

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tredaptive 1000 mg/20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 1000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropipranto.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Vienoje tabletėje yra 128,4 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Modifikuoto atpalaidavimo tabletė.

Tabletė yra balta arba beveik balta, kapsulės formos, vienoje jos pusėje yra žyma "552".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tredaptive skiriama dislipidemijai gydyti, ypač suaugusiems pacientams, kuriems yra bendrinė mišri dislipidemija (apibūdinama padidėjusia MTL-cholesterolio ir trigliceridų bei sumažėjusia DTL-cholesterolio koncentracija) arba pirminė (šeiminė ir nešeiminė heterozigotinė) hipercholesterolemija.

Pacientams Tredaptive reikia vartoti kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais (statinais), kai gydant vien HMG-CoA reduktazės inhibitoriumi cholesterolio kiekį mažinantis poveikis nepakankamas. Vieno šio vaisto galima vartoti tik tiems pacientams, kuriems HMG-CoA reduktazės inhibitoriai netinka arba jie jų netoleruoja. Gydymo Tredaptive metu reikia toliau laikytis dietos ir kitų nefarmakologinio gydymo būdų (pvz., fizinių pratimų, kūno svorio mažinimo).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pradinė dozė yra viena (1000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropipranto) modifikuoto atpalaidavimo tabletė vieną kartą per parą. Po keturių savaičių rekomenduojama pacientams dozę padidinti iki palaikomosios 2000 mg/40 mg dozės, vartojamos po dvi modifikuoto atpalaidavimo tabletes (kiekviena po 1000 mg/20 mg) vieną kartą per parą. Didesnių nei 2000 mg/40 mg per parą dozių vartojimo tyrimų neatlikta, todėl vartoti nerekomenduojama.

Praleidus Tredaptive mažiau kaip 7 dienas iš eilės, pacientai gali tęsti gydymą paskutine vartota doze. Praleidus Tredaptive 7 ir daugiau dienų iš eilės, gydymą reikia vėl pradėti skiriant 1000 mg/20 mg dozę vieną savaitę, prieš didinant iki palaikomosios 2000 mg/40 mg dozės.

Pacientams, kurie prieš tai vartojo 2000 mg ir daugiau pailginto atpalaidavimo nikotino rūgšties, gydymą Tredaptive galima pradėti nuo 2000 mg/40 mg dozės. Pacientams, kurie prieš tai vartojo mažiau nei 2000 mg pailginto atpalaidavimo nikotino rūgšties, gydymą reikia pradėti nuo 1000 mg/20 mg pradinės dozės ir po keturių savaičių ją didinti iki palaikomosios 2000 mg/40 mg dozės. Pacientams, kuriems greito atpalaidavimo nikotino rūgštis keičiama Tredaptive, gydymą reikia

pradėti nuo 1000 mg/20 mg dozės ir po keturių savaičių didinti iki palaikomosios 2000 mg/40 mg dozės.

Senyvi pacientai

Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Tredaptive saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų nenustatytas. Duomenų nėra.

Pacientams, sergantiems kepenų ir inkstų nepakankamumu

Tredaptive vartojimo pacientams, sergantiems kepenų ar inkstų nepakankamumu, tyrimų neatlikta. Tredaptive, kaip ir kitų nikotino rūgšties vaistinių preparatų, negalima skirti pacientams, kuriems yra reikšmingas ar neaiškios kilmės kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, jo reikia vartoti atsargiai, nes nikotino rūgštis ir jos metabolitai pirmiausiai šalinami pro inkstus (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Tuo pačiu metu skiriamas kitas gydymas

Acetilsalicilo rūgštis papildomai nemažina Tredaptive sukkelto paraudimo. Todėl gydymas acetilsalicilo rūgštimi, siekiant palengvinti paraudimo simptomus, yra nereikalingas (žr. 5.1 skyrių).

Kadangi tulžies rūgštis surišančios medžiagos, vartojamos kartu su rūgščių reakcijos vaistiniais preparatais, tokiais kaip nikotino rūgštis, gali sumažinti pastarųjų biologinį prieinamumą, Tredaptive rekomenduojama vartoti > 1 val. prieš tulžies rūgštis surišančių medžiagų vartojimą arba praėjus > 4 val. po jų vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimo metodas

Tabletę reikia nuryti visą, valgio metu, vakare arba prieš miegą. Kad išlaikyti modifikuoto atpalaidavimo savybes, prieš nuryjant tabletės negalima dalyti, perlaužti, sutrinti ar kramtyti. Kad sumažėtų paraudimo galimybė, nurijus vaistinį preparatą nereikia gerti alkoholinių ar karštų gėrimų arba valgyti aštraus maisto.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai pagalbinei 6.1 skyriuje nurodytai vaisto medžiagai.
- Reikšmingas arba neaiškios kilmės kepenų funkcijos sutrikimas.
- Aktyvi pepsinė opa.
- Arterinis kraujavimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš skirdami Tredaptive kartu su statinu, žiūrėkite atitinkamo vaistinio preparato *Preparato charakteristikų santrauką*.

Poveikis kepenims

Gydymo greito atpalaidavimo (kristaline) nikotino rūgštimi pakeitimas Tredaptive netirtas. Tačiau buvo nustatyti sunkaus kepenų toksiškumo, įskaitant žaibinę kepenų nekrozę, atvejai pacientams, kuriems ekvivalentiškėmis dozėmis gydymas greito atpalaidavimo nikotino rūgšties preparatais buvo pakeistas pailginto veikimo nikotino rūgšties preparatais. Todėl pacientams, kurie prieš tai vartojo greito atpalaidavimo nikotino rūgšties, Tredaptive vartojimą reikia pradėti nuo 1000 mg/20 mg dozės.

Pacientai, kurie vartoja daug alkoholio ir (arba) yra sirgę kepenų liga, Tredaptive turi vartoti atsargiai.

Nikotino rūgšties vaistiniai preparatai, kaip ir kiti lipidų kiekį mažinantys vaistai, buvo susiję su kepenų funkcijos rodiklių pokyčiais (žr. 4.8 skyrių). Nutraukus gydymą transaminazių aktyvumo padidėjimas išnykdavo.

Rekomenduojama kepenų funkcijos tyrimus atlikti prieš pradedant gydymą, kas 6-12 savaičių pirmais metais ir periodiškai (pvz., kas pusmetį) po to. Pacientus, kuriems padidėja transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia stebėti iki padidėjimas išnyks. Jeigu alaninaminotransferazės (ALT) arba aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas išlieka 3 ir daugiau kartų didesnis už viršutinę normos ribą, rekomenduojama Tredaptive dozę sumažinti arba nebevartoti.

Poveikis skeleto raumenims

Reti miopatijos ir (arba) rabdomiolizės atvejai buvo susiję su nikotino rūgšties lipidų kiekį keičiančiomis dozėmis (≥ 1000 mg per parą) vartojimu kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriais (statinais) vartojimu kartu (žr. 4.8 skyrių).

Gydytojai, kurie ketina gydymui skirti statinų kartu su Tredaptive, turi atidžiai pasverti galimą naudą ir pavojų bei atidžiai stebėti pacientus dėl bet kokių raumenų skausmo, jautrumo ar silpnumo požymių ir simptomų, ypač pirmais gydymo mėnesiais ir didinant vieno ar kito vaistinio preparato dozę. Tokiais atvejais reiktų periodiškai nustatyti kreatinkinazės (KK) aktyvumą, tačiau negarantuojama, kad tokia stebėsena apsaugos nuo sunkios miopatijos pasireiškimo.

Vaisto reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems yra rabdomiolizės rizikos veiksnių:

- vyresnis kaip 70 metų amžius;
- inkstų funkcijos sutrikimas;
- nekontroliuojamas hipotiroidizmas;
- pacientas arba jo kraujo giminaičiai yra sirgę paveldimų raumenų sutrikimu;
- statinai arba fibratai buvo sukėlę toksinį poveikį raumenims;
- piktnaudžiavimas alkoholiu.

Jei pacientui raumenų skausmas, silpnumas ar mėšlungis pasireiškia vartojant Tredaptive, reikia jam pamatuoti KK aktyvumą. Jei nustatoma, kad KK aktyvumas reikšmingai padidėjęs (daugiau kaip 5 kartus didesnis už viršutinę normos ribą), o pacientas intensyvia fizine veikla neužsiima, gydymą reikia sustabdyti.

Rasė

Vykstančio klinikinio baigčių tyrimo tarpinėje analizėje nepriklausomas saugumo stebėjimo komitetas nustatė didesnę negu tikėtasi miopatijos dažnį kinų tautybės pacientams, vartojantiems Tredaptive ir 40 mg simvastatino. Todėl reikia imtis atsargumo priemonių gydant kinų tautybės pacientus Tredaptive kartu su simvastatinu arba ezetimibu ir simvastatinu (ypatingai 40 mg ir didesnėmis simvastatino dozėmis). Kadangi miopatijos rizika vartojant statinus priklauso nuo dozės, nerekomenduojama vartoti Tredaptive su 80 mg simvastatino arba 10/80 mg ezetimibo ir simvastatino doze kinų tautybės pacientams. Nežinoma, ar yra padidėjusi miopatijos rizika kitiems Azijos tautybių pacientams, gydytiems Tredaptive kartu su simvastatinu arba ezetimibu ir simvastatinu.

Inkstų sutrikimas

Kadangi nikotino rūgštis ir jos metabolitai yra šalinami pro inkstus, pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, Tredaptive turi vartoti atsargiai.

