

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tredaptive 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes (*nicotinic acid*) un 20 mg laropipranta (*laropiprant*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra ilgstošās darbības tablete satur 128,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Kapsulas veida, balta vai iedzeltena tablete ar iegravētu "552" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Tredaptive ir indicēts dislipidēmijas ārstēšanai, īpaši pieaugušajiem pacientiem ar kombinēto jaukto dislipidēmiju (ko raksturo paaugstināts ZBL holesterīna un triglicerīdu līmenis un zems ABL holesterīna līmenis) un pieaugušajiem pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju (heterozigotisku ģimenes un sporādisku).

Pacientiem Tredaptive jālieto kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem) gadījumos, kad HMG-CoA reduktāzes inhibitoru holesterīna līmeni pazeminošā iedarbība nav pietiekama. Monoterapijā to var lietot tikai tiem pacientiem, kuriem HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana nav piemērota vai kuri to nepanes. Ārstēšanas laikā ar Tredaptive jāturpina ievērot diētu un jāveic citi nefarmakoloģiskie pasākumi (piemēram, treniņi, ķermeņa masas samazināšana).

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Sākuma deva ir viena ilgstošās darbības tablete (1000 mg nikotīnskābes/20 mg laropipranta) dienā. Pēc četrām nedēļām iesaka pacientam devu palielināt līdz uzturošai devai 2000 mg/40 mg, kas ir divas ilgstošās darbības tabletes (1000 mg/20 mg katra) vienu reizi dienā. Nav pētītas dienas devas, kas pārsniedz 2000 mg/40 mg, un tādēļ tās lietot neiesaka.

Ja Tredaptive nav lietots mazāk par 7 dienām pēc kārtas, pacienta ārstēšanu var atsākt ar pēdējo lietoto devu. Ja Tredaptive nav lietots 7 vai vairāk dienas pēc kārtas, ārstēšana 1. nedēļā jāatsāk ar 1000 mg/20 mg devu, pēc tam turpinot ar 2000 mg/40 mg uzturošo devu.

Pacienti, kuri iepriekš lietojuši 2000 mg vai lielākas nikotīnskābi saturošu ilgstošās darbības zāļu devas, Tredaptive lietošanu var sākt ar 2000 mg/40 mg devu. Pacientiem, kuri iepriekš lietojuši par 2000 mg mazākas nikotīnskābes ilgstošās darbības devas, Tredaptive lietošana jāsāk ar 1000 mg/20 mg sākuma devu, un pēc četrām nedēļām tā jāpalielina līdz 2000 mg/40 mg uzturošajai devai. Pacientiem, kuri lietojuši tūlītējas iedarbības nikotīnskābi, Tredaptive terapija jāsāk ar 1000 mg/20 mg devu, un pēc četrām nedēļām tā jāpalielina līdz 2000 mg/40 mg uzturošajai devai.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Tredaptive drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pacientiem ar aknu vai nieru funkcijas traucējumiem

Nav pētīta Tredaptive lietošana pacientiem ar aknu vai nieru funkcijas traucējumiem. Kā visas nikotīnskābi saturošas zāles, Tredaptive ir kontraindicēts pacientiem ar nozīmīgu vai nenoskaidrotu aknu disfunkciju. Zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, jo nikotīnskābe un tās metabolīti galvenokārt izdalās caur nierēm (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktos).

Vienlaikus terapija

Papildus tam, kas tiek sasniegts ar Tredaptive, acetilsalicilskābes lietošana pietvīkumu nesamazina. Tādēļ acetilsalicilskābes lietošana, lai atvieglotu pietvīkuma simptomus, nav nepieciešama (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Tā kā žultsskābes sekvestrantu vienlaikus lietošana var samazināt tādu skābi saturošu zāļu biopieejamību kā nikotīnskābe, tad Tredaptive iesaka lietot > 1 stundu pirms vai > 4 stundas pēc žultsskābes sekvestrantu lietošanas (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Lietošanas veids

Veselas tabletes jālieto ēšanas laikā, vakarā vai pirms gulētiešanas. Lai saglabātu ilgstošas darbības īpašības, Tabletes pirms norīšanas nedrīkst sadalīt, salauzt, sasmalcināt vai sakošļāt. Lai samazinātu pietvīkuma rašanos, zāļu lietošanas laikā jāizvairās lietot alkoholu un karstus dzērienus vai ēst pikantus ēdienus.

4.3 Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Nozīmīga vai nenoskaidrota aknu disfunkcija.
- Aktīva peptiskās čūlas slimība.
- Arteriāla asiņošana.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Tredaptive lieto kopā ar statīnu, lūdzu, izlasiet šo zāļu aprakstu.

Iedarbība uz aknām

Tūlītējas iedarbības (kristāliskās) nikotīnskābes nomaīņa uz Tredaptive lietošanu nav pētīta. Tomēr pacientiem, kuriem tūlītējas iedarbības nikotīnskābe tika nomainīta pret ilgstošās darbības nikotīnskābi ekvivalentās devās, novēroja smagus aknu toksicitātes gadījumus, ieskaitot ļoti strauju aknu nekrozi. Tādēļ pacientiem, kuriem tūlītējas iedarbības nikotīnskābe tiek nomainīta pret Tredaptive, sākumā jālieto 1000 mg/20 mg deva.

Tredaptive piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lielā daudzumā lieto alkoholiskos dzērienus un/vai kuriem ir bijusi aknu slimība.

Tāpat kā citas lipīdu līmeni pazeminošas terapijas, nikotīnskābi saturošu zāļu lietošana izraisīja izmaiņas aknu funkcijas rādītājos (skatīt 4.8 apakšpunktā). Terapiju pārtraucot, transamināžu paaugstināšanās bija atgriezeniska.

Aknu funkcijas pārbaudes iesaka veikt pirms terapijas uzsākšanas, ik pēc 6 līdz 12 nedēļām pirmajā gadā un turpmāk periodiski (piemēram, reizi pusgadā) atkārtot. Pacientus, kuriem transamināžu līmenis paaugstinās, jānovēro, kamēr patoloģija tiek novērsta. Ja novēro pastāvīgu alanīna aminotransferāzes (ALAT) vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) paaugstināšanos $\geq 3 \times \text{NAR}$, iesaka samazināt devu vai pārtraukt Tredaptive lietošanu.

Iedarbība uz skeleta muskuļiem

Retos gadījumos miopātijas/rabdomiolīzes gadījumi bijuši saistīti ar lipīdu līmeni ietekmējošu nikotīnskābes devu ($\geq 1000 \text{ mg/dienā}$) un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) vienlaikus lietošanu (skatīt 4.8 apakšpunktā).

Pirms pieņemt lēmumu par kombinēto statīnu un Tredaptive terapiju, ārstam rūpīgi jāizvērtē iespējamā ieguvuma un riska attiecība, un pacients rūpīgi jāuzrauga, vai neveidojas jebkādas muskuļu sāpju, jutīguma vai nespēka pazīmes un simptomi, īpaši terapijas pirmajos mēnešos un gadījumos, kad tiek palielināta vienu vai otru zāļu deva. Tādos gadījumos iesaka periodiski kontrolēt kreatinīnkināzes līmeni serumā (KK), bet nav garantijas, ka šī kontrole pasargās no smagas miopātijas attīstības.

Piesardzība jāievēro ordinējot pacientiem, kuriem ir rabdomiolīzi veicinoši faktori.

- Vecums > 70 gadiem;
- Nieru funkciju traucējumi;
- Nekontrolēta hipotireoze;
- Iedzimti muskulatūras bojājumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- Muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot statīnus vai fibrātu;
- Pārmērīga alkohola lietošana.

Ja, lietojot Tredaptive vienlaikus ar statīniem, parādās muskuļu sāpes, nespēks vai krampji, jānosaka KK līmenis serumā. Ārstēšana jāpārtrauc gadījumā, ja šis līmenis ir ievērojami paaugstināts ($> 5 \times \text{NAR}$) un pacientam nav bijusi fiziska slodze.

Rase

Neatkarīga zāļu drošuma uzraudzības komiteja, veicot pašlaik notiekoša klīniskā pētījuma starpposmu datu analīzi, konstatēja lielāku par paredzēto miopātijas sastopamības biežumu ķīniešu izcelsmes pacientiem, kuri lieto Tredaptive un simvastatīnu 40 mg. Tādēļ, ārstējot ķīniešu izcelsmes pacientus ar Tredaptive kombinācijā ar simvastatīnu vai ezetimību/simvastatīnu (īpaši, ja simvastatīna deva ir 40 mg vai lielāka), jāievēro piesardzība. Tā kā miopātijas rašanās risks, lietojot statīnus, ir atkarīgs no devas lieluma, ķīniešu izcelsmes pacientiem nav ieteicams lietot Tredaptive kopā ar simvastatīnu 80 mg vai ezetimību/simvastatīnu 10/80 mg. Nav zināms, vai pastāv paaugstināts miopātijas risks citiem aziātu izcelsmes pacientiem, kas ārstēti ar Tredaptive vienlaikus ar simvastatīnu vai ezetimību/simvastatīnu.

