Aldur hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf laróprants.

Börn

Tredaptive: Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum.

Kynþáttur

Nikótínsýra: Ekki þarf að aðlaga skammta vegna kynþáttar. Kynþáttur hefur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf nikótínsýru (lyfjaform með forðaverkun) á grundvelli lyfjahvarfaupplýsinga sem tóku til einstaklinga af rómversk-amerískum, hvítum, svörtum og amerískum frumbyggjakynþætti. Gæta skal varúðar þegar sjúklingar af kínverskum uppruna eru meðhöndlaðir með *Tredaptive* samhliða simvastatíni eða ezetimíbi/simvastatíni (einkum simvastatínskammtar sem eru 40 mg eða stærri) (sjá kafla 4.4).

Laróprant: Ekki þarf að aðlaga skammta vegna kynþáttar. Kynþáttur hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf laróprants á grundvelli samsettar greiningar lyfjahvarfaupplýsinga sem tóku til einstaklinga af hvítum, rómversk-amerískum, svörtum, asískum og amerískum frumbyggjakynþætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tredaptive

Áhrif í öðrum rannsóknum en klínískum sáust aðeins við skammta sem taldir eru vera það miklu stærri en hámarks skammtar fyrir menn, að litlu skipti fyrir klíníska notkun.

Öryggi samhliða lyfjagjafar nikótínsýru og larópíprants var metið hjá hundum og rottum. Eiturefnafræðilegar niðurstöður í þessum rannsóknum á samhliða lyfjagjöf voru í samræmi við þær niðurstöður sem fengust þegar nikótínsýra og larópíprant voru gefin hvort í sínu lagi.

Nikótínsýra

Vart varð við hrörnun í maga og frymisbólumyndun í lifrarfrumum (hepatocyte vaculocation) hjá rottum eftir 6 mánaða skömmun þegar almenn útsetning var a.m.k. 179 sinnum meiri en útsetning í mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum. Vart varð við sjónukvilla og/eða hornhimmuskaða hjá hundum eftir 6 mánaða skömmun þegar almenn útsetning var a.m.k. 240 sinnum meiri en útsetning í mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

Nikótínsýra var ekki krabbameinsvaldur hjá músum þegar hún var gefin alla ævi þeirra. Í þessari rannsókn fengu mýs um 9 til 13 faldan skammt manna af nikótínsýru 2.000 mg/dag, ákvarðaðan á grundvelli mg/m². Ekki varð vart við nein stökkbreytingaráhrif nikótínsýru í þessum *in vitro* prófunum.

Engar aukaverkanir á frjósemi tengdar nikótínsýru komu fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem voru útsettar fyrir skömmum allt að um það bil 391 földu flatarmáli undir ferli (AUC) nikótínsýru miðað við AUC af ráðlögðum dagsskammti manna.

Nikótínsýra var ekki krabbameinsvaldandi hjá rottum við skammta allt að u.þ.b. 253 sinnum AUC fyrir nikótínsýru hjá mönnum og kanínum við skammta allt að u.þ.b. 104 sinnum AUC fyrir nikótínsýru hjá mönnum, miðað við ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum. Hjá rottum, komu fram skaðleg áhrif á fóstur (marktæk minnkun á líkamsþyngd fósturs tengd færri spjaldhryggjarliðum með beinmyndun í afturhluta liðsins og fleiri tilvik af fósturum með gallaða beinmyndun á ýmsum stöðum) án þess að nokkur merki væru um eitrunaráhrif á móður við skammta u.þ.b. 959 sinnum AUC fyrir nikótínsýru hjá mönnum miðað við ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum. Sambærilegar meðferðar tengdar breytingar sáust hjá kanínufóstrum en með eitrunaráhrifum á mæður þegar þær voru útsettar við skammta u.þ.b. 629 sinnum AUC fyrir nikótínsýru hjá mönnum miðað við ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

Larópíprant

Vart varð við ketónmigu og lifrarfrumustækkun í miðju lifrarblaða (hepatocellular centrilobular hypertrophy) hjá rottum í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta við allt að 6 mánaða skömmun. Lifrarfrumustækkunin í miðju lifrarblaða var í samræmi við ensímörvun sem var sértæk fyrir nagdýr. Skaðleysismörk (NOAEL) voru a.m.k. 118 föld útsetning hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