Poveikis gliukozės apykaitai

Nikotino rūgšties vaistiniai preparatai yra susiję su gliukozės kiekio kraujyje nevalgius padidėjimu (žr. 4.8 skyrių). Pacientus, sergančius cukriniu diabetu ir tuos, kuriems yra cukrinio diabeto pavojus, reikia atidžiai stebėti. Gali reikėti koreguoti dietą ir (arba) glikemiją mažinantį gydymą.

Ūminis koronarinis sindromas

Tredaptive, kaip ir kitus nikotino rūgšties vaistinius preparatus, reikia vartoti atsargiai pacientams, sergantiems nestabilia krūtinės angina arba ūminės miokardo infarkto fazė metu, ypač kai tokie pacientai taip pat vartoja vazoaktyvius vaistinius preparatus, pavyzdžiui, nitratus, kalcio kanalų blokatorius arba adrenerginę sistemą blokuojančius preparatus.

Poveikis kraujodaros sistemai

Tredaptive (2000 mg/40 mg), kaip ir kiti nikotino rūgšties vaistiniai preparatai, susijęs su nedideliu trombocitų skaičiaus sumažėjimu (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientus, kuriems bus atliekama chirurginė operacija, būtina atidžiai ištirti.

Poveikis šlapimo rūgšties apykaitai

Tredaptive (2000 mg/40 mg), kaip ir kiti nikotino rūgšties vaistiniai preparatai, susijęs su nedideliu šlapimo rūgšties kiekio padidėjimu (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientai, sergantys podagra arba turintys polinkį šiam sutrikimui, Tredaptive turi vartoti atsargiai.

Hipofosfatemija

Tredaptive, kaip ir kiti nikotino rūgšties vaistiniai preparatai, susijęs su nedideliu fosforo kiekio kraujyje sumažėjimu. Todėl pacientus, kuriems yra hipofosfatemijos pavojus, reikia atidžiai stebėti.

Kita informacija

Kaip ir gydant kitais nikotino rūgšties vaistiniais preparatais, pacientus, kuriems buvo gelta, kepenų, tužies pūslės ir latakų sutrikimų ar pepsinė opa, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pagalbinė medžiaga

Tredaptive sudėtyje yra laktozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio, karštų gėrimų gėrimas arba aštraus maisto valgymas gali sustiprinti paraudimą, todėl tuo laiku kai geriama Tredaptive, jų reikia vengti.

Nikotino rūgštis

Nikotino rūgšties poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kraujospūdį mažinantis gydymas. Nikotino rūgštis gali sustiprinti ganglijus blokuojančių preparatų ir vazooktyvių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, nitratų, kalcio kanalų blokatorių ir adrenerginius receptorių blokuojančių preparatų poveikį, dėl ko gali pasireikšti ortostatinė hipotenzija.

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai. Nustatyta, kad kai simvastatinas vartojamas kartu su nikotino rūgštimi nežymiai padidėja simvastatino rūgšties (aktyvios simvastatino formos) AUC ir C_{max} . Tredaptive farmakokinetinė sąveika su statinais tirta tik vartojant simvastatiną (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis nikotino rūgščiai

Tulžies rūgštis surišančios medžiagos. Kadangi tulžies rūgštis surišančios medžiagos, vartojamos kartu su rūgšties reakcijos vaistiniais preparatais, tokiais kaip nikotino rūgštis, gali sumažinti jų biologinį prieinamumą, Tredaptive rekomenduojama gerti mažiausiai 1 valanda prieš tulžies rūgštis surišančios medžiagos vartojimą arba 4 valandos po jos vartojimo.

Maisto papildai, kurių sudėtyje yra nikotino rūgšties. Vitaminų arba kitų maisto papildų, kurių sudėtyje yra nikotino rūgšties (nikotinamido) (50 mg ir daugiau per parą), vartojimas su Tredaptive netirtas. Gydytojai skirdami Tredaptive turi įvertinti nikotino rūgšties kiekį, suvartojamą su vitaminais ir maisto papildais.

Vaistinio preparato ir laboratorinių tyrimų sąveika. Naudojant vario sulfato tirpalą (Benedict reagentą), nikotino rūgštis gali sąlygoti klaidingai teigiamą gliukozės šlapime tyrimų rezultatą.

Laropiprantas

Laropipranto poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Midazolamas. Kartotinės 40 mg laropiranto dozės midazolamo, CYP3A4 jautraus substrato, farmakokinetikos nekeitė. Todėl laropirantas nėra CYP3A4 nei induktorius, nei inhibitorius. Vis dėlto vartojant kartotines laropiranto dozes 1'-hidroksimidazolamo, midazolamo metabolito, koncentracija plazmoje padidėjo 2 kartus. Kadangi 1'-hidroksimidazolamas yra aktyvus metabolitas, midazolamo raminamasis poveikis gali sustiprėti, todėl laropiranto vartoti kartu su midazolamu reikia atsargiai.

Kiti vaistiniai preparatai. Vartojant 40 mg laropiranto kartu su midazolamu, 1'-hidroksimidazolamo, midazolamo metabolito, $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max} atitinkamai padidėjo 98 % ir 59 %. 1'-hidroksimidazolamą daugiausia metabolizuoja 2B4 ir 2B7 uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT). Klinikiniai tyrimai ir tyrimai *in vitro* patvirtino išvadą, kad laropirantas yra silpnas arba vidutinio stiprumo UGT2B4 ir UGT2B7 inhibitorius. Žinoma labai nedaug medicininių preparatų, kurie būtų daugiausia metabolizuojami UGT2B4 ir UGT2B7. Tredaptive reikia vartoti atsargiai kartu su vaistiniais preparatais, metabolizuojamais UGT2B4 arba UGT2B7, pavyzdžiui, zidovudinu.

Sąveikos tyrimų metu nenustatyta klinikai reikšmingo laropiranto poveikio toliau išvardytų vaistinių preparatų farmakokinetikai: simvastatino, varfarino, geriamųjų kontraceptikų, rozigitazono ir digoksino. Remiantis šiais duomenimis, nesitikima, kad laropirantas sąveikautų su CYP 3A4, 2C9, 2C8 izofermentų ir žmogaus glikoproteino-P (gp-P) substratais. Tyrimų *in vitro* metu laropirantas reakcijų, kuriose dalyvauja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 arba CYP2E1, neslopino.

Klopidogrelis. Klinikinio tyrimo metu laropirantas ATP sukeltos trombocitų agregacijos reikšmingai neslopino, bet klopidogrelis nedaug padidino kolageno sukeltos trombocitų agregacijos slopinimą. Nepanašu, kad šis poveikis yra kliniškai reikšmingas, kadangi laropirantas nepailgino kraujavimo laiko, kai buvo skiriamas kartu su klopidogreliu per visą dozavimo intervalą.

Acetilsalicilo rūgštis. Klinikinio tyrimo metu, vartojant laropiranto kartu su acetilsalicilo rūgštimi, poveikio kolageno sukeltai trombocitų agregacijai ir kraujavimo laikui, palyginti su vien acetilsalicilo rūgšties vartojimu, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Acetilsalicilo rūgštis ir klopidogrelis. Klininiame tyrime, kurio metu dislipidemija sirgę pacientai vartojo ir acetilsalicilo rūgštį (81 mg), ir klopidogrelį (75 mg), laropirantas *in vivo* sužadino praeinančią (truko 4 valandas po dozės pavartojimo) trombocitų funkcijos slopinimą (vertinta kraujavimo laiko ir trombocitų agregacijos tyrimais), tačiau poveikis buvo nedidelis visame dozavimo intervale. Pacientai, gaunantys Tredaptive kartu su acetilsalicilo rūgštimi ir klopidogreliu, turi būti atidžiai stebimi, kaip rekomenduojama šių vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukose, ir jiems turi būti pasakyta, kad sustabdyti kraujavimui gali reikėti daugiau laiko negu įprasta, ir kad jie turi pranešti apie bet kokią neįprastą kraujavimą (vietą arba trukmę) savo gydytojui.

Kitų vaistinių preparatų poveikis laropirantui

CYP3A4 inhibitorius. Klaritromicino (stipraus CYP3A4 ir gp P inhibitoriaus) klinikai reikšmingo poveikio laropiranto farmakokinetikai nenustatyta. Laropirantas nėra žmogaus gp P substratas, todėl taip pat nesitikima, kad kiti CYP3A4 ir (arba) gp P inhibitoriai klinikai reikšmingai paveiktų laropiranto farmakokinetiką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpis

Tredaptive

Duomenų apie nikotino rūgšties ir laropiranto derinio vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu derinys netirtas. Galimas pavojus žmogui nežinomas, todėl Tredaptive nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Nikotino rūgštis

Reikiamų duomenų apie didelių nikotino rūgšties dozių vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė didelių nikotino rūgšties dozių toksiinį poveikį vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Laropiprantas

Duomenų apie laropipranto vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai, kai buvo vartojamos didelės laropipranto dozės, parodė toksišią poveikį vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Žindymo laikotarpis

Tredaptive

Tredaptive tyrimų su žindančiais gyvūnais neatlikta. Sprendimą, tęsti ar nutraukti maitinimą krūtimi ir tęsti ar nutraukti gydymą, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir Tredaptive naudą žindyvei.

Nikotino rūgštis

Nikotino rūgšties išsiskiria su moters pienu.

Laropiprantas

Nežinoma, ar laropipranto išsiskiria su moters pienu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad laropipranto išsiskiria su pienu.

Vaisingumas

Poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais nepakanka (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vairuojant ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad buvo pastebėtas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikinių tyrimų metu daugiau kaip 5700 pacientų vartojo Tredaptive vieno arba kartu su HMG-CoA reduktazės inhibitoriumi.