Nieru disfunkcija

Tā kā nikotīnskābe un tās metabolīti izdalās caur nierēm, Tredaptive jālieto piesardzīgi pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem.

Ietekme uz glikozi

Nikotīnskābi saturošu zāļu lietošana bijusi saistīta ar glikozes līmeņa paaugstināšanos tukšā dūšā (skatīt 4.8 apakšpunktā). Diabēta vai potenciālie diabēta pacienti rūpīgi jāuzrauga. Varētu būt nepieciešams pielāgot diētu un/vai hipoglikēmisko terapiju.

Akūts koronārais sindroms

Kā visām nikotīnskābi saturošām zālēm, jāievēro piesardzība, ja Tredaptive lieto pacientiem ar nestabilu stenokardiju vai MI akūtā fāzē, īpaši, ja šie pacienti saņem arī zāles ar aktīvu iedarbību uz asinsvadiem, tādas kā nitrāti, kalcija kanālu blokatori vai adrenergiskos blokatorus.

Hematoloģiskā iedarbība

Kā visas nikotīnskābi saturošās zāles, Tredaptive (2000 mg/40 mg) nedaudz samazināja trombocītu skaitu (skatīt 4.8 apakšpunktā). Tādēļ pacienti pēc operācijām rūpīgi jāizmeklē.

Ietekme uz urīnskābi

Kā visas nikotīnskābi saturošās zāles, Tredaptive (2000 mg/40 mg) nedaudz palielināja urīnskābes līmeni (skatīt 4.8 apakšpunktā). Tādēļ Tredaptive piesardzīgi jālieto pacientiem ar podagru vai noslieci uz podagru.

Hipofosfatēmija

Kā visas nikotīnskābi saturošās zāles, Tredaptive nedaudz samazināja fosfora līmeni. Tādēļ pacienti, kuriem ir iespējama hipofosfatēmija, rūpīgi jānovēro.

Cita informācija

Tāpat kā lietojot citas nikotīnskābi saturošās zāles, pacienti ar dzelti anamnēzē, aknu un/vai žultsceļu traucējumiem vai peptisko čūlu rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktos).

Palīgviela

Tredaptive satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Alkohola vai karstu dzērienu lietošana vai pikantu ēdienu ēšana var pastiprināt pietvīkumu un tādēļ jāizvairās no to lietošanas ap Tredaptive lietošanas laiku.

Nikotīnskābe

Nikotīnskābes ietekme uz citām zālēm

Hipotensīvā terapija: nikotīnskābe varētu potenciēt ganglioblokatoru un vazoaktīvozāļu, tādu kā nitrāti, kalcija kanālu blokatori un adrenerģisko receptoru blokatori, iedarbību, izraisot posturālo hipotensiju.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori: ja simvastatīnu lietoja kopā ar nikotīnskābi, novēroja nelielu simvastatīna skābes (simvastatīna aktīvā forma) AUC un C_{max} paaugstināšanos, kam nevarētu būt klīniska nozīme. Tredaptive un statīnu farmakokinētiskā mijiedarbība pētīta tikai ar simvastatīnu (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Citu zāļu ietekme uz nikotīnskābi

Žultsskābju sekvestranti: tā kā žultsskābju sekvestranti varētu samazināt tādu skābi saturošo zāļu kā nikotīnskābe biopieejamību, tiek ieteikts Tredaptive lietot > 1 stundu pirms vai > 4 stundas pēc žultsskābju sekvestrantu lietošanas.

Pārtikas piedevas, kas satur nikotīnskābi: nav pētīta vitamīnu vai citu pārtikas piedevu, kas satur nikotīnskābi (≥ 50 mg/dienā) (vai nikotīnamīdu), lietošana vienlaikus ar Tredaptive. Nozīmējot Tredaptive, ārstam jāņem vērā ar vitamīniem un pārtikas piedevām uzņemta nikotīnskābe.

Zāļu/laboratorijas pārbaūžu mijiedarbība: glikozes līmeņa urīnā noteikšanas analīzēs nikotīnskābe varētu uzrādīt maldīgi pozitīvu reakciju ar vara sulfāta šķīdumu (Benedikta reaģents).

Laropirants

Laropiranta ietekme uz citām zālēm

Midazolāms: vairākas 40 mg laropiranta devas neietekmēja midazolāma, jutīga CYP3A4 substrāta, farmakokinētiku. Tādēļ laropirants nav CYP3A4 induktors vai inhibitors. Tomēr midazolāma metabolīta, 1'-hidroksimidazolāma, koncentrācija plazmā pēc vairākām laropiranta devām paaugstinājās aptuveni 2-reizes. Tā kā 1'-hidroksimidazolāms ir aktīvs metabolīts, var palielināties

midazolāma sedatīvā iedarbība un jāievēro piesardzība, ja laropiprantu lieto vienlaikus ar midazolāmu.

Citas zāles: 40 mg laropipranta lietošana vienlaikus ar midazolāmu palielināja 1'-hidroksimidazolāma, midazolāma metabolīta, $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} attiecīgi par 98% un 59%. 1'-hidroksimidazolāms pārsvarā metabolizējas ar uridīna difosfāta-glikuronoziltransferāzēm (UGT) 2B4 un 2B7. Klīniskie un *in vitro* pētījumi pamato secinājumu, ka laropiprants ir viegls līdz mērens UGT2B4/UGT2B7 inhibitors. Ir zināms, ka tikai dažas zāles pārsvarā metabolizējas ar UGT2B4 vai UGT2B7. Jāievēro piesardzība, ja Tredaptive lieto kopā ar zālēm, kas pārsvarā metabolizējas ar UGT2B4 vai UGT2B7 kā, piemēram, zidovudīns.

Mijiedarbības pētījumos laropiprantam nebija klīniski nozīmīgas iedarbības uz sekojošo zāļu farmakokinētiku: simvastatīna, varfarīna, perorālo kontracepcijas līdzekļu, rosiglitazona un digoksīna. Kā pamato šie dati, nav sagaidāms, ka laropiprantam novēros mijiedarbību ar CYP izoenzīmu 3A4, 2C9, 2C8 substrātiem un cilvēka P-glikoproteīnu (P-gp). Pētījumos *in vitro* laropiprants neinhibēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP2E1 mediētās reakcijas.

Klopidogrels: klīniskā pētījumā ar klopidogrelu nenovēroja nozīmīgu laropipranta ietekmi uz ADP inducēto trombocītu agregāciju, bet ar klopidogrelu nedaudz palielinājās kolagēna inducētās trombocītu agregācijas inhibīcija. Maz ticams, ka šī ietekme ir klīniski nozīmīga, jo laropiprants, lietojot kopā ar klopidogrelu, nepagarināja asiņošanas laiku.

Acetilsalicilskābe: klīniskā pētījumā vienlaikus laropipranta un acetilsalicilskābes lietošanai nebija ietekmes uz kolagēna inducēto trombocītu agregāciju vai uz asiņošanas laiku, salīdzinot tikai ar aspirīnu (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Acetilsalicilskābe un klopidogrels: klīniskā pētījumā pacientiem ar dislipidēmiju, kuri lietoja acetilsalicilskābi (81 mg) un klopidogrelu (75 mg), laropiprants izraisīja pārejošu (4 stundas pēc devas lietošanas) trombocītu funkcijas inhibīciju *in vivo* (kā tas konstatēts asiņošanas laika un trombocītu agregācijas pētījumos), bet visā zāļu lietošanas periodā tā ietekme bija maza. Rūpīgi jākontrolē pacientus, kas Tredaptive lieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi un klopidogrelu, kā tas ieteikts zāļu aprakstos minētajām zālēm un pacienti jāinformē, ka var paiet ilgāks laiks nekā parasti, lai apturētu asiņošanu, un, ka viņiem ir jāziņo savam ārstam par neparastu asiņošanu (vietas vai ilguma ziņā).

Citu zāļu ietekme uz laropiprantu
CYP3A4 inhibitori: klaritromicīnam (spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz laropiprantā farmakokinētiku. Laropiprants nav cilvēka P-gp substrāts un tāpēc nav sagaidāms, ka arī citi CYP3A4 un/vai P-gp inhibitori klīniski nozīmīgi ietekmēs laropipranta farmakokinētiku.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Tredaptive

Nav datu par nikotīnskābes un laropipranta kombinācijas lietošanu grūtniecēm. Kombinācija nav pārbaudīta reproduktīvās toksicitātes pētījumos. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ Tredaptive grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Nikotīnskābe

Nav pietiekamu datu par nikotīnskābes lietošanu grūtniecēm lielās devās. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot nikotīnskābi lielās devās, pierāda toksisku ietekmi uz augļa attīstību (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Laropiprants

Nav datu par laropipranta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksicitāti uz augļa attīstību, lietojot laropipranta lielās devās (skatīt 5.3 apakšpunktā).