Aukningar á alanín aminótransferasagildum (ALT) í sermi sáust í öllum rannsóknum á hundum við almenna útsetningu sem var a.m.k. 14 föld útsetning hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum. Engin önnur áhrif komu fram í hundarannsóknunum með a.m.k. 100 faldri útsetningu miðað við hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

Larópíprant var ekki krabbameinsvaldur í 2 ára rannsóknum á músum og rottum við stærstu skammta sem prófaðir voru, en það er a.m.k. 218 til 289 föld útsetning hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

Larópíprant var ekki stökkbreytingavaldur eða litningasundrandi í nokkrum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Ekki varð vart við nein skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sem fengu larópíprant fyrir mökun og meðan á henni stóð við almenna útsetningu sem var a.m.k. 289 föld útsetning hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

Larópíprant var ekki vansköpunarvaldur hjá rottum eða kanínum við almenna útsetningu í gildum sem voru a.m.k. 153 og 438 föld útsetning hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun var sýnt fram á smávægilega, meðferðarháða

lækkun á meðalþyngdaraukningu móðurdýrs og líkamsþyngd fósturs, smávægilega hækkun á dánartíðni afkvæma og vart varð við aukna tíðni aukarífa og ófullkominnar beinmyndunar bringubeins (sternebra) hjá rottufóstrum við almenna útsetningu sem var a.m.k. 513 föld útsetning hjá mönnum á grundvelli AUC fyrir ráðlagðan dagsskammt hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýprómellósi (E464)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Natríum sterýl fúmarat
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Kroskarmellósa natríum
Laktósa einhýdrat
Magnesíum sterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

PVC/Aclar þynnur: 2 ár.
Ál/álþynnur: 18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógagnsæ, PVC/Aclar þynna með ílhúð sem hægt er að þrýsta töflum í gegnum með 14 töflum með breyttan losunarhraða. Pakkningastærðir með 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 töflum með breyttan losunarhraða, fjölpakkning sem inniheldur 196 (2 pakkningar með 98) töflur með breyttan losunarhraða og 49 x 1 töflu með breyttan losunarhraða í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ál/álþynna með húð sem hægt er að þrýsta töflum í gegnum með 7 töflum með breyttan losunarhraða. Pakkningastærðir með 14, 28, 56, 168 töflum með breyttan losunarhraða og 32 x 1 tafla með breyttan losunarhraða í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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/1/08/459/010
EU/1/08/459/011
EU/1/08/459/012
EU/1/08/459/013
EU/1/08/459/014

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURSKOÐUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3 júlí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskpa.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem tilgreindar eru í lyfjagátaráætlun eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) samþykkir.

Í samræmi við „CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use“ skal leggja sérhverja uppfærslu á áætlun um áhættustjórnun fram samtímis næstu samantekt um öryggi lyfsins (PSUR).

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Þegar nýjar upplýsingar berast sem geta haft áhrif á þekkt öryggi við notkun lyfsins, áætlun um lyfjagát eða aðgerðir til að lágmarka áhættu.
- Innan 60 daga frá því að miðilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (fyrir Ál/Ál þynnur)

1. HEITI LYFS

Tredaptive 1.000 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
Nikótínsýra/larópíprant

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 1.000 mg af nikótínsýru og 20 mg af larópípranti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur með breyttan losunarhraða
28 töflur með breyttan losunarhraða
56 töflur með breyttan losunarhraða
168 töflur með breyttan losunarhraða
32 x 1 tafla með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/459/009 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/010 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/011 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/013 168 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/014 32 x 1 tafla með breyttan losunarhraða

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tredaptive

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (fyrir PVC/Aclar þynnur)

1. HEITI LYFS

Tredaptive 1.000 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
Nikótínsýra/larópíprant