Saugumo pobūdžio santrauka

Paraudimas yra dažniausia nepageidaujama reakcija į Tredaptive. Paraudimas labiausiai pastebimas galvoje, kakle ir viršutinėje liemens dalyje. Visų keturių aktyviu vaistu arba placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu (N = 4747, n = 2548 vartojo Tredaptive) paraudimas pastebėtas 12,3 % Tredaptive vartojusių pacientų. Šių tyrimų metu 7,2 %, 16,6 % ir 0,4 % pacientų, atitinkamai, vartojusių Tredaptive, nikotino rūgšties (visų pailginto atpalaidavimo formų) bei placebo ir simvastatino derinio, nutraukė gydymą dėl bet kurio su paraudimu susijusio simptomo (raudonio, karščio pojūčio, niežulio ir dilgčiojimo).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos Tredaptive klinikinių tyrimų metu ir (arba) vaistui jau esant rinkoje (vartojant vieną arba kartu su statinu).

Nepageidaujamos reakcijos yra sugrupuotos pagal dažnį: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	<i>Retai</i> : rinitas
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Nedažni</i> : padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. žemiau) <i>Reti</i> : angioedema; I tipo padidėjusio jautrumo reakcija <i>Dažnis nežinomas</i> : anafilaksinis šokas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Nedažni</i> : podagra <i>Reti</i> : pablogėjusi gliukozės tolerancija

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija
Psichikos sutrikimai	<i>Nedažni:</i> nemiga <i>Reti:</i> nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Dažni:</i> galvos skausmas, parestezija <i>Nedažni:</i> galvos svaigimas <i>Reti:</i> migrena, alpimas
Širdies sutrikimai	<i>Nedažni:</i> širdies plakimai <i>Reti:</i> prieširdžių virpėjimas ar kitoks širdies ritmo sutrikimas, tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> paraudimas <i>Nedažni:</i> kraujospūdžio sumažėjimas <i>Reti:</i> ortostatinė hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<i>Nedažni:</i> dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>Dažni:</i> pilvo skausmas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas, vėmimas <i>Reti:</i> burnos patinimas, atsirūgimas, pepsinė opa
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<i>Dažnis nežinomas:</i> gelta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<i>Dažni:</i> eritema, niežulys, išbėrimas, dilgėlinė <i>Nedažni:</i> odos sausmė, makulinis išbėrimas <i>Reti:</i> juodoji akantozė, padidėjusi pigmentacija, prakaitavimas (naktimis arba šaltas prakaitas) <i>Dažnis nežinomas:</i> pūslelinis ar pūslinis-pūslelinis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<i>Nedažni:</i> raumenų skausmas <i>Reti:</i> raumenų silpnumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>Dažni:</i> karščio pylimas <i>Nedažni:</i> šaltkrėtis, skausmas, periferinė edema <i>Reti:</i> astenija, veido edema, generalizuota edema
Tyrimai	<i>Dažni:</i> padidėjęs ALT ir (arba) AST aktyvumas (iš eilės 3 ar daugiau kartų viršija viršutinę normos ribą), gliukozės kiekis kraujyje nevalgius (žr. žemiau) <i>Nedažni:</i> padidėjęs KK (10 ar daugiau kartų viršija viršutinę normos ribą) ar LDH aktyvumas, šlapimo rūgšties kiekis (žr. žemiau) <i>Reti:</i> padidėjęs bendrojo bilirubino ar amilazės kiekis, sumažėjęs fosforo kiekis ir trombocitų skaičius kraujyje (žr. žemiau)

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Nustatyta aiški padidėjusio jautrumo reakcija (< 1 %). Ji gali pasireikšti įvairiais simptomais, iš kurių gali būti: angioedema, niežulys, eritema, parestezija, sąmonės netekimas, vėmimas, dilgėlinė, paraudimas, dusulys, pykinimas, šlapimo ir išmatų nelaikymas, šaltas prakaitas, drebulys, šiuropulys, kraujospūdžio padidėjimas, lūpų patinimas, deginimo pojūtis, vaisto sukeltas išbėrimas, sąnarių skausmas, kojų patinimas ir tachikardija.

Tyrimai

Nedažnai nustatytas ir pastovus transaminazių aktyvumo padidėjimas serume (žr. 4.4 skyrių). Kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu Tredaptive vieno arba kartu su statinu vartojusiems pacientams klinikai reikšmingo transaminazių (ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimo (iš eilės 3 ar daugiau kartų viršijusio viršutinę normos ribą) serume dažnis buvo 1,0 %. Šis padidėjimas dažniausiai buvo besimptomis, rodmenys sunormalėdavo gydymą nutraukus ar tęsiant toliau.

Klinikai reikšmingas KK aktyvumo padidėjimas (10 ar daugiau kartų viršijęs viršutinę normos ribą) nustatytas 0,3 % pacientų, gydytų vien Tredaptive arba kartu su statinu (žr. 4.4 skyrių).

Kiti nustatyti nenormalūs laboratorinių tyrimų pokyčiai: padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas, gliukozės kiekis nevalgius, šlapimo rūgšties ir amilazės kiekis bei sumažėjęs fosforo kiekis ir trombocitų skaičius kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Kaip ir vartojant kitus nikotino rūgšties vaistinius preparatus, kontroliuojamų klinikinių Tredaptive (2000 mg/40 mg) tyrimų metu buvo nustatytas padidėjęs gliukozės kiekis nevalgius (padidėjimo mediana apie 4 mg/dl) ir šlapimo rūgšties kiekis (vidutiniškai +14.7 % didesnė reikšmė, negu tyrimo pradžioje) ir sumažėjęs trombocitų skaičius (vidutiniškai -14.0 % mažesnė reikšmė, negu tyrimo pradžioje) kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Nustatyta, kad cukriniu diabetu sergantiems pacientams HbA1c koncentracijos padidėjimo mediana buvo 0,2 % (kai buvo galima modifikuoti glikemiją mažinantį gydymą).

Papildomos nepageidaujamos reakcijos į kitus nikotino rūgšties turinčius vaistinius preparatus
Toliau yra išvardytos papildomos nepageidaujamos reakcijos į kitus nikotino rūgšties turinčius vaistinius preparatus (su statinu arba be jo), pastebėtos klinikinių tyrimų arba poregistracinės stebėsenos metu:

Akių sutrikimai: cistinė geltonosios dėmės edema, toksinė ambliopija.

4.9 Perdozavimas

Tredaptive

Perdozavimo atveju priimtina taikyti įprastines simptominio ir palaikomojo gydymo priemones. Pranešta apie perdozavimo atvejus; didžiausia išgerta Tredaptive dozė buvo 5000 mg/100 mg. Visi pacientai pasveiko be pasekmių. Visiems žmonėms, vartojusiems šią didesnę dozę, nustatytos dažniausios nepageidaujamos reakcijos derėjo su nustatytais vartojant didesnę nikotino rūgšties didelę dozę ir buvo šios: paraudimas, galvos skausmas, mėzulis, pykinimas, galvos svaigimas, vėmimas, viduriavimas, epigastriumo ir pilvo skausmas ir (arba) nemalonūs pojūtis, nugaros skausmas. Nenormalūs laboratorinių tyrimų pokyčiai buvo amilazės ir lipazės kiekio padidėjimas, sumažėjęs hematokritas ir teigiama slapto kraujo išmatose reakcija.

Nikotino rūgštis

Perdozavus nikotino rūgšties reikia taikyti palaikomojo gydymo priemones.

Laropiprantas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu sveiki tiriamieji laropipranto iki 900 mg vienkartinės dozės ir iki 450 mg vieną kartą per parą 10 dienų laikotarpiu kartonines dozes paprastai toleravo gerai. Laropipranto didesnių nei 900 mg dozių vartojimo žmonėms patirties nėra. Tiriamiesiems, vartojusiems kartonines 300 mg ar didesnes dozes, nustatytas kolagenu sukeliamos trombocitų agregacijos pailgėjimas (žr. 5.1 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidus modifikuojantys vaistai, nikotino rūgštis ir jos dariniai, ATC kodas – C10AD52.

Tredaptive sudėtyje yra nikotino rūgšties, preparato, kuris vartojant gydymosiomis dozėmis modifikuoja lipidų kiekį kraujyje, ir laropipranto, stipraus, selektyvaus prostaglandino D₂ (PGD₂) 1 potipio receptoriaus (DP₁) antagonisto. Nikotino rūgštis mažina mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C), bendrojo cholesterolio (BC), labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (LMTL-C), apolipoproteino B (Apo B, didžiausio MTL baltymo), trigliceridų (TG), lipoproteino (a) (Lp(a), modifikuotos MTL dalies) ir didina didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) bei apolipoproteino A-I (apo A-I, didžiausios DTL baltymo sudedamosios dalies) kiekį kraujyje.

Laropirantas slopina PGD_2 sąlygojamą staigų paraudimą, kuris susijęs su nikotino rūgšties vartojimu. Laropirantas neveikia lipidų kiekio kraujyje ir netrikdo nikotino rūgšties poveikio lipidams.

Nikotino rūgštis

Veikimo mechanizmas

Tikslus nikotino rūgšties lipidų kiekį plazmoje modifikuojantis mechanizmas nežinomas. Nikotino rūgštis slopina laisvųjų riebiųjų rūgščių (LRR) išskyrimą iš riebalinio audinio, kas gali prisidėti prie MTL-C, BC, LMTL-C, apo B, TG ir Lp(a) sumažėjimo, taip pat DTL ir apo A-I kiekio padidėjimo kraujyje, ir visa tai susiję su sumažėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Anot dar kitų aiškinimų, kurie nesiremia LRR mažinimu plazmoje kaip svarbiausiu lipidų kiekį modifikuojančiu veiksnio, nikotino rūgštis sąlygoja lipogenezės *de novo* arba riebiųjų rūgščių esterifikacijos į TG kepenyse slopinimą.