Barošana ar krūti

Tredaptive

Tredaptive pētījumi ar dzīvniekiem zīdīšanas periodā nav veikti. Lēmums par zīdīšanas turpināšanu/pārtraukšanu vai terapijas turpināšanu/pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot zīdīšanas ieguvumu bērnam un Tredaptive terapijas ieguvumu mātei.

Nikotīnskābe

Nikotīnskābe izdalās mātes pienā cilvēkam.

Laropiprants

Nav zināms vai laropiprants izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja, ka laropiprants nokļūst pienā.

Fertilitāte

Lai novērtētu ietekmi uz fertiliāti, pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktā).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka ziņots par reiboni (skatīt 4.8 apakšpunktā).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīnisko pētījumu laikā vairāk kā 5700 pacientu lietoja tikai Tredaptive vai kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem.

Drošības profila kopsavilkums

Pietvīkums ir Tredaptive visbiežāk sastopamā blakusparādība. Visbiežāk pietvīkumu novēro galvas, kakla un ķermeņa augšdaļas rajonos. Apvienojot datus no četriem aktīviem vai placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (N=4747, n=2548 lietoja Tredaptive), pētnieki par pietvīkumu ziņoja 12,3% pacientu, kuri lietoja Tredaptive. Šajos pētījumos pacientu daudzums, kuri lietoja Tredaptive, nikotīnskābi (visas ilgstošās darbības zāļu formas) vai apvienoto placebo/simvastatīnu un kuri pārtrauca lietošanu jebkāda ar pietvīkumu saistīta simptoma (piesarkums, siltums, nieze un kņudēšana) dēļ, bija attiecīgi 7,2%, 16,6% un 0,4%.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Par šādām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā lietojot Tredaptive (ar vai bez statīna).

Nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots sekojošā secībā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	<i>Reti</i> : rinīts
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Retāk</i> : paaugstinātas jutības reakcija (skatīt zemāk) <i>Reti</i> : angioneirotiskā tūska; I tipa paaugstināta jutība <i>Nav zināmi</i> : anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Retāk</i> : podagra <i>Reti</i> : samazināta glikozes tolerance
Psihiskie traucējumi	<i>Retāk</i> : bezmiegs <i>Reti</i> : nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Bieži</i> : galvassāpes; parestēzija <i>Retāk</i> : reibonis <i>Reti</i> : migrēna; ģībonis

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Retāk:</i> palpitācija <i>Reti:</i> priekškambaru fibrilācija un citas sirds aritmijas; tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> pietvīkums <i>Retāk:</i> hipotensija <i>Reti:</i> ortostatiskā hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Retāk:</i> aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Bieži:</i> sāpes vēderā; caureja; dispepsija; slikta dūša; vemšana <i>Reti:</i> mutes tūska; atraugas; peptiskā čūla
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<i>Nav zināmi:</i> dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Bieži:</i> eritēma; nieze; izsitumi; nātrene <i>Retāk:</i> sausa āda; makulāri izsitumi <i>Reti:</i> <i>acanthosis nigrans</i> ; hiperpigmentācija; svīšana (naktīs vai auksti sviedri) <i>Nav zināmi:</i> vezikulāri vai vezikulobullozi izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Retāk:</i> mialģija <i>Reti:</i> muskuļu vājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Bieži:</i> karstuma sajūta <i>Retāk:</i> drebuļi; sāpes; perifērā tūska <i>Reti:</i> astēnija; sejas tūska; vispārēja tūska
Izmeklējumi	<i>Bieži:</i> ALAT un/vai ASAT līmeņu (secīgi, $\geq 3 \times \text{NAR}$), glikozes līmeņa tukšā dūšā paaugstināšanās serumā (skatīt zemāk) <i>Retāk:</i> KK ($\geq 10 \times \text{NAR}$), ZBL, urīnskābes līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt zemāk) <i>Reti:</i> kopējā bilirubīna, amilāzes paaugstināšanās serumā; fosfora līmeņa serumā un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt zemāk)

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tika ziņots par redzamām paaugstinātas jutības reakcijām (< 1%). Tām raksturīgi dažādi simptomi, kas varētu būt: angioneirotiskā tūska, izsitumi, eritēma, parestēzija, samaņas zudums, vemšana, nātrene, pietvīkums, aizdusa, slikta dūša, urīna un izkārnījumu nesaturēšana, auksti sviedri, trīce, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens, lūpu pietūkums, dedzināšana, zāļu atvemšana, artralģija, kāju pietūkums un tahikardija.

Izmeklējumi

Retos gadījumos ziņots par izteiktu un pastāvīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.4 apakšpunktā). Kontrolētos klīniskos pētījumos klīniski nozīmīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā (ALAT un/vai ASAT attiecīgi $\geq 3 \times \text{NAR}$) novēroja 1,0% pacientu, kuri lietoja Tredaptive vienlaikus ar statīnu vai bez tā. Parasti šī paaugstināšanās bija bez simptomiem un sākuma līmenī atgriezās pēc terapijas pārtraukšanas vai terapiju turpinot.

Klīniski nozīmīga KK līmeņa paaugstināšanās ($\geq 10 \times \text{NAR}$) tika novērota 0,3% pacientu, kuri lietoja Tredaptive vienlaikus ar statīnu vai bez tā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Citas ziņotās laboratorijas izmeklējumu patoloģijas bija ZBL, glikozes līmeņa tukšā dūšā, urīnskābes, kopējā bilirubīna un amilāzes paaugstināšanās un fosfora līmeņa un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Kā citām nikotīnskābi saturošām zālēm, Tredaptive (2000 mg/40 mg) kontrolētajos klīniskajos pētījumos tika konstatēta glikozes līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā (vidējā paaugstināšanās aptuveni par 4 mg/dl), un urīnskābes paaugstināšanās (vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākuma līmeni +14,7%), un trombocītu skaita samazināšanās (vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākuma līmeni -14,0%)

(skatīt 4.4 apakšpunktā). Diabēta pacientiem tika novērota HbA1c paaugstināšanās vidēji par 0,2% (kur bija atļauts mainīt hipoglikēmisko ārstēšanu).

Papildu blakusparādības, par kurām ziņots lietojot citas nikotīnskābi saturošas zāles

Papildu blakusparādības, par kurām ziņots lietojot citas nikotīnskābi saturošas zāles (ar vai bez statīna) pēcreģistrācijas periodā vai klīniskajos pētījumos ir šādas:

Acu bojājumi: cistoīda makulārā tūska, toksiskā ambliopija.

4.9 Pārdozēšana

Tredaptive

Pārdozēšanas gadījumā vajadzētu veikt simptomātisko un uzturošo terapiju. Ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem; maksimālā lietotā deva bija Tredaptive 5000 mg/100 mg. Visi pacienti atveseļojās bez sekām. Visbiežāk ziņotās blakusparādības personām, kuras lietoja šīs vislielākās devas, atbilda ar lielām nikotīnskābes devām novērotajām, un tās bija: pietvīkums, galvassāpes, izsitumi, slikta dūša, reibonis, vemšana, caureja, sāpes/diskomforts pakrūtē un vēderā un muguras sāpes. Izmaiņas laboratorisko izmeklējumu rādītājos bija amilāzes un lipāzes paaugstināšanās, hematokrīta samazināšanās un slēptās asinis izkārnījumos.

Nikotīnskābe

Nikotīnskābes pārdozēšanas gadījumā jāveic uzturošā terapija.

Laropiprants

Kontrolētu klīnisko pētījumu laikā laropipranta reizes devas līdz pat 900 mg un atkārtotas devas līdz 450 mg vienu reizi dienā 10 dienas veselām personām bija visumā labi panesamas. Nav pieredzes par 900 mg lielāku laropipranta devu lietošanu cilvēkiem. Kolagēna inducētās trombocītu agregācijas pagarināšanās tika novērota personām, kuras lietoja vairākkārtējas 300 mg devas vai lielākas devas (skatīt 5.1 apakšpunktā).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus reducējoši līdzekļi nikotīnskābe un tās atvasinājumi, ATĶ kods: C10AD52.

Tredaptive satur nikotīnskābi, kas terapeitiskās devās ir lipīdu līmeni ietekmējošs līdzeklis un laropiprants ir spēcīgs, selektīvs prostaglandīna D₂ (PGD₂) receptoru 1. apakštipa (DP₁) antagonists. Nikotīnskābe samazina zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H), kopējā holesterīna (KH), ļoti zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (LZBL-H), apolipoproteīna B (apo B, lielākais ZBL proteīns), triglicerīdu (TG) un lipoproteīna(u) (Lp(u), modificēta ZBL daļiņa) līmeni un paaugstina augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) un apolipoproteīna A-I (apo A-I, ABL lielākā proteīna sastāvdaļa) līmeni. Laropiprants nomāc PGD₂ mediēto pietvīkumu, ko izraisa nikotīnskābes lietošana. Laropiprants neietekmē lipīdu līmeni un nekavē nikotīnskābes iedarbību uz lipīdiem.