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 1000 mg af nikótínsýru og 20 mg af larópípranti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 töflur með breyttan losunarhraða
28 töflur með breyttan losunarhraða
56 töflur með breyttan losunarhraða
84 töflur með breyttan losunarhraða
98 töflur með breyttan losunarhraða
168 töflur með breyttan losunarhraða
196 töflur með breyttan losunarhraða
Fjölpakkning sem inniheldur 196 töflur (2 pakkningar með 98) með breyttan losunarhraða
49 x 1 tafla með breyttan losunarhraða

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/459/001 14 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/002 28 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/003 56 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/004 84 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/005 98 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/006 168 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/007 196 töflur með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/008 49 x 1 tafla með breyttan losunarhraða
EU/1/08/459/012 196 (2 pakkar með 98) töflur með breyttan losunarhraða

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUHLÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tredaptive

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIPAKKA UMBÚÐUM

Fjölþakking með 196 (2 þakkar af 98 töflum með breyttan losunarhraða) – án bláa boxins (fyrir PVC/Aclar þynnur)

1. HEITI LYFS

Tredaptive 1.000 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
Nikótínsýra/larópíprant

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla með breyttan losunarhraða inniheldur 1.000 mg af nikótínsýru og 20 mg af larópípranti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

98 töflur með breyttan losunarhraða. Hluti af fjölþakkingu þakkingarnar má ekki selja stakar.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/459/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Tredaptive 1000 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða
Nikótínsýra/larópíprant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tredaptive 1.000 mg/20 mg töflur með breyttan losunarhraða nikótínsýra/larópíprant

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tredaptive og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tredaptive
3. Hvernig nota á Tredaptive
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tredaptive
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tredaptive og við hverju það er notað

Lyfið heitir Tredaptive. Það inniheldur tvö mismunandi, vöruflokk efni:

- nikótínsýru, lyf sem notað er við blóðfitutruflun
- larópíprant sem dregur úr einkennum roða, sem er algeng aukaverkun nikótínsýru.

Hvernig Tredaptive virkar

Tredaptive er notað ásamt mataræði:

- til að lækka gildi „slæma“ kólesterólsins. Það gerir það með því að lækka gildi heildarkólesteróls, LDL kólesteróls, fituefna sem kallast þríglýseríðar og apó B (hluti LDL) í blóðinu.
- til að hækka gildi „góða“ kólesterólsins (HDL kólesteróls) og apó A-I (hluti HDL).

Hvað þarf ég að vita um kólesteról og þríglýseríð?

Kólesteról er eitt þeirra fituefna sem er að finna í blóði. Heildarkólesteról þitt samanstendur af „slæmu“ (LDL) og „góðu“ (HDL) kólesteróli.

LDL kólesteról er oft kallað „slæmt“ kólesteról vegna þess að það getur safnast fyrir í veggjum slagæða og myndað skellur. Með tímanum getur þessi skellumyndun valdið því að slagæðar stíflast. Slíkar stíflur geta hægt á eða stíflað blóðflæði til undirstöðulíffæra, svo sem hjarta og heila. Þegar blóðstreymi stíflast getur afleiðingin orðið hjartaáfall eða heilablóðfall.

HDL kólesteról er oft kallað „gott“ kólesteról því það stuðlar að því að koma í veg fyrir að „slæma“ kólesterólið safnist fyrir í slagæðum og vegna þess að það ver gegn hjartasjúkdómum.

Þríglýseríðar eru annað fituefni í blóði. Þeir geta aukið hættu á hjartakvillum.

Hjá flestum eru engin merki um kólesterólvanda í upphafi. Læknirinn getur mælt kólesterólið með einfaldri blóðrannsókn. Farðu reglulega til læknisins til þess að fylgjast með kólesterólinu og ræða við lækinn um markmið þín.

Tredaptive er notað ásamt mataræði og hreyfingu hjá sjúklingum með kólesterólhækkun af óþekktum orsökum eða blandaða blóðfitutruflun:

- þegar ekki næst stjórn á kólesterólgildum þínum með statíni einu sér (flokkur kólesteróllækkandi lyfja sem verka í lifur);
- þegar þú þolir ekki statín eða þegar ekki er mælt með statíni fyrir þig.