Farmakodinaminis poveikis

Nikotino rūgštis sukelia santykinę MTL poklasių pasiskirstymo pasikeitimą iš mažo tankio (didžiausio aterogeniškumo) MTL dalelių į didesnes MTL daleles. Be to, nikotino rūgštis padidina DTL_2 subfrakcija žymesniu mastu negu DTL_3 subfrakciją, tuo būdu padidindamas DTL_2/DTL_3 santykį, kuris yra siejamas su sumažėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizikos sumažėjimu. Egzistuoja hipotezė, kad DTL dalyvauja atgalinėje cholesterolio pernašoje iš audinių į kepenis, slopina su ateroskleroze susijusį kraujagyslių uždegimą ir pasižymi antioksidaciniu ir antitrombotiniu poveikiu.

Vidutinio tankio lipoproteinai (VTL) ir remnantai, kaip ir MTL (lipoproteinai, kurių sudėtyje gausu cholesterolio ir trigliceridų), įskaitant LMTL, taip pat gali skatinti aterosklerozę. Padidėjusi TG koncentracija kraujyje dažnai nustatoma kaip triados dalis kartu su maža $DTL-C$ koncentracija ir mažomis MTL dalelėmis, taip pat susijusi su išeminės širdies ligos (IŠL) nelipidinių medžiagų apykaitos rizikos veiksniais.

Gydymas nikotino rūgštimi mažina mirties bei širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, lėtina aterosklerozės pažeidimų progresavimą arba skatina jų regresavimą. Išeminei širdies ligai gydyti vaistų veiksmingumo tyrimas [The Coronary Drug Project], kuris truko penkis metus ir buvo baigtas 1975 metais, įrodė, kad nikotino rūgštis pasižymi statistiškai reikšmingu teigiamu poveikiu mažinant nemirtino pakartotinio miokardo infarkto (MI) dažnį 30 – 64 metų amžiaus vyrams, kuriems buvo MI. Nors per penkis metus dviejų grupių tiriamųjų bendras mirtingumas buvo panašus, tačiau penkiolikos metų trukmės kumuliacinio pakeičimo tyrimo metu nustatyta 11 % mažiau mirties atvejų nikotino rūgšties grupėje, palyginti su placebo kohorta.

Laropirantas

Veikimo mechanizmas

Nikotino rūgštis sukelia paraudimą pirmiausia dėl prostaglandino D_2 (PGD_2) išsiskyrimo odoje. Genetikos ir farmakologijos tyrimų su gyvūnais metu įrodyta, kad PGD_2 , veikdamas per DP_1 , vieną iš dviejų PGD_2 receptorių, turi didžiausią įtaką nikotino rūgšties sukeliamam paraudimui. Laropirantas yra stiprus ir selektyvus DP_1 antagonistas. Nesitikima, kad laropirantas slopintų prostaglandinų gamybą.

Farmakodinaminis poveikis

Įrodyta, kad laropirantas veiksmingai mažina paraudimo simptomus, kuriuos sukelia nikotino rūgštis. Paraudimo simptomų sumažinimas (įvertintas pagal klausimynus pacientams) koreliavo su nikotino rūgšties sukeliamo kraujagyslių išsiplėtimo sumažinimu (įvertintas pagal kraujo tėkmės odoje matavimus). Tredaptive vartojantiems sveikiems tiriamiesiems išankstinis gydymas 325 mg acetilsalicilo rūgštimi, palyginti su vien Tredaptive vartojimu, neturėjo papildomo naudingo poveikio mažinant nikotino rūgšties sukeliamą paraudimą (žr. 4.8 skyrių).

Be to, laropirantas pasižymi afinitetu tromboksano A_2 receptoriams (TP) (nors jis žymiai silpnesnis TP, palyginti su DP_1). TP turi įtakos trombocitų funkcijai, vis dėlto laropiranto gydomosios dozės

klินิกai reikšmingo poveikio kraujavimo laikui ir kolageno sukeliama trombocitų agregacijai neturėjo (žr. 4.5 skyrių).

Klinikiniai tyrimai

Poveikis lipidams

Tredaptive buvo vienodai veiksmingas visose iš anksto tiksliai apibūdintų pacientų subpopuliacijose, kurios sudarytos pagal rasę, lytį, pradines MTL-C, DTL-C ir TG koncentracijas kraujyje, amžių ir cukrinio diabeto būklę.

Daugiacentriniame dvigubai aklame 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime Tredaptive (2000 mg/40 mg) vieno arba kartu su statinu vartojusiems pacientams, palyginti su placebo vartojusiais, reikšmingai sumažėjo MTL-C (atitinkamai -18,9 % ir -0,5 %), TG (atitinkamai -21,7 % ir 3,6 %), MTL-C:DTL-C (atitinkamai -28,9 % ir 2,3 %), neDTL-C (atitinkamai -19,0 % ir 0,8 %), apo B (atitinkamai -16,4 % ir 2,5 %), BC (atitinkamai -9,2 % ir -0,6 %), Lp(a) (atitinkamai -17,6 % ir 1,1 %), ir BC:DTL-C (atitinkamai -21,2 % ir 1,9 %), taip pat reikšmingai padidėjo DTL-C (atitinkamai 18,8 % ir -1,2 %) ir apo A-I (atitinkamai 11,2 % ir 4,3 %), vertinant pagal pokytį procentais nuo pradinių reikšmių. Apskritai, tarp tiriamų grupių gydymo poveikio skirtumai pagal visus lipidų kriterijus buvo pastovūs visuose tirtų pacientų pogrupuose. Pacientai, vartoję Tredaptive, nikotino rūgšties (pailginto atpalaidavimo formos) arba placebo, taip pat vartojo statinų (29 % atorvastatino [5 – 80 mg], 54 % simvastatino [10 – 80 mg], 17 % kito statino [2,5 – 180 mg] (pravastatino, fluvastatino, rozuvastatino, lovastatino)), iš jų 9 % taip pat vartojo ezetimibo [10 mg]. Poveikis lipidams buvo panašus, nesvarbu ar Tredaptive buvo vartojama vieno ar papildant juo gydymą statinu su arba be ezetimibo.

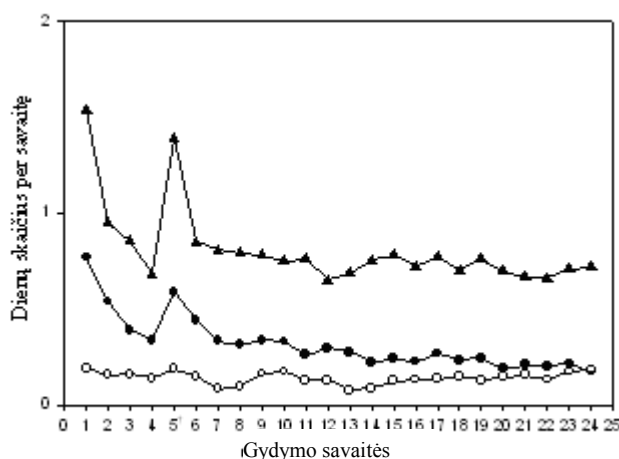
Pakoreguoti pagal placebo MTL-C, DTL-C ir BC kiekio pokyčiai buvo didesni moterims, palyginti su vyrais, ir senyviams (≥ 65 metų) pacientams, palyginti su jaunesniais (< 65 metų) pacientais.

Daugiacentrinio, dvigubai aklo 12 savaičių trukmės faktorialaus tyrimo metu pacientams, 4 savaites vartojusiems 1000 mg/20 mg Tredaptive kartu su simvastatinu, palyginti su tiriamaisiais, kurie vartojo vien simvastatino arba vien 1000 mg/20 mg Tredaptive, kraujyje reikšmingai sumažėjo MTL-C (atitinkamai -44,2 %, -37,4 %, -8,2 %), TG (atitinkamai -25,8 %, -15,7 %, -18,7 %), BC (atitinkamai -27,9 %, -25,8 %, -4,9 %) kiekis ir reikšmingai padidėjo DTL-C (atitinkamai 19,2 %, 4,2 %, 12,5 %) kiekis. Pacientams, vartojusiems 2000 mg/40 mg Tredaptive (2000 mg/40 mg) kartu su simvastatinu, palyginti su tiriamaisiais, kurie vartojo vien Tredaptive (2000 mg/40 mg) arba vien simvastatino 12 savaičių, kraujyje reikšmingai sumažėjo MTL-C (atitinkamai -47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), TG (atitinkamai -33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), apo B (atitinkamai -41,0 %, -28,8 %, -17,1 %) ir BC (atitinkamai -29,6 %, -24,9 %, -9,1 %), taip pat MTL-C:DTL-C (atitinkamai -57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), neDTL-C (atitinkamai -45,8 %, -33,4 %, -18,1 %) ir BC:DTL-C (atitinkamai -43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) kiekis bei reikšmingai padidėjo DTL-C (atitinkamai 27,5 %, 6,0 %, 23,4 %) kiekis. Tolesnė analizė parodė, kad pacientams, vartojusiems Tredaptive (2000 mg/40 mg) kartu su simvastatinu, palyginti su tiriamaisiais, kurie vartojo vien simvastatino, kraujyje reikšmingai padidėjo apo A-I (atitinkamai 8,6 %, 2,3 %) kiekis ir reikšmingai sumažėjo Lp(a) (atitinkamai -19,8 %, 0,0 %) kiekis. Šio tyrimo metu Tredaptive ir > 40 mg simvastatino derinio veiksmingumas ir saugumas netirtas.