Nikotīnskābe

Darbības mehānisms

Mehānisms kā nikotīnskābe izmaina lipīdu profilu plazmā nav pilnībā izprasts. Nikotīnskābe inhibē brīvo taukskābju (BTS) izdalīšanu no tauku šūnām, kas varētu veicināt ZBL-H, KH, LZBL-H, apo B, TG un Lp(u) līmeņa samazināšanos plazmā, kā arī paaugstināt ABL un apo A-I līmeni, kur visi minētie faktori samazina kardiovaskulāro risku. Vēl viens skaidrojums, kur galvenais lipīdu profila modifikācijas virzītājs nav BTS līmeņa samazināšanās plazmā, ir nikotīnskābes mediētā *de novo* lipogēzes inhibīcija vai taukskābju esterifikācija par TG aknās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Nikotīnskābe relatīvi izmaina ZBL apakštipu izplatību no mazajām, blīvajām (visvairāk aterogēnajām) ZBL daļiņām uz lielākām ZBL daļiņām. Tāpat nikotīnskābe izteiktāk paaugstina ABL₂ apakšfrakciju, salīdzinot ar ABL₃ apakšfrakciju, tādējādi paaugstinot ABL₂:ABL₃ attiecību, kas samazina kardiovaskulāro slimību risku. Hipotētiski ABL piedalās holesterīna transportēšanā no audiem atpakaļ uz aknām, nomāc aterosklerozes radīto asinsvadu iekaisumu un izraisa antioksidatīvu un antitrombotisku iedarbību.

Tāpat kā ZBL, ar holesterīnu bagātinātie triglicerīdiem bagātie lipoproteīni, tai skaitā L₂ZBL, vidēja blīvuma lipoproteīni (VDL) un pārējie, var veicināt aterosklerozi. Paaugstināts TG līmenis plazmā ir bieži sastopama triāde ar zemu ABL-H līmeni un mazām ZBL daļiņām, kā arī saistībā ar ne-lipīdu metabolisko koronārās sirds slimības (KSS) riska faktoru.

Ārstēšana ar nikotīnskābi samazina nāves un kardiovaskulāro notikumu risku un palēnina aterosklerotisko bojājumu progresiju vai veicina to regresiju. Projekts par koronārajām zālēm, 1975. gadā pabeigtais piecu gadu pētījums, liecināja, ka nikotīnskābe statistiski nozīmīgi samazināja nefatālus, atkārtotus miokarda infāktus (MI) 30 līdz 64 gadus veciem vīriešiem ar MI anamnēzē. Lai gan kopējā mirstība abās grupās piecu gadu laikā bija līdzīga, piecpadsmit gadu kumulatīvā novērojuma periodā par 11% mazāk, nāves gadījumu pacientu grupā, kas lietoja nikotīnskābi, salīdzinot ar placebo grupu.

Laropiprants

Darbības mehānisms

Nikotīnskābes izraisīto pietvīkumu galvenokārt izraisa prostaglandīna D₂ (PGD₂) atbrīvošanās ādā. Ģenētikas un farmakokinētikas pētījumi dzīvnieku modeļos liecināja, ka galvenā nozīme nikotīnskābes izraisītā pietvīkuma mehānismā ir PGD₂, kas darbojas ar vienu no diviem PGD₂ receptoriem - DP₁- palīdzību. Laropiprants ir spēcīgs un selektīvs DP₁ antagonists. Nav sagaidāms, ka laropiprants inhibēs prostaglandīnu veidošanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ir pierādīts, ka laropiprants ir efektīvs nikotīnskābes izraisīto pietvīkuma simptomu samazinātājs. Pietvīkuma simptomu samazināšanās (noteikta, aptaujājot pacientus) korelēja ar nikotīnskābes inducētās vazodilatācijas samazināšanos (noteikta, mērot asins plūsmu ādā). Veseliem indivīdiem, kuri lietoja Tredaptive un pirms ārstēšanas lietoja 325 mg acetilsalicilskābes, papildus ieguvums nikotīnskābes izraisītā pietvīkuma simptomu samazināšanā, salīdzinot ar tikai Tredaptive, netika novērots (skatīt 4.8 apakšpunktā).

Laropiprantam novēro afinitāti pret tromboksāna A₂ receptoru (TP) (kaut gan afinitāte pret TP ir ievērojami vājāka kā pret DP₁). TP piedalās trombocītu darbībā, tomēr asiņošanas laiku un kolagēna inducēto trombocītu agregāciju laropiprants terapeitiskās devās klīniski nozīmīgi neietekmē (skatīt 4.5 apakšpunktā).

Klīniskie pētījumi

Ietekme uz lipīdu līmeņiem

Tredaptive bija konsekventi efektīvs visās pacientu subpopulācijās, kas tika iepriekš noteiktas pēc rases un dzimuma, ZBL-H, ABL-H un TG sākuma līmeņa, vecuma un diabēta smaguma.

Daudzcentru, dubultklā, 24 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā, pacientiem, kuri lietoja Tredaptive (2000 mg/40 mg) ar statīnu vai bez tā, salīdzinot ar placebo, novēroja nozīmīgu ZBL-H (-18,9%, salīdzinot ar -0,5%), TG (-21,7%, salīdzinot ar 3,6%), ZBL-H:ABL-H (-28,9%, salīdzinot ar 2,3%), ne-ABL-H (-19,0%, salīdzinot ar 0,8%), apo B (-16,4%, salīdzinot ar 2,5%), KH (-9,2%, salīdzinot ar -0,6%), Lp(u) (-17,6%, salīdzinot ar 1,1%) un KH:ABL-H (-21,2%, salīdzinot ar 1,9%) līmeņa samazināšanos un arī nozīmīgu ABL-H (18,8%, salīdzinot ar -1,2 %) un apo A-I (11,2%, salīdzinot ar 4,3%) līmeņa paaugstināšanos, ko noteica kā procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma līmeni. Kopumā visām grupām terapijas iedarbība uz visiem lipīdu parametriem bija līdzīga visās vērtētajās pacientu apakšgrupās. Pacienti, kuri lietoja Tredaptive, nikotīnskābi (ilgstošās darbības zāļu

formu) vai placebo, lietoja arī statīnus (29% - atorvastatīnu [5-80 mg], 54% - simvastatīnu [10-80 mg], 17% - citus statīnus [2,5-180 mg] (pravastatīnu, fluvastatīnu, rosuvastatīnu, lovastatīnu)), no kuriem 9% lietoja arī ezetimību [10 mg]. Ietekme uz lipīdiem bija līdzīga, neatkarīgi no tā, vai Tredaptive lietoja monoterapijā vai tika pievienots jau esošai statīnu terapijai kopā ar ezetrolu vai bez tā.

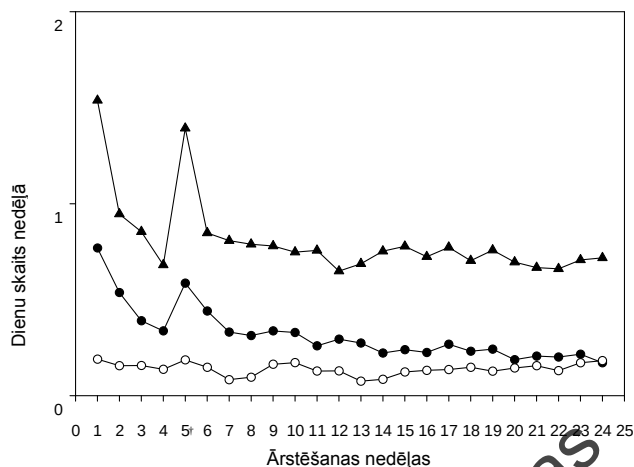
Placebo-pielāgotas ZBL-H, ABL-H un TG atbildes reakcijas sievietēm novēroja biežāk, salīdzinot ar vīriešiem, un biežāk tās novēroja gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem), salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem (< 65 gadiem).