Sjúklingar með samsetta, blandaða blóðfitutruflun eru með hátt hlutfall af „slæmu“ LDL kólesteróli og þríglýseríðum (tegund fitu) og lágt hlutfall af „góðu“ HDL kólesteróli. Það kallast kólesterólhækkun af óþekktum orsökum þegar gildi kólesteróls í blóði eru há.

2. Áður en byrjað er að nota Tredaptive

Ekki má nota Tredaptive

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nikótínsýru, larópípranti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með lifrarkvilla
- ef þú ert með magasár
- ef þú ert með slagæðarblæðingu.

Taktu ekki Tredaptive ef eitthvað af þessu á við um þig. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en Tredaptive er tekið ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita um allt heilsufar þitt. Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en og meðan lyfið er tekið:

- ef þú ert með ofnæmi af einhverju tagi
- ef þú hefur einhvern tíma verið með lifrarsjúkdóm, gulu (lifrartruflun sem veldur því að húð og hvíta í augum verður gul) eða sjúkdóm í lifur og gallgöngum
- ef þú ert með nýrnakvilla
- ef þú hefur kvilla í skjaldkirtli
- ef þú neytir áfengis í miklum mæli
- ef þú eða einhver í fjölskyldu þinni er með arfgengan vöðvasjúkdóm eða þú hefur einhvern tíma fundið fyrir vöðvaeinkennum þegar þú hefur tekið inn kólesteróllækkandi lyf sem eru kölluð „statín“ eða „fibröt“
- ef þú ert með vöðvarþrotir, eymsli í vöðvum eða þróttleysi í vöðvum án skýringa. Ef þú ert með slík einkenni skaltu strax hafa samband við lækinn
- ef þú ert með háan blóðsykur eða sykursýki
- ef þú ert með hjartakvilla
- ef þú ert að fara í uppskurð
- ef þú ert með þvagsýrugigt.
- ef þú ert með lág fosfórgildi
- ef þú ert eldri en 70 ára
- ef þú ert af kínverskum uppruna og ert að nota simvastatín (statín) eða lyf sem inniheldur simvastatín.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en Tredaptive er tekið ef ekki liggur ljóst fyrir hvort eitthvað af þessu á við um þig.

Blóðrannsóknir og eftirlit

- Farðu reglulega til læknisins til að láta mæla LDL (slæmu) og HDL (góðu) kólesterólgildin og þríglýseríðgildi.
- Læknirinn á að taka blóðsýni áður en farið er að nota Tredaptive til að athuga lifrarstarfsemi.
- Einnig getur verið að læknirinn vilji að tekin séu blóðsýni öðru hverju eftir að taka Tredaptive hefst til að fylgjast með lifrarstarfseminni og öðrum aukaverkunum.

Börn og unglingar

Tredaptive hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Því skal ekki nota Tredaptive hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Tredaptive

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta gildir einnig um þau lyf sem fengin eru án lyfseðils, vítamín og náttúrulyf.

Einkum þarf að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú ert að taka einhver eftirfarandi lyfja:

- Lyf sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting.
- Lyf sem notuð eru til að lækka kólesteról og kallast gallsýrubindandi lyf, svo sem kólestýramín.
- Zídóvúdín, lyf sem notað er við alnæmi (HIV).
- Mídazólám, lyf sem veldur syfju og er notað á undan sumum lækisfræðilegum aðgerðum.
- Vítamín eða fæðubótarefni sem innihalda nikótínsýru.
- Klópídógrel og asetýlsalisýlsýru, lyf sem stuðla að því að koma í veg fyrir skaðlega blóðtappa.
- Lyf sem notuð eru til að lækka kólesteról og kallast statín.

Segðu læknum einnig frá því ef þú tekur simvastatín (statín) eða lyf sem inniheldur simvastatín ef þú ert af kínverskum uppruna.

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en Tredaptive er tekið ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af þessu á við um þig.

Notkun Tredaptive með mat, drykk eða áfengi

- Til að minnka áhættu á roða skaltu forðast áfengi eða hella drykki eða kryddaðan mat um það leyti sem þú tekur skammtinn af Tredaptive.
- Áriðandi er að fara að ráðum sem gefin eru í 3. kafla, **Hvernig nota á Tredaptive.**

Meðganga og brjóstagið

Ekki er ráðlagt að nota Tredaptive á meðgöngu nema það sé algjörlega nauðsynlegt.