Paraudimas

Trijų didelių klinikinių tyrimų metu, skaičiuojant pacientų praneštų paraudimo simptomų dažnį, pacientams, vartojusiems Tredaptive, paraudimas pasireiškė rečiau nei nikotino rūgšties (pailginto atpalaidavimo formų) vartojusiems. 24 savaičių trukmės pirmojo tyrimo metu, kai pacientai ilgą laiką vartojo tam tikrą vaistinį preparatą, Tredaptive gydytiems pacientams vidutinio arba didesnio sunkumo paraudimo dažnis sumažėjo ir buvo panašus į placebo vartojusiems pacientams (žr. 1 paveikslą), tuo tarpu nikotino rūgštimi (pailginto veikimo forma) gydytiems pacientams paraudimo dažnis išliko pastovus (po 6 savaičių).

Paveikslas 1. Vidutinis dienų, kuriomis pasireiškė vidutinio sunkumo ir sunkesnio* paraudimo simptomai, skaičius per savaitę 1 – 24 savaitės laikotarpiu

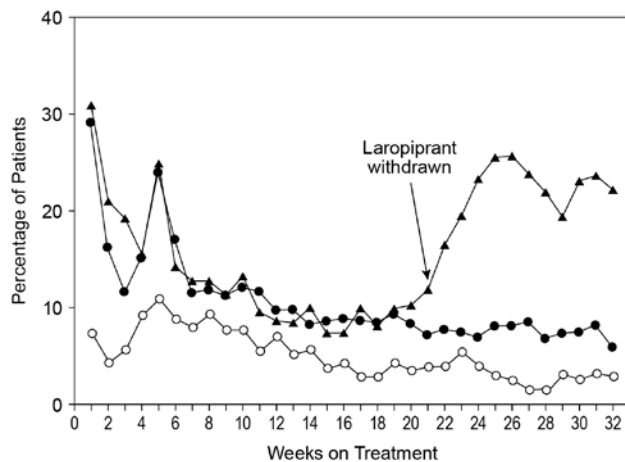


- Tredaptive (nuo 1000 mg/20 mg iki 2000 mg/40 mg 5-ą savaitę)
- ▲ Nikotino rūgštis (pailginto atpalaidavimo nuo 1000 mg iki 2000 mg 5-ą savaitę)
- Placebas
- *įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo, sunkaus arba ypatingai sunkaus staigaus paraudimo simptomai
- †Dozė padidinta 5-ąją savaitę

16 savaitių trukmės antro tyrimo metu, kai buvo galima vartoti acetilsalicilo rūgštį, Tredaptive vartojusiems pacientams dienų skaičius per savaitę, kuriomis pasireiškė vidutinio sunkumo arba sunkesnis staigus paraudimas, buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su nikotino rūgšties (pailginto atpalaidavimo formą didinant 12 savaitių per kelis etapus nuo 500 mg iki 2000 mg) vartojusiais ($p < 0,001$).

Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai kurtas, placebo kontroliuotas 32 savaitių trukmės klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti laropiranto nutraukimo poveikį, parodė, kad pacientams, kuriems yra dislipidemija ir kuriems laropiranto vartojimas buvo nutrauktas po 20 Tredaptive vartojimo savaitių, lyginant su toliau Tredaptive vartojusiais pacientais, pasireiškė reikšmingai didesnis paraudimas, skaičiuojant dienų skaičių per savaitę, kuriomis buvo vidutinio sunkumo ar sunkesnis paraudimas; $p < 0,001$; 2 paveikslėlis. Vidutinio sunkumo ir sunkaus paraudimo paplitimas ir dažnis Tredaptive gydytiems pacientams tyrimo eigoje mažėjo.

2 paveikslėlis
Pacientų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkesnio paraudimo simptomai, procentinė dalis per 1 - 32-ąją savaites



- Tredaptive
- ▲ Tredaptive → nikotino rūgštis (laropiranto vartojimas buvo nutrauktas 21-ąją savaitę)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su Tredaptive visuose vaikų pogrupiuose suteiktai homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti Tredaptive rezultatus tyrimų su 7-18 metų vaikų populiacijos pogrupiu suteiktai heterozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos indikacijai (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Nikotino rūgštis

Valgio metu išgėrus 2000 mg nikotino rūgšties dviejų nikotino rūgšties ir laropipranto modifikuoto atpalaidavimo tablečių pavidalu, nikotino rūgštis organizme buvo greitai absorbuota. Laiko, per kurį susidarė didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), mediana buvo 4 valandos, vidutinis plotas, kurį koordinatinių sistemoje riboja koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko kreivė (angl. AUC_{0-last}) – maždaug 58,0 $\mu M \cdot val.$ ir didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje (angl. C_{max}) vidurkis – maždaug 20,2 μM . Remiantis nikotino rūgšties dozės kiekiu, išsiskiriančiu su šlapimu, biologinis prieinamumas yra ne mažesnis kaip 72 % valgio metu ar nevalgius. Labai riebus maistas kartu vartojamas geriamosios nikotino rūgšties biologiniam prieinamumui įtakos nedaro.

Laropiprantas

Valgio metu išgėrus 40 mg laropipranto dviejų nikotino rūgšties ir laropipranto modifikuoto atpalaidavimo tablečių pavidalu, laropiprantas organizme buvo greitai absorbuotas, T_{max} mediana buvo 1 valanda, $AUC_{0-\infty}$ vidurkis – maždaug 13 $\mu M \cdot val.$ ir C_{max} vidurkis – maždaug 1,6 μM . Labai riebus maistas įtakos absorbcijos greičiui ir mastui nedaro. Laropipranto farmakokinetika yra tiesinė didinant dozę, proporcingai didėja AUC ir C_{max} ir nėra klierenso priklausomumo nuo laiko įrodymų.

Nevalgius nuo vakaro ir ryte išgėrus 40 mg laropipranto dviejų nikotino rūgšties ir laropipranto modifikuoto atpalaidavimo tablečių pavidalu, vidutinis absoliutus laropipranto biologinis prieinamumas yra 71 %.

Pasiskirstymas

Nikotino rūgštis

Mažiau nei 20 % nikotino rūgšties prisijungia prie kraujo serumo baltymų.

Laropiprantas

Sušvirkštus į veną vieną 40 mg laropipranto dozę, sveikų žmonių organizme vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai kraujyje būna nusistovėjusi pusiausvyrinė koncentracija yra maždaug 70 litrų. Laropiprantas gausiai (>99 %) prisijungia prie plazmos baltymų ir šis jungimasis nuo jo koncentracijos nepriklauso. Laropiprantas prasiskverbia žiurkių ir triušių placenta.

Biotransformacija

Nikotino rūgštis

Nikotino rūgštis aktyviai metabolizuojama pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu dviem keliais, kurie priklauso nuo dozės dydžio ir jos absorbcijos greičio. Pirmojo kelio metu susidaro nikotinamido adenino dinukleotidas (NAD) ir nikotinamidas. Žmonių organizme nikotinamidas toliau daugiausia metabolizuojamas į N-metilnikotinamidą (MNA) ir į N-metil-2-piridon-5-karboksamidą (2PI). Antrojo kelio metu glicinas jungiamas su nikotino rūgštimi, kad susidarytų nikotinšlapimo rūgštis (NSR). Vartojant mažas nikotino rūgšties dozes arba esant lėtai absorbcijai, vyrauja pirmasis kelias. Vartojant didesnes dozes arba pagreitėjus absorbcijai, NAD kelias įsotinamas, dėl to didinant geriamąją dozę didėja nepakitusios nikotino rūgšties frakcija kraujotakoje. Remiantis proporcingu dozei NSR

koncentracijos plazmoje padidėjimu nuo 1000 mg iki 2000 mg, glicino konjugacijos kelias vartojant klinikai reikšmingas dozes būna neįsotintos.

Tyrimų *in vitro* metu nikotino rūgštis ir jos metabolitai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 arba CYP3A4 sąlygotų reakcijų ir UGT1A1 sąlygotos estradiolio 3-glukuronizavimo reakcijos neslopino.

Laropirantas

Laropirantas daugiausia metabolizuojamas acilgliukuronizavimo metu ir nedidelė dalis oksidacijos metu, po to šalinamas gliukuronido pavidalu su išmatomis (per tulžį) ir su šlapimu. Laropirantas ir jo acilgliukuronido junginys yra pagrindinės žmogaus plazmoje cirkuliuojančios vaistinio preparato sudedamosios dalys. Tyrimų *in vitro* metu įrodyta, kad laropiranto acilgliukuronido junginio afinitetas 65 kartus mažesnis nei laropiranto, todėl nesitikiama, kad jis prisideda prie bendro laropiranto poveikio DP₁ receptorių aktyvumui. Laropirantas (susidedantis iš neabsorbuotos veikliosios medžiagos ir (arba) hidrolizuoto gliukurono rūgšties junginio) yra pagrindinė sudedamoji dalis (73 % radioaktyvumo), nustatoma išmatose. Acilgliukuronido junginys (64 % radioaktyvumo) yra pagrindinė sudedamoji dalis, nustatoma šlapime, tuo tarpu pirminio junginio nustatomas kiekis mažesnis (5 %). Pagrindinis fermentas, katalizuojantis metabolizuojamo laropiranto oksidaciją, yra CYP3A4, tuo tarpu, UGT izofermentai (1A1, 1A3, 1A9 ir 2B7) katalizuoja acilgliukuronizavimą.