Daudzcentru, dubultklā, 12 nedēļu faktoriālā pētījumā, kur Tredaptive 1000 mg/20 mg lietoja kopā ar simvastatīnu, ja salīdzināja ar tikai simvastatīnu 4 nedēļas vai tikai Tredaptive 1000 mg/20 mg, nozīmīgi pazeminājās ZBL-H (attiecīgi -44,2%, 37,4%, -8,2%), TG (attiecīgi -25,8%, -15,7%, -18,7%), KH (attiecīgi -27,9%, 25,8%, 4,9%) līmenis un nozīmīgi paaugstinājās ABL-H (attiecīgi 19,2%, 4,2%, 12,5%) līmenis. Lietojot Tredaptive (2000 mg/40 mg) vienlaikus ar simvastatīnu, ja salīdzināja ar tikai simvastatīnu vai tikai Tredaptive (2000 mg/40 mg), lietojot 12 nedēļas, nozīmīgi pazeminājās ZBL-H (attiecīgi -47,9%, -37,0%, -17,0%), TG (attiecīgi -33,3%, -14,7%, -21,6%), apo B (attiecīgi -41,0%, -28,8%, -17,1%), un KH (attiecīgi -29,6%, -24,9%, -9,1%), kā arī ZBL-H:ABL-H (attiecīgi -57,1%, -39,8%, -31,2%), ne-ABL-H (attiecīgi -45,8%, -33,4%, -18,1%), un KH:ABL-H līmenis (attiecīgi -43,0%, -28,0%, -24,9%) un nozīmīgi pieauga ABL-H līmenis (attiecīgi 27,5%, 6,0%, 23,4%). Sīkāka analīze liecināja, ka Tredaptive 2000 mg/40 mg vienlaikus ar simvastatīnu, ja salīdzināja ar tikai simvastatīnu, nozīmīgi paaugstināja apo A-I līmeni (attiecīgi 8,6%, 2,3%) un nozīmīgi pazemināja Lp(u) līmeni (attiecīgi -19,8%, 0,0%). Šajā pētījumā netika iekļauta Tredaptive kombinācijas ar simvastatīnu > 40 mg efektivitāte un drošība.

Pietvīkums

Trijos plašos klīniskos pētījumos, kur novērtēja pacientu ziņotos pietvīkuma simptomus, pacientiem, kuri lietoja Tredaptive, pietvīkumu novēroja retāk kā pacientiem, kuri lietoja nikotīnskābi (ilgstošās darbības zāļu formu). Pacientiem, kuri turpināja pirmo pētījumu (24 nedēļas), mērena vai izteiktāka pietvīkuma biežums ar Tredaptive ārstētiem pacientiem samazinājās un pietuvojās pacientiem ar placebo novērotajam (skatīt 1. zīmējumu), turpretim ar nikotīnskābi (ilgstošās darbības zāļu forma) ārstētajiem pacientiem pietvīkuma biežums palika nemainīgs (pēc 6 nedēļām).

1. zīmējums. Vidējais dienu skaits nedēļā ar mēreniem vai izteiktākiem* pietvīkuma simptomiem no 1.-24. nedēļai



● Tredaptive (1000 mg/20 mg līdz 2000 mg/40 mg 5. nedēļā)

▲ Nikotīnskābe (ilgstošās darbības 1000 mg līdz 2000 mg 5. nedēļā)

○ Placebo

*Pacientus ar mēreniem, smagiem vai ļoti smagiem pietvīkuma simptomiem ieskaitot

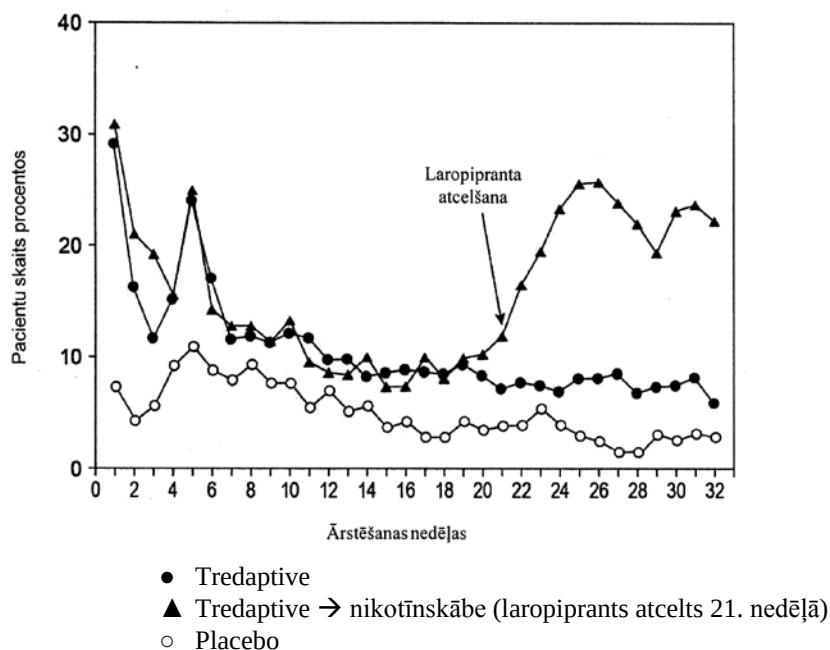
†Devu palielinājums 5. nedēļā

Otrā pētījumā (16 nedēļas) tika atļauta acetilsalicilskābes lietošana, un pacientiem, kuri lietoja Tredaptive, mērenu vai izteiktāku pietvīkumu novēroja tikai dažas dienas nedēļā, kas bija būtiski mazāk kā ar nikotīnskābi (12 nedēļas tika lietota ilgstošās darbības zāļu forma, ko pakāpeniski titrēja no 500 mg līdz 2000 mg) ($p < 0,001$).

Daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā 32 nedēļu pētījumā, kas tika veikts, lai novērtētu laropipranta atcelšanas ietekmi, tika konstatēts, ka pacientiem ar dislipidēmiju, kuri lietoja Tredaptive un kuriem laropipranta atcēla pēc 20 nedēļām, mērenu vai izteiktāku pietvīkumu novēroja ievērojami biežāk (dienu skaits ziņā nedēļas ietvaros) nekā pacientiem, kuri turpināja lietot Tredaptive, $p < 0,001$, 2. attēls. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Tredaptive, mērena vai izteiktāka pietvīkuma biežums pētījuma laikā samazinājās.

2. zīmējums.

Pacientu ar mērena vai izteiktāka pietvīkuma simptomiem skaits procentos no 1.-32. nedēļai



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Tredaptive visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar iedzimtu homozigotisku hiperholesterinēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Tredaptive bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem ar iedzimtu heterozigotu hiperholesterinēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nikotīnskābe

Pēc 2000 mg nikotīnskābes devas lietošanas perorāli divu nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tablešu veidā kopā ar ēdienu nikotīnskābes absorbcijas vidējais maksimālās plazmas koncentrācijas laiks (T_{max}) bija 4 stundas, vidējais plazmas koncentrācijas laukums zem līknes ($AUC_{0-\infty}$) bija aptuveni $58,0 \mu M \cdot st$ un vidējā maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) bija aptuveni $20,2 \mu M$. Perorālā biopieejamība, neatkarīgi no pārtikas lietošanas, ir vismaz 72%, ko pierāda nikotīnskābes atpakaļuzsūkšanās urīnā. Nikotīnskābes biopieejamība nemainās, ja to lieto kopā ar augsta tauku satura maltīti.

Laropiprants

Pēc 40 mg laropipranta devas lietošanas perorāli divu nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tablešu veidā kopā ar ēdienu laropiprants uzsūcas strauji, vidējais T_{max} ir 1 stunda, vidējais $AUC_{0-\infty}$ ir aptuveni $13 \mu M \cdot st$ un vidējais C_{max} ir aptuveni $1,6 \mu M$. Absorbcijas ātrumu un pakāpi augsta tauku satura maltīte neietekmē. Laropipranta farmakokinētika ir lineāra, AUC un C_{max} pieaug aptuveni proporcionāli devai, un nav pierādījumu, ka klīrenss būtu atkarīgs no laika.

Pēc 40 mg devas laropipranta vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 71%, ja tika lietotas divas nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tabletes tukšā dūšā pirms gulētiešanas.

Sadalījums

Nikotīnskābe

Mazāk par 20% nikotīnskābes saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Laropiprants

Pēc 40 mg laropipranta devas lietošanas veseliem indivīdiem vidējais izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 70 litri. Laropiprants viegli saistās (> 99%) ar plazmas olbaltumvielām, un saistība nav atkarīga no koncentrācijas. Laropiprants šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem.

Biotransformācija

Nikotīnskābe

Nikotīnskābe caur diviem metabolisma ceļiem tiek pakļauta plašam pirmā loka metabolismam, kas nav atkarīgs no devas lieluma un ievadišanas ātruma. Pirmais metabolisma ceļš izraisa nikotīnamīda adenīna dinukleotīda (NAD) un nikotīnamīda veidošanos. Cilvēkiem nikotīnamīds galvenokārt turpina metabolizēties par N-metilnikotīnamīdu (MNA) un N-metil-1-2-piridon-5-karboksamīdu (2PY). Otrajā metabolisma ceļā glicīns ar nikotīnskābi konjugējas par nikotīnurīnskābi (NUA). Lietojot mazas nikotīnskābes devas vai pie maza uzsūkšanās ātruma dominē pirmais metabolisma ceļš. Ar lielākām devām vai lielāku uzsūkšanās ātrumu NAD metabolisma ceļš ir piesātināts un, pieaugot perorālām devām, nikotīnskābe asinsritē nokļūst neizmainītā veidā. Glicīna metabolisma ceļš klīnisko devu robežās nav piesātināts, ko pamato devai proporcionāls NUA plazmas koncentrācijas pieaugums devās no 1000 mg līdz 2000 mg.