Talaðu við lækinn áður en Tredaptive er notað:

- ef þú ert þunguð eða ráðgerir þungun. Ekki er vitað hvort Tredaptive skaðar ófætt barnið
- ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir brjóstagið. Ekki er vitað hvort Tredaptive berst yfir í brjóstamjólkina. Þó berst nikótínsýra, innihaldsefni Tredaptive, yfir í brjóstamjólki.

Við meðgöngu, brjóstagið, eða um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn ákveður hvort Tredaptive hentar.

Akstur og notkun véla

Sumu fólki sundlar einir töku Tredaptive. Ef þig sundlar áttu að forðast akstur eða stjórnun véla eftir töku Tredaptive.

Tredaptive inniheldur laktósa

Tredaptive inniheldur sykrum sem nefnist laktósi. Ef læknirinn hefur sagt að þú sért með óþol fyrir ákveðnum sykrum, skaltu hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið.

3. Hvernig nota á Tredaptive

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

- Þú átt að byrja á að taka eina töflu á dag.
- Eftir 4 vikur getur verið að læknirinn auki skammtinn í tvær töflur á dag.

- Ef þú ert að skipta úr meðferð með öðru lyfi sem inniheldur 2.000 mg eða meira af nikótínsýru með forðaverkun getur lækinn byrjað á að gefa þér 2 töflur af Tredaptive á sólarhring. Ef þú ert að skipta úr meðferð með öðru lyfi sem inniheldur minna en 2.000 mg af nikótínsýru með forðaverkun áttu að byrja á að taka eina Tredaptive töflu á sólarhring. Lækninn gæti aukið skammtinn af Tredaptive í 2 töflur á sólarhring eftir 4 vikur.

Hvernig nota á lyfið

- Taktu Tredaptive einu sinni á dag, að kvöldi eða fyrir svefn.
- Taktu Tredaptive með mat.
- Gleyptu hverja töflu í heilu lagi. Til þess að lyfið þitt virki sem skildi á ekki að skipta töflunni, brjóta, mylja eða tryggja hana áður en hún er gleypt.
- Forðastu að drekka áfengi eða heita drykki eða kryddaðan mat um það leyti sem skammturinn af Tredaptive er tekinn. Það dregur úr líkum á roða (roða á húð, hitatilfinningu, kláða eða dofa, einkum á höfði, hálsi, bringu og efri hluta baks).
- Það að taka inn aspirín áður en þú tekur inn Tredaptive minnkar ekki roða meira en að taka Tredaptive eingöngu. Þess vegna er ekki nauðsynlegt að taka inn aspirín til þess að minnka roða. Ef þú tekur inn aspirín við einhverju öðru skaltu halda áfram að fylgja þá lækni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

- Í ofskömmunartilfellum hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram: roði, höfuðverkur kláði, ógleði, sundl, uppköst, niðurgangur, verkur/óþægindi í maga og bakverkur.
- Ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um á strax að hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing

Ef gleymist að nota Tredaptive

- Ekki á að tvöfalda skammt ef skammtur gleymist. Halta áfram með venjulegan skammt næsta kvöld eða fyrir svefn. Sé Tredaptive hins vegar ekki tekið 7 daga í röð eða lengur, á að tala við lækinn áður en taka Tredaptive hefst að nýju.