Eliminacija

Nikotino rūgštis

Nikotino rūgštis daugiausia šalinama su šlapimu metabolitų pavidalu.

Laropirantas

Šalinant laropirantą pirmiausiai vyksta acilgliukuronizavimas, po kurios susidaręs gliukuronidas išskiriamas su išmatomis (per tulžį) ir su šlapimu. Iš žmonių, išgėrusių žymeto [¹⁴C] laropiranto, organizmo maždaug 68 % dozės išsiskyrė su išmatomis (pirmiausiai kaip pirminis junginys, susidedantis iš neabsorbuotos veikliosios medžiagos ir (arba) hidrolizuoto gliukurono rūgšties junginio) ir 22 % išsiskyrė su šlapimu (pirmiausiai kaip metabolitai). Didžioji dozės dalis pašalinta per 96 valandas. Valgio metu išgėrus 40 mg laropiranto dozę dviejų modifikuoto atpalaidavimo nikotino rūgšties ir laropiranto tablečių pavidalu, jo tariamasis galutinės pusinės eliminacijos periodas (t_{1/2}) truko maždaug 17 valandų. Vartojant lopiramato dozę kartą per dieną, farmakokinetinė pusiausvyra nusistovėjo per 2 paras, vaisto kumuliacija buvo minimali (AUC padidėjo maždaug 1,3 karto ir C_{max} maždaug 1,1 karto).

Farmakokinetika specialioji grupių pacientų organizme

Inkstų nepakankamumas

Tredaptive. Vartojimo inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams tyrimų nėra.

Nikotino rūgštis. Žr. 4.4 skyrių.

Laropirantas. 40 mg laropiranto vartojusiems pacientams, kurie sirgo sunkiu inkstų nepakankamumu ir dializės nebuvo atliekamos, klinikai reikšmingo laropiranto AUC ir C_{max} pokyčių nenustyta, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais. Kadangi poveikio sunkiu inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams nestebėta, todėl poveikio nesitikiama ir pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir lengvu inkstų nepakankamumu. Vis dėlto, iš šio tyrimo duomenų daryti išvadų apie galutinės inkstų nepakankamumo stadijos ir dializės poveikį laropiranto farmakokinetikai negalima.

Kepenų nepakankamumas

Tredaptive. Vartojimo kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams tyrimų nėra.

Nikotino rūgštis. (Žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

Laropiprantas. Remiantis vaistinio preparato, kuris visų pirma metabolizuojamas kepenyse, savybėmis, vidutinio sunkumo kepenų liga turi reikšmingą poveikį laropipranto farmakokinetikai, kurios metu AUC ir C_{max} padidėja atitinkamai maždaug 2,8 ir 2,2 karto.

Lytis

Nikotino rūgštis. Dėl lyties dozės keisti nereikia. Lytis klinikai reikšmingo poveikio nikotino rūgšties (pailginto atpalaidavimo formos) farmakokinetikai neturi. Vyrams ir moterims geriamojo Tredaptive biologinis prieinamumas yra toks pat. Moterims, palyginti su vyrais būna šiek tiek nikotinšlapimo rūgšties ir nikotino rūgšties koncentracija plazmoje.

Laropiprantas. Dėl lyties dozės keisti nereikia. Lytis klinikai reikšmingos įtakos laropipranto farmakokinetikai nedaro.

Senyvi žmonės

Nikotino rūgštis. Farmakokinetikos tyrimų su senyvais žmonėmis (65 metų ir vyresniais) duomenų nėra. Remiantis bendra 18 – 65 metų amžiaus tiriamųjų analize, amžius klinikai reikšmingos įtakos nikotino rūgšties (pailginto atpalaidavimo formos) farmakokinetikai nedaro.

Laropiprantas. Senyviems žmonėms dozės keisti nereikia. Amžius klinikai reikšmingos įtakos laropipranto farmakokinetikai nedaro.

Vaikų populiacija

Tredaptive. Su vaikais klinikinį tyrimų neatlikta.

Rasė

Nikotino rūgštis. Dėl rasės dozės keisti nereikia. Remiantis bendra farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvavo ispanų, baltosios, juodosios ir vietinių amerikiečių rasių tiriamieji, duomenų analize, rasė klinikai reikšmingos įtakos nikotino rūgšties (pailginto atpalaidavimo formos) farmakokinetikai nedaro. Pacientams kinams Tredaptive kartu su simvastatinu arba ezetimibo ir simvastatino (ypač jei simvastatino dozė yra 40 mg ar didesnė) derinį skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Laropiprantas. Dėl rasės dozės keisti nereikia. Remiantis bendra farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvavo baltosios, ispanų, juodosios ir vietinių amerikiečių rasių tiriamieji, duomenų analize, rasė klinikai reikšmingos įtakos laropipranto farmakokinetikai nedaro.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tredaptive

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

Kartu vartojamų nikotino rūgšties ir laropipranto saugumas įvertintas su šunimis ir žiurkėmis. Šio derinio tyrimų metu nustatyti toksiškumo duomenys atitiko nustatytuosius, vartojant nikotino rūgšties ir laropipranto atskirai.

Nikotino rūgštis

Skrandžio degeneracija ir hepatocitų vakuolizacija nustatyta žiurkėms po 6 mėnesių vaisto vartojimo, kai vaistinio preparato ekspozicija jų organizme buvo mažiausiai 179 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC. Retinopatija ir (arba) ragenos pažeidimai nustatyti šunims po 6 mėnesių vaisto vartojimo, kai vaistinio preparato ekspozicija jų organizme buvo mažiausiai 240 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC.

Pelėms nikotino rūgštis, kurios buvo skiriama visą jų gyvenimą, kancerogeninio poveikio nesukėlė. Šio tyrimo metu pelių vartota dozė buvo nuo 9 iki 13 kartų didesnė už žmonių vartojamą 2000 mg per

parą nikotino rūgšties dozę, skaičiuojant pagal mg/m^2 . Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, kad nikotino rūgštis mutageninio poveikio nesukelia.

Nepageidaujamų nikotino rūgšties poveikių abiejų lyčių žiurkių vaisingumui nepastebėta, kai ekspozicija buvo maždaug 391 kartą didesnė už nikotino rūgšties AUC žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos nikotino rūgšties paros dozės AUC.

Žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nikotino rūgštis nesukėlė, kai ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 253 arba 104 kartų didesnė už nikotino rūgšties AUC žmogaus organizme vartojant žmogui rekomenduojamą nikotino rūgšties paros dozę. Buvo stebėti toksiniai poveikiai žiurkių vaisiams (reikšmingas vaisiaus svorio sumažėjimas, susijęs su sumažėjusiu sukaulėjusių kryžmeninių ir uodeginių stuburo slankstelių skaičiumi ir padidėjusiu dažniu vaisių, kuriuose aptiktos nepasibaigusio kaulėjimo vietos) nesant jokių toksinio poveikio motinai požymių, kai ekspozicija buvo maždaug 959 kartus didesnė už nikotino rūgšties AUC žmogaus organizme vartojant žmogui rekomenduojamą nikotino rūgšties paros dozę. Panašūs su gydymu susiję pokyčiai buvo stebėti triušių vaisiuose, tačiau kartu esant ir toksiniam poveikiui vaisingoms patelėms, kai ekspozicija buvo maždaug 629 kartus didesnė už už nikotino rūgšties AUC žmogaus organizme vartojant žmogui rekomenduojamą nikotino rūgšties paros dozę.

Laropiprantas

Kartotinių dozių tyrimo metu, kai vaistinio preparato vartota iki 6 mėnesių žiurkėms buvo nustatyta ketonurija ir hepatoceliulinė centrolobulinė hipertrofija. Hepatoceliulinės centrolobulinės hipertrofijos pasireiškimas buvo susijęs su graužikams specifinio fermento indukcija. Dozė, nesukelianti šalutinio poveikio (*angl. No-observed-adverse-effect level*, NOAEL), buvo mažiausiai 118 kartų didesnė už vaistinio preparato ekspoziciją, atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC.

Visų tyrimų su šunimis metu buvo nustatyta padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas kraujo serume, kai vaistinio preparato sisteminė ekspozicija jų organizme buvo mažiausiai 14 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC. Tyrimų su šunimis metu kitokio poveikio nenustatyta, kai vaistinio preparato ekspozicija jų organizme buvo mažiausiai 100 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC.

2 metų trukmės tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu laropiprantas kancerogeninio poveikio nesukėlė, kai tirta didžiausių dozių vartojimas, kurios atitinka mažiausiai nuo 218 iki 289 kartų didesnę vaistinio preparato ekspoziciją, atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC.

Eilės genetinės toksikologijos tyrimų metu laropiprantas mutageninio arba klastogeninio poveikio nesukėlė.

Žiurkių patinams ir patelėms laropipranto buvo skiriama prieš poravimąsi ir poravimosi metu. Nepageidaujamo poveikio vaisingumui nestebėta, kai vaistinio preparato sisteminė ekspozicija jų organizme buvo mažiausiai 289 kartus didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC.