Pētījumos *in vitro* nikotīnskābe un tās metabolīti neinhibēja ar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, vai CYP3A4-katalizētās reakcijas vai ar UGT1A1-katalizēto estradiola 3-glikuronidāciju.

Laropiprants

Laropiprants galvenokārt metabolizējas acilglikuronidācijas ceļā un neliela daļa - oksidatīvā metabolisma ceļā, kam seko glikuronīda ekskrecija fekālijās (ar žulti) un urīnā. Laropiprants un tā acilglikuronīda konjugāti ir lielākie cilvēka plazmā cirkulējošie elementi. Pētījumi *in vitro* liecināja, ka laropipranta konjugātam acilglikuronīdam, salīdzinot ar laropiprantu, ir vismaz 65 reizes mazāka afinitāte pret DP₁; tādējādi nav sagaidāms, ka tas veicinās kopējo laropipranta DP₁ aktivitāti. Lielākais fekālijās konstatētais elements (73% radioaktivitātes) ir laropiprants (satur neabsorbētu aktīvo vielu un/vai hidrolizētu glikuronskābes konjugātu). Urīnā primārais elements ir acilglikuronīda konjugāts (64% radioaktivitātes) ar nelielu izcelsmes vielas daļu (5%). Laropipranta oksidatīvo mehānismu galvenokārt katalizē CYP3A4, turpretim dažādas UGT izoformas (1A1, 1A3, 1A9 un 2B7) katalizē acilglikuronidāciju.

Eliminācija

Nikotīnskābe

Nikotīnskābe galvenokārt izdalās urīnā metabolīta veidā.

Laropiprants

Laropiprants galvenokārt eliminējas acilglikuronidācijas ceļā, kam seko glikuronīda izdalīšanās fekālijās (ar žulti) un urīnā. Pēc perorālas ¹⁴C-laropipranta lietošanas cilvēkiem, aptuveni 68% devas konstatēja fekālijās (galvenokārt kā izcelsmes vielu, kas sastāv no neabsorbētas aktīvās vielas un/vai hidrolizēta glikuronskābes konjugāta) un 22% konstatēja urīnā (galvenokārt metabolītus). Lielākā daļa devas tika izdalīta 96 stundu laikā. Pēc 40 mg laropipranta lietošanas divu nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tablešu veidā kopā ar ēdienu šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods (t_{1/2}) bija aptuveni 17 stundas. Farmakokinētiskais līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 2 dienās pēc laropipranta devas lietošanas vienu reizi dienā, ar minimālu akumulēšanās AUC (aptuveni 1,3 reizes) un C_{max} (aptuveni 1,1 reizi).

Pacientu grupas

Nieru mazspēja

Tredaptive: nav pētīta lietošana pacientiem ar nieru mazspēju.

Nikotīnskābe: 4.4 skatīt apakšpunktā.

Laropiprants: 40 mg laropipranta lietošana nedializējamiem pacientiem ar smagu nieru mazspēju neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas laropipranta AUC un C_{max}, salīdzinot ar veseliem kontroles

grupas indivīdiem. Tā kā smagas nieru mazspējas gadījumā izmaiņas netika novērotas, nav sagaidāma ietekme pacientiem ar vieglu un mērenu nieru mazspēju; tomēr no šiem pētījumiem nevar secināt par ietekmi pacientiem ar nieru slimīgu gala stadijā vai dializējamiem pacientiem.

Aknu mazspēja

Tredaptive: nav pētīta lietošana pacientiem ar aknu mazspēju.

Nikotīnskābe: skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktos.

Laropiprants: atbilstoši zāļu raksturojumam, kas galvenokārt tiek izdalīti metabolisma veidā, mērena aknu mazspēja nozīmīgi ietekmēs laropipranta farmakokinētiku, paaugstinot AUC un C_{max} aptuveni attiecīgi 2,8 un 2,2 reizes.

Dzimums

Nikotīnskābe: atkarībā no dzimuma deva nav jāpielāgo. Dzimums nikotīnskābes (ilgstošās darbības zāļu formas) farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē. Nav novērotas nikotīnskābes perorālās biopieejamības atšķirības vīriešiem un sievietēm, kuri lietoja *Tredaptive*. Sievietēm novērota nedaudz lielāka nikotīnskābes un nikotīnskābes koncentrācija plazmā kā vīriešiem.

Laropiprants: atkarībā no dzimuma deva nav jāpielāgo. Dzimums laropipranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

Gados vecāki pacienti

Nikotīnskābe: farmakokinētiskas dati par gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadiem) nav pieejami. Pacienta vecums nikotīnskābes (ilgstošās darbības zāļu formas) farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē, ko pamato kopējie analīžu dati par 18-65 gadus veciem indivīdiem. Nav novērotas nikotīnskābes perorālās biopieejamības atšķirības dažādu vecumu cilvēkiem.

Laropiprants: gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pacienta vecums laropipranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

Pediatriskā populācija

Tredaptive: nav pētīta lietošana bērniem.

Rase

Nikotīnskābe: atkarībā no rases deva nav jāpielāgo. Pacienta rase nikotīnskābes (ilgstošās darbības zāļu formas) farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē, ko pamato farmakokinētikas dati japāņu, balto, melnādaino un Amerikas iezemiešu rasu grupās. Ķīniešu izcelsmes pacientu ārstēšanā, lietojot *Tredaptive* vienlaikus ar simvastatīnu vai ezetimību/simvastatīnu (īpaši, ja simvastatīna deva ir 40 mg vai lielāka), jāievēro piesardzība. (Skatīt 4.4 apakšpunktā).

Laropiprants: atkarībā no rases deva nav jāpielāgo. Pacienta rase laropipranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē, ko pamato farmakokinētikas dati japāņu, balto, melnādaino un Amerikas iezemiešu rasu grupās.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Tredaptive

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka cilvēkiem šī iedarbība nav būtiska.

Tika vērtēta nikotīnskābes un laropipranta vienlaikus lietošanas drošums suņiem un žurkām. Šo pētījumu toksikoloģiskie dati saskanēja ar tikai nikotīnskābei vai tikai laropiprantam novērotajiem.

Nikotīnskābe

Žurkām 6 mēnešus pēc devu ievadīšanas, kuru sistēmiskā iedarbība vismaz 179 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC, novēroja kuņģa degenerāciju un hepatocītu vakuolāciju. Suņiem 6 mēnešus pēc devu ievadīšanas, kuru sistēmiskā iedarbība vismaz 240 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC, novēroja retinopātiju un/vai radzenes bojājumus.

Nikotīnskābe nebija kancerogēna, ja pelēm to ievadīja visā viņu dzīves laikā. Šajā pētījumā pelēm ievadīja aptuveni 9 līdz 13 reizes lielākas nikotīnskābes devas par cilvēkiem lietotajām 2000 mg/dienā, ko noteica uz mg/m². Nikotīnskābe liecināja par mutagēnu iedarbību *in vitro* analīzēs.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem vai mātītēm, ja iedarbības līmenis aptuveni 391 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem. Nikotīnskābe nebija teratogēna ne žurkām, ne trušiem, ja iedarbības līmeņi aptuveni 253 un 104 reizes, attiecīgi, pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem. Žurkām, fetotoksiska ietekme (būtiski samazināta augļa ķermeņa masa, kas saistīta ar osificētu sakrokaudālo skriemeļu skaita samazināšanos un augļu ar nepilnīgām osifikācijas vietām sastopamības palielināšanos) tika konstatēta bez jebkādam toksicitātes pazīmēm mātītei, ja iedarbības līmenis aptuveni 959 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem. Līdzīgas, ar ārstēšanu saistītas izmaiņas, tika novērotas trušu augļiem, taču ar toksicitātes pazīmēm mātītei, ja iedarbības līmenis aptuveni 629 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem.