Ef hætt er að nota Tredaptive

Ekki hætta að nota Tredaptive án þess að tala við lækinn. Kólesterólvandinn getur komið fram aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir af Tredaptive eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- roði (sem vanalega tekur til roða á húð, hitatilfinningar, kláða eða dofa, einkum í höfði, hálsi, bringu og efri hluta baks). Ef roði kemur fram verður yfirleitt helst vart við einkenni í byrjun og með tímanum dregur úr þeim.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur
- náladofi í höndum eða fótum
- kviðverkur
- niðurgangur
- ólga í maga eða brjóstsviði
- ógleði
- uppköst
- kláði
- útbrot

- ofsakláði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- þvagsýrugigt
- svefnleysi
- sundl
- hjartsláttarónot (finnur fyrir hjartslættinum)
- lágur blóðþrýstingur
- mæði
- húðþurrkur
- útbrot með flötum, rauðum blettum
- vöðvaverkir eða eymsli
- kuldahrollur
- verkur
- þroti í fingrum, tám eða ökkum

Að auki hefur verið tilkynnt um eitt eða fleiri eftirfarandi einkenna sem hluta ofnæmisviðbragða við Tredaptive

- bólga í andliti, vörum, tungu og/eða hálsi sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu (ofsabjúgur sem getur kallað á tafarlausa meðferð)
- yfirlið
- mæði
- stjórnlaus þvaglát eða hægðir
- kaldur sviti
- skjálfti
- hrollur
- hækkaður blóðþrýstingur
- bólga í vörum
- sviðatilfinning
- útbrot um allan líkamann
- liðverkur
- bólga á fótum
- hraður hjartsláttur

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000 einstaklingum)

- nefrennsli
- skert sykurþol
- kvíði
- mígreni
- yfirlið
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur
- sundl þegar staðið er upp
- ropi
- magasár
- húðsjúkdómur með dökkum flauelsmjúkum upphleyptum flekkjum sem kallast sortusiggmein (acanthosis nigricans)
- dökk húðsvæði
- svitamyndun
- vöðvamáttleysi
- máttleysi
- útbreiddur bjúgur

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

Að auki hefur verið greint frá eftirfarandi eftir markaðssetningu Tredaptive og annarra nikótínsýrulyfja (eitt sér og/eða með ákveðnum öðrum kólesteróllækkandi lyfjum):

- skyndilegum og alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (bráðaofnæmislost). Einkennin eru yfirlið, mæði, blísturshljóð eða öndunarerfiðleikar, bólga í andliti, vörum, tungu, kláði eða ofsakláði í húð. **Þessu ástandi þarf að sinna tafarlaust með viðeigandi læknis meðferð.**
- augnsjúkdómum sem kallast eitrunar sjóndepra (toxic amblyopia) og blöðrusjóndepilsbjúgur (cystoid macular oedema) sem geta valdið þokusýn, skertri sjón eða sjónleysi.
- gulu í húð og/eða augum (gula)
- blöðruútbrotum.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á Tredaptive

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynningunni á eftir EXP.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tredaptive inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru nikótínsýra og larópíprant. Hver tafla inniheldur 1.000 mg af nikótínsýru og 20 mg af larópípranti.
- Önnur innihaldsefni eru: hýprómelósi (E464), vatnsfrí kísilkvoða (E551), natríum sterýl fúmarat, hýdroxýprópýlsellulósi (E463), örkristallaður sellulósi (E460), kroskarmellósa natríum, laktósa einhýdrat og magnesíum sterat.

Þetta lyf er fáanlegt sem tafla með breyttan losunarhraða. Það þýðir að eitt eða fleiri virk efni losna hægt úr töflunni á ákveðnu tímabili.

Lýsing á útliti Tredaptive og pakkningastærðir

Hver tafla með breyttan losunarhraða er hylkislaga, hvít eða beinhvít tafla og er merkið „552” inngreypt öðrum megin.

Ógagnsæ, PVC/Aclar hitamótuð þynna með álhúð sem hægt er að þrýsta töflum í gegnum í pakkningastærðunum 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 töflur með breyttan losunarhraða, fjölpakkning sem inniheldur 196 (2 pakkningar með 98) töflur með breyttan losunarhraða og 49 x 1 tafla með breyttan losunarhraða í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ál-/álþynna með húð sem hægt er að þrýsta töflum í gegnum í pakkningastærðunum 14, 28, 56, 168 töflur með breyttan losunarhraða og 32 x 1 tafla með breyttan losunarhraða í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0 800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux @merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0 800 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)
medica.info.nl@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673; (+49 (0) 89 4561 2611)
e-mail@msd.de

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +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

Portugal

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

France

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

România

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.