Laropiprantas žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nesukėlė, kai vaistinio preparato sisteminės ekspozicijos lygis jų organizme buvo mažiausiai 153 ir 438 kartus didesnis už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC. Toksiškumo reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis rodo, kad nežymiai sumažėjo su vaisto vartojimu susijusio patelės kūno svorio ir vaisiaus kūno svorio vidurkiai, šiek tiek padidėjo žiurkių jauniklių krintamumas ir padidėjo perteklinių šonkaulių bei krūtinkaulio nevisiško sukaulėjimo dažnis vaisiui, kai vaistinio preparato sisteminė ekspozicija jų organizme buvo mažiausiai 513 kartų didesnė už atsirandančią žmogaus organizme, remiantis žmogui rekomenduojamos paros dozės AUC.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hipromeliozė (E464)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)
Natrio stearilfumaratas
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

PVC/Aclar lizdinės plokštelės: 2 metai.
Aliuminio/Aluminio lizdinės plokštelės: 18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Nepermatomoje PVC/Aclar lizdinėje plokštelėje su išspaudžiamu aliuminio dangteliu yra 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių. Pakuotėje yra 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės, dauginėse pakuotėse yra po 196 (2 pakuotės po 98) modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Pakuotėje yra 49 modifikuoto atpalaidavimo tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Aliuminio/Aluminio lizdinėje plokštelėje su išspaudžiamu dangteliu yra 7 modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Pakuotėje yra 14, 28, 56, 168 modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Pakuotėje yra 32 modifikuoto atpalaidavimo tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

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. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. liepos mėn. 3 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Farmakologinio budrumo sistema

Rinkodaros teisės turėtojas turi užtikrinti rinkodaros teisės bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinių preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

Rizikos valdymo planas (RVP)

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja vykdyti farmakologinio budrumo veiklą, išsamiai aprašytą farmakologinio budrumo plane, pateiktame rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje ir Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) suderintuose jo atnaujinimuose).

Remiantis CHMP žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemų rekomendacijomis, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas kartu su kitu periodiškai atnaujinamu saugumo protokolu (PSUR).

Be to, atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- gavus naujos informacijos, kuri gali įtakoti esamą saugumo specifikaciją, farmakologinio budrumo planą arba rizikos mažinimo veiklą;
- per 60 dienų po to, kai pasiekiamas svarbus farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo etapas;
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANR IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (Alu/Alu lizdinei plokštei)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tredaptive 1000 mg/20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Nikotino rūgštis ir laropiprantas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 1000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropipranto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
168 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
32 x 1 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/08/459/009 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/010 28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/011 56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/013 168 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/014 32 x 1 modifikuoto atpalaidavimo tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tredaptive

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (PVC/Aclar lizdinei plokštei)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tredaptive 1000 mg/20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Nikotino rūgštis ir laropirantas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 1000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropiranto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
28 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
56 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
84 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
98 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
168 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Dauginė pakuotė, kurioje yra 196 (2 pakuotės po 98) modifikuoto atpalaidavimo tabletės
49 x 1 modifikuoto atpalaidavimo tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIAI

EU/1/08/459/001 14 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/002 28 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/003 56 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/004 84 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/005 98 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/006 168 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/007 196 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/008 49 x1 modifikuoto atpalaidavimo tablečių
EU/1/08/459/012 196 (2 pakuotės po 98) modifikuoto atpalaidavimo tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IR PARDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tredaptive

INFORMACIJA ANT TARPINĖS KARTONO DĖŽUTĖS

Dauginės pakuotės po 196 (2 pakuotės po 98 modifikuoto atpalaidavimo tabletės) – be mėlynosios dėžutės (PVC/Aclar lizdinei plokštei)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tredaptive 1000 mg/20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Nikotino rūgštis ir laropirantas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje modifikuoto atpalaidavimo tabletėje yra 1000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropiranto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

98 modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Dauginės pakuotės komponentų negalima parduoti atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/08/459/012

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tredaptive 1000 mg/20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės
Nikotino rūgštis ir laropirantas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tredaptive 1000 mg/20 mg modifikuoto atpalaidavimo tabletės nikotino rūgštis ir laropiprantas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tredaptive ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tredaptive
3. Kaip vartoti Tredaptive
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tredaptive
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tredaptive ir kam jis vartojamas

Jūsų vaisto pavadinimas yra Tredaptive. Jo sudėtyje yra dvi skirtingos veikliosios medžiagos:

- nikotino rūgštis, lipidų kiekį modifikuojantis vaistas,
- laropiprantas, kuris mažina paraudimą, dažnai nikotino rūgšties šalutinį poveikį.

Kaip veikia Tredaptive

Tredaptive vartojamas papildomai kartu su dieta:

- mažinti "blogąjį" cholesterolio kiekį kraujyje. Vaistas tai atlieka mažindamas bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir riebiųjų medžiagų, vadinamų trigliceridais, ir apo B (sudėtinės MTL dalies) kiekį kraujyje.
- padidinti "gerąjį" cholesterolio (DTL cholesterolio) ir apo A-I (sudėtinės DTL dalies) kiekį kraujyje.

Ką turėčiau žinoti apie cholesterolį ir trigliceridus?

Cholesterolis yra vienas iš riebalų, aptinkamų Jūsų kraujyje. Iš esmės bendras cholesterolis susideda iš "blogąjo" (MTL) ir "gerąjo" (DTL) cholesterolio.

MTL cholesterolis dažnai vadinamas "bloguoju" cholesteroliu, nes jis gali kauptis arterijų sienelėje ir suformuoti plokštelę. Ilgainiui ši plokštelė didėdama gali sukelti arterijų užsikimšimą. Šis užsikimšimas gali sulėtinti ar sustabdyti kraujo tėkmę į gyvybiškai svarbius organus, tokius kaip širdis ir smegenys. Nutrūkus kraujo tėkmei gali ištikti širdies priepuolis arba insultas.

DTL cholesterolis dažnai vadinamas "geruoju" cholesteroliu, nes jis padeda sulaikyti "blogąjį" cholesterolį, kad nesikaupytų arterijose ir apsaugo nuo širdies ligų.

Trigliceridai yra dar vieni riebalai kraujyje. Jie gali padidinti širdies sutrikimų riziką.

Daugumai žmonių iš pradžių cholesterolio apykaitos sutrikimų požymių nėra. Cholesterolio kiekį kraujyje gydytojas Jums gali nustatyti paprasto kraujo tyrimo metu. Reguliariai lankykitės pas gydytoją, kad sektumėte Jūsų cholesterolio kiekio pokyčius ir su gydytoju aptartumėte gydymo tikslus.

Tredaptive yra vartojamas kaip priemonė, papildanti dietą ir fizinius pratimus, pirminė hipercholesterolemija arba mišria dislipidemija sergantiems pacientams:

- kai Jūsų cholesterolio kiekio vienu statinu (kepenyse veikiančių cholesterolio kiekį mažinančių vaistų grupės preparatu) kontroliuoti nepavyksta.
- kai netoleruojate statino arba Jums vartoti šios grupės vaisto nerekomenduojama.

Sudėtine mišria dislipidemija sergančių pacientų kraujyje yra per daug „blogojo“ MTL cholesterolio ir trigliceridų (tam tikrų riebalų) ir per mažai „gerojo“ DTL cholesterolio. Pirminė hipercholesterolemija esti tuomet, kai kraujyje yra per daug cholesterolio. Pirminė reiškia tai, kad hipercholesterolemijos priežasties nustatyti nepavyksta.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tredaptive

Tredaptive vartoti negalima:

- jeigu yra alergija nikotino rūgščiai, laropiprantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu kepenų funkcija sutrikusi;
- jeigu yra opa skrandyje;
- jeigu kraujuoja iš arterijos.

Jei bet kuris iš išvardintų punktų Jums tinka, Tredaptive nevartokite. Jei kyla abejonų, prieš vartojant Tredaptive pasikalbėkite su savo gydytoju ar vaistininku.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui visas savo ligas. Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti ir vartodami šį vaistą:

- jeigu yra padidėjęs jautrumas;
- jeigu sergate ar sirgote kepenų liga, gelta (kepenų sutrikimu, dėl kurio pagelsta oda ir akių baltymas) arba kepenų, tulžies pūslių ir latakų liga;
- jeigu inkstų funkcija sutrikusi;
- jeigu skydliaukės funkcija sutrikusi;
- jeigu vartojate daug alkoholio;
- jeigu Jūs ar Jūsų kraujo giminaičiai serga paveldima raumenų liga;
- jeigu yra buvę raumenų sutrikimų vartojant vaistus, vadinamus "statinais" arba fibratais, kurie mažina cholesterolio kiekį.
- jeigu pajutote nepaaiškinamą raumenų skausmą, padidėjusį raumenų jautrumą arba raumenų silpnumą. Jeigu yra šių požymių, nedelsiant kreipkitės į gydytoją;
- jeigu padidėjęs cukraus kiekis kraujyje arba sergate cukriniu diabetu;
- jeigu širdies funkcija sutrikusi;
- jeigu numatoma atlikti chirurginę operaciją;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu fosforo kiekis kraujyje sumažėjęs;
- jeigu esate vyresnis (-ė) nei 70 metų;
- esate kinų tautybės ir vartojate simvastatiną (statiną) arba vaistą, kurio sudėtyje yra simvastatino.

Jei nesate tikri, ar kuris iš išvardytų punktų tinka Jums, pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti Tredaptive.

Kraujo tyrimai ir stebėjimas

- Reguliariai lankytis pas gydytoją, kad patikrintų MTL (blogojo) ir DTL (gerojo) cholesterolio bei trigliceridų kiekį.

- Prieš pradėdant vartoti Tredaptive, gydytojas turėtų atlikti kraujo tyrimą, kad patikrintų, ar kepenų funkcija nesutrikusi.
- Pradėjus vartoti Tredaptive, gydytojas taip pat norės periodiškai atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar kepenų funkcija nesutrikusi ir dėl kitokio šalutinio poveikio.