Laropiprants

Pelēm līdz pat 6 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroja ketonūriju un hepatocelulāro centrilobulāro hipertrofiju. Hepatocelulārā centrilobulārā hipertrofija saskanēja ar grauzējiem specifisku enzīmu indukciju. NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*) bija vismaz 118 reizes lielāks kā cilvēkiem novērotais, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Visos suņiem veiktajos pētījumos tika novērots paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis serumā, ja sistēmiskās iedarbības līmenis vismaz 14 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC. Citi efekti netika novēroti suņiem veiktajos pētījumos, pie sistēmiskās iedarbības, kas vismaz 100 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Laropiprants nebija kancerogēns 2 gadus ilgos pētījumos pelēm un žurkām, lietojot lielākās devas, kas bija vismaz 218 līdz 289 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Ģenētiskās toksicitātes pētījumu sērijā laropiprants nebija mutagēns vai klastrogēns.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem vai mātītēm, ja laropiprantu ievadīja pirms pārošanās vai pārošanās laikā devās, kas vismaz 289 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Laropiprants nebija teratogēns ne žurkām, ne trušiem, ja sistēmiskās iedarbības līmeņi vismaz 153 un 438 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC. Reproductīvās toksicitātes pētījumi liecināja par nenožīmīgu ar ārstēšanu saistītu vidējās ķermeņa masas pieauguma samazināšanos žurku mātītēm un samazinātu ķermeņa masu auglim, nelielu mazuļu mirstības pieaugumu un papildus ribu skaita pieaugumu un nepilnīgu krūšu segmentu osifikāciju auglim pie sistēmiskās iedarbības, kas vismaz 513 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Hipromeloze (E464)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Nātrija stearilfumarāts
Hidroksipropilceluloze (E463)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

PVH/aklar blisteri: 2 gadi.
Alumīnija/alumīnija blisteri: 18 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgi PVH/aklar blisteri ar izspiežamu alumīnija pārklājumu, kas vienā blistera kartiņā satur 14 ilgstošās darbības tabletes. Iepakojumā 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 ilgstošās darbības tabletes, multipakas, kas satur 196 (2 iepakojumus pa 98) ilgstošās darbības tabletes un 49 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Alumīnija/alumīnija blisteri ar izspiežamu pārklājumu, kas vienā blistera kartiņā satur 7 ilgstošās darbības tabletes. Iepakojumā 14, 28, 56, 168 ilgstošās darbības tabletes un 32 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/459/001
EU/1/08/459/002
EU/1/08/459/003

EU/1/08/459/004
EU/1/08/459/005
EU/1/08/459/006
EU/1/08/459/007
EU/1/08/459/008
EU/1/08/459/009
EU/1/08/459/010
EU/1/08/459/011
EU/1/08/459/012
EU/1/08/459/013
EU/1/08/459/014

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 3. jūlijs 2008.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajam RVP un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*).

Saskaņā ar *CHMP* vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamā periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (*PADZ*).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav registrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (alu/alu blisterim)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tredaptive 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes
Nicotinic acid/laropiprant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes
56 ilgstošās darbības tabletes
168 ilgstošās darbības tabletes
32 x 1 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/459/009 14 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/010 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/011 56 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/013 168 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/014 32 x 1 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tredaptive

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (PVH/aklar blisterim)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tredaptive 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes
Nicotinic acid/laropiprant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes
56 ilgstošās darbības tabletes
84 ilgstošās darbības tabletes
98 ilgstošās darbības tabletes
168 ilgstošās darbības tabletes
196 ilgstošās darbības tabletes
Multipakas, kas satur 196 (2 iepakojumus pa 98) ilgstošās darbības tabletes
49 x 1 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/459/001 14 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/002 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/003 56 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/004 84 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/005 98 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/006 168 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/007 196 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/008 49 x 1 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/08/459/012 196 (2 iepakojumi pa 98) ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tredaptive

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA KASTĪTES

Multipaka ar 196 (2 iepakojumi pa 98) ilgstošās darbības tabletēm – bez blue box (PVH/aklar blisterim)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tredaptive 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes
Nicotinic acid/laropiprant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

98 ilgstošās darbības tabletes. Multipakas sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/08/459/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES VAI STRIPIEM

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tredaptive 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes
Nicotinic acid/laropiprant

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tredaptive 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes nicotinic acid/laropirant

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tredaptive un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Tredaptive lietošanas
3. Kā lietot Tredaptive
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tredaptive
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tredaptive un kādam nolūkam tās lieto

Jūsu zāļu nosaukums ir Tredaptive. Tās satur divas dažādas aktīvās vielas.

- nikotīnskābi, lipīdu līmeni modificējošas zāles, un
- laropirantu, kas nomāc pietvīkuma simptomus, kas ir biežāk sastopamā nikotīnskābes izraisītā blakusparādība.

Kā Tredaptive darbojas

Tredaptive papildus diētai lieto

- lai samazinātu Jūsu "sliktā" holesterīna līmeni. Tas tiek panākts, samazinot kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, tauku, ko sauc par triglicerīdiem, un apo B (ZBL holesterīna sastāvdaļa) līmeni asinīs;
- lai paaugstinātu "labā" holesterīna (ABL holesterīns) līmeni un apo A-I (ABL holesterīna sastāvdaļa).

Kas man jāzina par holesterīnu un triglicerīdiem?

Holesterīns ir viens no vairākiem tauku veidiem, kas atrodas Jūsu asinīs. Kopējais holesterīns galvenokārt sastāv no "sliktā" (ZBL) un "labā" (ABL) holesterīna.

ZBL holesterīnu bieži sauc par "slikto", jo tas var uzkrāties pie Jūsu artēriju sienām un veidot pangas. Laika gaitā šīs pangas palielinās un var aizsprostot Jūsu artērijas. Aizsprostojums var palēnināt vai nobloķēt asins plūsmu tādos vitāli svarīgos orgānos kā sirds un smadzenes. Ja asins plūsma tiek nobloķēta, tas var izraisīt infarktu vai insultu.

ABL holesterīnu bieži sauc par "labo" holesterīnu, jo tas pasargā no "sliktā" holesterīna veidošanās artērijās, un tādēļ pasargā no sirds slimībām.

Triglicerīdi ir cits tauku veids Jūsu organismā. Tas var palielināt risku iegūt sirds slimības.

Lielākai daļai cilvēku sākumā nav pazīmju, ka ir problēmas ar holesterīnu. Ārsts Jūsu holesterīna līmeni var noteikt ar vienkāršas asins analīzes palīdzību. Regulāri apmeklējiet savu ārstu, lai varētu kontrolēt holesterīna līmeni, un pārrunājat tā mērķus ar ārstu.

Tredaptive lieto papildus diētai un fiziskai aktivitātei pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju:

- ja Jūsu holesterīna līmeni nevar kontrolēt tikai ar statīnu (holesterīna līmeni pazeminoša zāļu grupa, kas darbojas aknās);
- ja Jums ir statīnu nepanesamība vai statīnu Jums lietot neiesaka.

Pacientiem ar kombinēto jauktu dislipidēmiju ir augsts „sliktā” ZBL holesterīna un triglicerīdu (tauku veids) līmenis un zems „labā” ABL holesterīna līmenis. Primārā hiperholesterinēmija ir stāvoklis, kura gadījumā ir paaugstināts holesterīna līmenis asinīs. Vārds „primārā” nozīmē, ka hiperholesterinēmijai nav nosakāms cēlonis.

2. Kas jāzina pirms Tredaptive lietošanas

Nelietojiet Tredaptive šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret nikotīnskābi, pret laropiprantu vai pret kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir aknu problēmas,
- ja Jums ir kuņģa čūla,
- Ja Jums ir arteriālā asiņošana.

Nelietojiet Tredaptive, ja jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms Tredaptive lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet ārstam par visām savām medicīniskām problēmām. Pirms zāļu lietošanas un to lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir alerģijas,
- Jums ir bijusi aknu slimība, dzelte (ādas un acu ābolu dzeltenīga nokrāsa, kuru izraisa aknu slimība), vai aknu un žultsceļu slimība,
- Jums ir nieru funkciju traucējumi,
- Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi,
- Jūs pārmērīgi lietojat alkoholiskos dzērienus,
- Jums vai tuviem ģimenes locekļiem ir pārmantoti muskulatūras bojājumi vai Jums jebkad ir bijušas problēmas ar muskuļiem, lietojot ārstēšanā holesterīna līmeni pazeminošas zāles, kuras sauc par “statīniem” vai fibrātiem,
- Jums ir nenoskaidrotas izcelsmes muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai muskuļu vājums. Ja Jums ir šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu,
- Jums ir augsts cukura līmenis asinīs vai diabēts,
- Jums ir sirds funkciju traucējumi,
- Jums ir paredzēta operācija,
- Jums ir podagra,
- Jums ir zems fosfora līmenis asinīs,
- Jums ir vairāk nekā 70 gadu,
- Jūs lietojat simvastatīnu (statīnu) vai zāles, kas satur simvastatīnu un Jūs pēc izcelsmes esat ķīniešis.

Ja neesat pārliecināts, ka jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums, pirms Tredaptive lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins analīzes un to kontrole

- Regulāri apmeklējiet ārstu, lai pārbaudītu Jūsu ZBL (sliktā) un ABL (labā) holesterīna līmeni un Jūsu triglicerīdu līmeni.
- Pirms Tredaptive lietošanas ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu aknas.
- Ārsts varētu arī vēlēties, lai Jūs periodiski veicat asins analīzes arī pēc Tredaptive lietošanas sākšanas, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu aknas un vai nerodas citas blakusparādības.