Vaikai ir paaugliai

Tredaptive poveikis jaunesniems nei 18 metų vaikams ir paaugliams netirtas. Dėl to Tredaptive vaikams ir paaugliams iki 18 metų vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Tredaptive

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, vitaminus ir vaistažolių preparatus, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardintų medikamentų:

- vaistų, vartojamų kraujospūdžiui mažinti;
- cholesterolio kiekiui mažinti vartojamų vaistų, vadinamų "tulžies rūgštis surišančiomis medžiagomis", pavyzdžiui kolestiraminu;
- zidovudino, vaisto, vartojamo ŽIV gydyti;
- midazolamo, vaisto, vartojamo mieguistumui sukelti prieš kai kurias medicinines procedūras;
- vitaminų arba maisto papildų, kurių sudėtyje yra nikotino rūgšties;
- klopidoirelio ir acetilsalicilo rūgšties (ASA), vaistų, kurie apsaugo nuo pavojingų kraujo krešulių susidarymo;
- cholesterolio kiekiui mažinti vartojamų vaistų, vadinamų "statinais".

Taip pat pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate simvastatino (statino) arba vaisto, kurio sudėtyje yra simvastatino, ir esate kinų tautybės.

Jei nesate tikri, ar kuris iš išvardytų punktų tinka Jums, pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti Tredaptive.

Tredaptive vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

- Kad sumažėtų paraudimo tikimybė, venkite gerti alkoholio ar karštų gėrimų arba valgyti aštraus maisto maždaug tuo laiku, kai reikia vartoti Tredaptive dozę.
- Svarbu laikytis patarimų, pateiktų 3 skyriuje **Kaip vartoti Tredaptive**.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu Tredaptive vartoti nerekomenduojama, nebent tai yra aiškiai reikalinga.

Prieš pradėdami vartoti Tredaptive, pasitarkite su savo gydytoju, jeigu:

- esate nėščia arba planuojate pastoti. Ar Tredaptive pakenks Jūsų vaisiui, nežinoma.
- maitinate krūtimi arba planuojate tai daryti. Ar Tredaptive pateks į motinos pieną, nežinoma. Vis dėlto nikotino rūgštis, Tredaptive sudėtinė dalis, patenka į motinos pieną.

Jeigu esate nėščia arba maitinate krūtimi, pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Gydytojas nuspręs, ar Tredaptive Jums tinka vartoti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kuriems pacientams išgėrus Tredaptive svaigo galva. Jeigu Jums pasireiškia galvos svaigimas, pavartojus Tredaptive venkite vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Tredaptive sudėtyje yra laktozės

Tredaptive sudėtyje yra cukraus, vadinamo laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Tredaptive

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

- Pradžioje vartokite po vieną tabletę per parą.
- Po 4 savaičių Jūsų gydytojas dozę gali padidinti iki dviejų tablečių per parą.
- Jeigu pradėsite vartoti vietoje vaisto, kurio sudėtyje yra 2000 mg ir daugiau pailginto atpalaidavimo nikotino rūgšties, gydytojas gali iš karto paskirti Jums po dvi Tredaptive tabletes per parą. Jeigu pradėsite vartoti vietoje vaisto, kurio sudėtyje yra mažiau kaip 2000 mg pailginto atpalaidavimo nikotino rūgšties, Jūs turite pradėti gerti po vieną Tredaptive tabletę per parą. Po 4 savaičių Jūsų gydytojas Tredaptive dozę gali padidinti iki dviejų tablečių per parą.

Kaip vartoti

- Vartokite Tredaptive vieną kartą per parą vakare arba prieš miegą.
- Tredaptive vartokite valgio metu.
- Tabletę nurykite visą. Kad vaistas veiktų kaip numatyta, prieš nuryjant, tabletes skaldyti, laužti, traiškyti ar kramtyti negalima.
- Venkite alkoholio ar karštų gėrimų gerti arba aštraus maisto valgyti maždaug tuo laiku, kai reikia vartoti Tredaptive dozę. Tai sumažins paraudimo (odos raudonio, šilumos pojūčio, niežulio arba dilgčiojimo, ypač galvoje, kakle, krūtinėje ir viršutinėje nugaros dalyje) tikimybę.
- Aspirinas, išgertas prieš Tredaptive vartojimą, paraudimo nesumažina labiau nei vartojant vien Tredaptive. Todėl nebūtina vartoti aspirino, kad sumažėtų paraudimo simptomai. Jei vartojate aspirino dėl bet kokios kitos priežasties, toliau vadovaukitės savo gydytojo paskyrimais.

Ką daryti pavartojus per didelę Tredaptive dozę?

- Perdozavus buvo pastebėti šie šalutiniai poveikiai: paraudimas, galvos skausmas, niežėjimas (niežulys), pykinimas, galvos svagimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir nugaros skausmas.
- Pavartojus per didelę dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

Pamiršus pavartoti Tredaptive

- Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Kitą vakarą ar prieš miegą toliau gerkite paskirtą dozę. Vis dėlto, jeigu Tredaptive nevartojote 7 ar daugiau dienų iš eilės, prieš iš naujo pradėdami vartoti Tredaptive, pasitarkite su gydytoju.

Nustojus vartoti Tredaptive

Nenustokite vartoti Tredaptive, nepasitarę su savo gydytoju. Gali atsinaujinti cholesterolio apykaitos sutrikimas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tredaptive šalutiniai poveikiai

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- paraudimas (dažniausiai pasireiškia odos raudoniu, šilumos pojūčiu, niežuliu arba dilgčiojimu, ypač galvoje, kakle, krūtinėje ir viršutinėje nugaros dalyje). Jei pasireiškia paraudimas, dažniausiai požymiai labiausiai pastebimi pradžioje ir paprastai ilgainiui mažėja.

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- galvos svaigimas;
- plaštakų ar pėdų dilgčiojimas arba tirpimas;
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- skrandžio veiklos sutrikimas ar rėmuo;
- pykinimas (šleikštulio pojūtis);
- vėmimas;
- niežėjimas (niežulys);
- išbėrimas;
- dilgėlinė.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- podagra;
- nemiga;
- svaigulys;
- palpitacijos (savo širdies plakimo jautimas);
- kraujospūdžio sumažėjimas;
- dusulys;
- odos sausmė;
- išbėrimas lygiais raudonais taškeliais;
- raumenų skausmas ar jautrumas;
- šaltkrėtis;
- skausmas;
- rankų ar kojų pirštų arba kulkšnių patinimas.

Be to, vienas ar daugiau iš toliau išvardytų požymių buvo nustatyti kaip padidėjusio jautrumo reakcijos Tredaptive dalis.

- veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas arba rijimas (angioedema, kurią gali prireikti tuojau pat gydyti);
- nualpimas;
- dusulys;
- sumažėjusi šlapinimosi ir tuštinimosi funkcijų kontrolė;
- šaltas prakaitas;
- drebulys;
- šiurpulys;
- kraujospūdžio padidėjimas;
- lūpų patinimas;
- deginimo pojūtis;
- viso kūno išbėrimas;
- sąnarių skausmas;
- kojų patinimas;
- greitas širdies plakimas.

Reti (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- sloga;
- sumažėjusi gliukozės (cukraus) tolerancija;
- nerimas;
- migrena;
- alpulys;
- greitas ar nereguliarus širdies plakimas;
- galvos svaigimas atsistoiant;
- raugėjimas;

- skrandžio opa;
- odos liga, pasireiškianti tamsiomis aksominėmis plokštelėmis, vadinama juodąja akantoze;
- patamsėjusios odos dėmės;
- prakaitavimas;
- raumenų silpnumas;
- silpnumas;
- išplitęs patinimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

Be to, įprastai vartojant Tredaptive ir (arba) kitus nikotino rūgšties turinčius vaistus (vieną ir (arba) kartu su tam tikru cholesterolio kiekį mažinančiu vaistu) buvo pastebėta:

- netikėta sunki alerginė reakcija (anafilaksinis šokas). Jos simptomai yra alpulis, dusulys, švokštimas ar sunkumas kvėpuoti, veido, lūpų, liežuvio niežėjimas ar odos dilgėlinė. **Ši būklė reikalauja neatidėliotinos medicinos pagalbos;**
- akių ligos, vadinamos toksine ambliopija ir cistine geltonosios dėmės edema, kurios gali sąlygoti neryškų, pablogėjusį matymą ar apakimą;
- odos ir (arba) akių pageltimas (gelta);
- pūslelinis išbėrimas.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. Kaip laikyti Tredaptive

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po "Tinkami" nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tredaptive sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra nikotino rūgštis ir laropiprantas. Kiekvienoje tabletėje yra 1000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropiranto.
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozė (E464), koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551), natrio stearilfumaratas, hidroksipropilceliuliozė (E463), mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas ir magnio stearatas.

Šis vaistas tiekiamas modifikuoto atpalaidavimo tablečių pavidalu. Tai reiškia, kad viena ar daugiau veikliųjų medžiagų išsiskiria lėtai per tam tikrą laiką.

Tredaptive išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kiekviena modifikuoto atpalaidavimo tabletė yra kapsulės formos, balta ar balkšva, vienoje jos pusėje yra žyma "552"

Nepermatomos PVC/Aclar lizdinės plokštelės su išspaudžiamu aliumininiu dangteliu. Pakuotėje yra 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 modifikuoto atpalaidavimo tabletės, dauginėse pakuotėse yra po 196 (2

pakuotės po 98) modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Pakuotėje yra 49 modifikuoto atpalaidavimo tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės su išspaudžiamu dangteliu. Pakuotėje yra 14, 28, 56, 168 modifikuoto atpalaidavimo tabletės. Pakuotėje yra 32 modifikuoto atpalaidavimo tabletės perforuotoje vienadozėje lizdinėje plokštelėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 42
msd_lietuva@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Merck Sharp and Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.