Bērni un pusaudži

Tredaptive nav pētīts bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Tādēļ Tredaptive nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Tredaptive

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, vitamīniem un augu izcelsmes uztura bagātinātājiem.

Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- zāles, ko lieto asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa samazināšanai, sauktas par "žultskaņu sekvestrantiem", tādas kā holestiramīns.
- zidovudīnu, zāles, ko lieto HIV ārstēšanai;
- midazolāmu, zāles, ko lieto pirms dažām medicīniskām procedūrām, lai Jūs būtu miegains;
- vitamīnus vai pārtikas piedevas, kas satur nikotīnskābi;
- klopidoģrelu un acetilsalicilskābi, zāles, kas pasargā no kaitīgo trombu veidošanās.
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai, sauktas par "statīniem".

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat simvastatīnu (statīnu) vai zāles, kas satur simvastatīnu un Jūs pēc izcelsmes esat ķīnieš.

Ja neesat pārliecināts, ka jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums, pirms Tredaptive lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Tredaptive kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

- Lai samazinātu pietvēruma rašanās risku, nelietojiet alkoholu vai karstus dzērienus vai nēdriet pikantus ēdienus tuvākajā laikā pirms vai pēc Tredaptive lietošanas.
- Ir svarīgi, ka Jūs ievērojat norādījumus, kas doti 3. apakšpunktā **Kā lietot Tredaptive**.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Tredaptive lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pirms Tredaptive lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Nav zināms, vai Tredaptive kaitēs Jūsu bērnam.
- Jūs barojat bērnu ar krūti bērnu vai plānojat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Tredaptive nokļūs Jūsu pienā. Tomēr Tredaptive sastāvdaļa nikotīnskābe nokļūst mātes pienā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts izlems, vai Tredaptive ir Jums piemērots.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem novērots reibonis pēc Tredaptive lietošanas. Ja Jums ir reibonis, pēc Tredaptive lietošanas Jums jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Tredaptive satur laktozi

Tredaptive satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Tredaptive

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

- Jums lietošana jāsāk ar vienu tableti dienā.
- Pēc 4 nedēļām ārsts varētu palielināt devu līdz 2 tabletēm dienā.
- Ja Jūs pārstājat lietot iepriekšējās zāles, kas satur 2000 mg vai vairāk ilgstošas darbības nikotīnskābes, Jūsu ārsts var uzsākt Jūsu ārstēšanu ar divām Tredaptive tabletēm dienā. Ja terapijas maiņa tiek veikta no zālēm, kas satur mazāk nekā 2000 mg ilgstošas darbības nikotīnskābes, Jums vajadzētu sākt lietot vienu Tredaptive tableti dienā. Pēc 4 nedēļām ārsts var palielināt Jūsu Tredaptive devu līdz divām tabletēm dienā.

Kā lietot

- Lietot Tredaptive vienu reizi dienā, vakarā pirms gulētiešanas.
- Lietot Tredaptive ēšanas laikā.
- Katru tableti norīt veselā veidā. Lai zāles darbotos kā paredzēts, pirms norīšanas tableti nedrīkst dalīt, lauzt, smalcināt vai košļāt.
- Jāizvairās lietot alkoholiskus vai karstus dzērienus vai neēst pikantus ēdienus, ja tuvojas Tredaptive devas lietošanas laiks. Tas samazinās pietvīkuma (ādas apsārtums, karstuma sajūta, nieze vai durstīšana, īpaši galvas, kakla, krūšu un muguras augšējās daļas apvidū) rašanās iespēju.
- Aspirīna lietošana pirms Tredaptive lietošanas nemazinās pietvīkumu vairāk kā lietojot tikai Tredaptive. Tāpēc lietot aspirīnu, lai mazinātu pietvīkuma simptomus, nav nepieciešams. Ja Jūs lietojat aspirīnu citu iemeslu dēļ, sekojiet ārsta padomam.

Ja esat lietojis Tredaptive vairāk nekā noteikts

- Pārdozēšanas gadījumā ziņots par sekojošām blakusparādībām: pietvīkums, galvassāpes, nieze, slikta dūša, reibonis, vemšana, caureja, sāpes vēderā/diskomforta sajūta un muguras sāpes.
- Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts, nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Tredaptive

- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet lietot ierasto devu nākamajā vakarā vai pirms nākamās gulētiešanas. Tomēr, ja neesat lietojis Tredaptive 7 vai vairāk dienas, pirms Tredaptive lietošanas atsākšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Tredaptive

Nepārtrauciet zāļu lietošanu, pirms neesat to pārrunājis ar ārstu. Problēmas ar Jūsu holesterīna līmeni var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Tredaptive blakusparādības ir:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- pietvīkums (kas parasti ir ādas apsārtums, siltuma sajūta, nieze vai durstīšana, īpaši galvas, kakla, krūšu un muguras augšējās daļas apvidū). Ja veidojas pietvīkums, simptomi izteiktāki ir pirmo reizi un parasti ar laiku pāriet.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- galvassāpes
- durstoša sajūta rokās vai kājās, notirpums
- sāpes vēderā
- caureja
- kuņģa darbības traucējumi vai dedzināšana
- slikta dūša
- vemšana
- nieze
- izsitumi
- nātrene.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- podagra
- bezmiegs
- reibonis
- sirdsklauves (Jūsu sirds darbības sajūta)
- zems asinsspiediens
- aizdusa
- sausa āda
- izsitumi ar plankumiem, sarkaniem plankumiem
- muskuļu sāpes vai jutīgums
- drebuļi
- sāpes
- roku un kāju pirkstu vai potīšu pietūkums

Papildus retos gadījumos ziņots par vienu vai vairākiem zemāk uzskaitītajiem simptomiem kā daļu no alerģiskas reakcijas pret Tredaptīvu.

- sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu (angioneirotiskā tūska, var būt nepieciešama neatliekamā palīdzība)
- ģībonis
- apgrūtināta elpošana
- patvaļīga urinācija un vēdera izeja
- auksti sviedri
- trīce
- drebuļi
- paaugstināts asinsspiediens
- lūpu pietūkums
- dedzinoša sajūta
- izsitumi pa visu ķermeni
- locītavu sāpes
- kāju pietūkums
- ātra sirds darbība.

Reti (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- iesnas
- samazināta glikozes (cukura) tolerance

- nemiers
- migrēna
- ģībonis
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība
- reibonis, pieceloties kājās
- atraugas
- kuņģa čūla
- ādas bojājumi ar tumšiem, samtainiem plankumiem, ko sauc par *Acanthosis nigricans*
- tumši ādas plankumi
- svīšana
- muskuļu vājums
- nespēks
- vispārēja tūska

Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Turklāt, pēcreģistrācijas periodā lietojot Tredaptive un/vai citas nikotīnskābi saturošas zāles (vienas pašas un/vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina holesterīna līmeni asinīs), tika ziņots par sekojošo:

- pēkšņu, nopietnu alerģisku reakciju (anafilaktisko šoku). Simptomi bija: ģībonis, aizdusa, sēkšana vai elpošanas traucējumi, sejas, lūpu un mēles tūska, ādas nieze vai nātrene. **Šāda stāvokļa gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība;**
- acu slimībām, kuras sauc par toksisko ambliopiju un cistoīdu makulāro tūsku, kas var radīt neskaidru, pavājinātu redzi vai aklumu;
- ādas un/vai acu dzelti;
- pūslīšveida izsitumiem.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt Tredaptive

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz".

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tredaptive satur

- Aktīvās vielas ir nikotīnskābe un laropirants. Katra tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropiranta.
- Citas sastāvdaļas ir: hipromeloze (E464), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), nātrija stearilfumarāts, hidroksipropilceluloze (E463), mikrokristāliskā celuloze (E460), kroscarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts un magnija stearāts.

Zāles izgatavotas kā ilgstošās darbības tabletes. Tas nozīmē, ka viena vai vairākas aktīvās vielas organismā uzsūcas lēnāk, ilgākā laika posmā.

Tredaptive ārējais izskats un iepakojums

Katra ilgstošās darbības tablete ir kapsulas formas, balta vai iedzeltena tablete ar iespiestu "552" vienā pusē.

Necaurspīdīgi PVH/aklar blisteri ar izspiežamu alumīnija pārklājumu, iepakojumā 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 ilgstošās darbības tabletes, iepakojums vairāku kastīšu iepakojumam ar 196 (2 iepakojumi pa 98) ilgstošās darbības tabletēm un 49 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Alumīnija/alumīnija blisteri ar izspiežamu pārklājumu, iepakojumā 14, 28, 56, 168 ilgstošās darbības tabletes un 32 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.