

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletten met geregleerde afgifte.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met geregleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet met geregleerde afgifte bevat 128,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met geregleerde afgifte.

Capsulevormige, wit tot gebroken witte tablet met geregleerde afgifte met aan 1 zijde de ingeslagen code '552'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tredaptive is aangewezen voor de behandeling van dyslipidemie, met name bij volwassen patiënten met gecombineerde gemengde dyslipidemie (gekenmerkt door verhoogde concentraties LDL-cholesterol en triglyceriden en een laag HDL-cholesterol) en bij volwassen patiënten met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiair en niet-familiair).

Tredaptive moet worden gebruikt bij patiënten in combinatie met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), als het cholesterolverlagende effect van monotherapie met een HMG-CoA-reductaseremmer onvoldoende is. Het kan alleen als monotherapie worden gebruikt bij patiënten bij wie HMG-CoA-reductaseremmers ongeschikt worden geacht of niet worden verdragen. Dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies) moeten tijdens behandeling met Tredaptive worden voortgezet.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanvangsdosis is 1 (1000 mg nicotinezuur/20 mg laropirant) tablet met geregleerde afgifte eenmaal daags. Na 4 weken wordt aanbevolen patiënten te titreren naar de onderhoudsdosis van 2000 mg/40 mg als 2 tabletten (1000 mg/20 mg elk) met geregleerde afgifte eenmaal daags. Dagelijkse doses boven 2000 mg/40 mg zijn niet onderzocht en worden daarom niet aanbevolen.

Als Tredaptive minder dan 7 opeenvolgende dagen niet wordt ingenomen, kunnen patiënten de therapie met de laatst gebruikte dosering voortzetten. Als Tredaptive 7 opeenvolgende dagen of langer niet wordt ingenomen, moet de therapie worden hervat met een week lang de dosis 1000 mg/20 mg voordat getitreerd wordt naar de onderhoudsdosis van 2000 mg/40 mg.

Patiënten die worden overgezet van nicotinezuur met verlengde afgifte van 2000 mg of meer, kunnen Tredaptive instellen in de dosering 2000 mg/40 mg. Patiënten die worden overgezet van nicotinezuur met verlengde afgifte met minder dan 2000 mg moeten de therapie beginnen in de aanvangsdosis van 1000 mg/20 mg en na 4 weken worden opgehoogd naar de onderhoudsdosis 2000 mg/40 mg. Voor

patiënten die worden overgezet van nicotinezuur met directe afgifte naar Tredaptive, moet de therapie worden ingesteld met de dosis 1000 mg/20 mg, met na 4 weken titratie naar de onderhoudsdosis 2000 mg/40 mg.

Ouderen

Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tredaptive bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis

Gebruik van Tredaptive bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Net als andere geneesmiddelen met nicotinezuur is Tredaptive gecontra-indiceerd bij patiënten met een aanzienlijke of onverklaarde leverfunctiestoornis. Het moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten met nierinsufficiëntie, omdat nicotinezuur en de metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Gelijktijdige therapie

Acetylsalicylzuur geeft geen additieve vermindering van flushing bovenop die welke met Tredaptive wordt verkregen. Daarom is behandeling met acetylsalicylzuur om de verschijnselen van flushing te verminderen niet nodig (zie rubriek 5.1).

Omdat gelijktijdige toediening van galzuurbindende harsen de biologische beschikbaarheid van zure geneesmiddelen zoals nicotinezuur kan verminderen, wordt aanbevolen Tredaptive > 1 uur voor of > 4 uur na inname van een galzuurbindende hars toe te dienen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen, met voedsel, 's avonds of voor het slapengaan. Om de gereguleerde afgifte in stand te houden, mogen de tabletten vóór het doorslikken niet worden gedeeld, gebroken of verpulverd en mag er niet op worden gekauwd. Om de kans op flushing te verminderen, moet rond de tijd dat het geneesmiddel wordt ingenomen het gebruik van alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel worden vermeden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanzienlijke of onverklaarde leverfunctiestoornis.
- Actieve maagzweer.
- Arteriële bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als Tredaptive gelijktijdig met een statine wordt toegediend, zie dan de Samenvatting van de Productkenmerken van het desbetreffende geneesmiddel.

Effecten op de lever

Overzetten van (kristallijn) nicotinezuur met directe afgifte naar Tredaptive is niet onderzocht. Maar er zijn bij patiënten die van nicotinezuur met directe afgifte zijn overgezet naar equivalente doses langwerkend nicotinezuur gevallen van ernstige levertoxiciteit opgetreden, waaronder foudroyante levernecrose. Daarom moeten patiënten die van nicotinezuur met directe afgifte worden overgezet naar Tredaptive, worden ingesteld met de dosis 1000 mg/20 mg.

Tredaptive moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren en/of in het verleden een leveraandoening hebben gehad.

Net als andere lipideverlagende therapieën zijn geneesmiddelen met nicotinezuur gepaard gegaan met afwijkende resultaten van leverfunctieonderzoek (zie rubriek 4.8). Transaminaseverhogingen bleken na stopzetting van de therapie reversibel.

Leverfunctieonderzoek wordt aanbevolen, voor instelling, gedurende het eerste jaar om de 6 tot 12 weken, en periodiek daarna (bijvoorbeeld halfjaarlijks). Patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen, moeten worden gecontroleerd tot de afwijkingen verdwenen zijn. Mocht een verhoging van het alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $\geq 3 \times \text{ULN}$ aanhouden, wordt vermindering van de dosis of stopzetting van Tredaptive aanbevolen.

Effect op skeletspieren

Gelijktijdige toediening van lipidebeïnvloedende doses ($\geq 1000 \text{ mg/dag}$) nicotinezuur en HMG-CoA-reductaseremmers (statines) is gepaard gegaan met zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse (zie rubriek 4.8).

Artsen die combinatietherapie met statines en Tredaptive overwegen, moeten de mogelijke gunstige effecten en risico's zorgvuldig afwegen en moeten patiënten zorgvuldig controleren op tekenen en symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van één van de geneesmiddelen wordt verhoogd. In dergelijke gevallen moet periodieke serum-creatinekinase (CK)-meting worden overwogen, maar er is geen zekerheid dat dergelijke controles het optreden van ernstige myopathie zullen voorkomen.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse.

- Leeftijd > 70 jaar
- Nierfunctiestoornis
- Ongecontroleerde hypothyreoïdie
- Voorgeschiedenis van spieraandoeningen, zelf of in de familie
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met statine of fibraat
- Alcoholverslaving.

Als de patiënt tijdens gebruik van Tredaptive met een statine pijn, zwakte of kramp in de spieren krijgt, moet het CK worden gemeten. Als in afwezigheid van zware inspanning deze concentraties significant hoger blijken ($> 5 \times$ bovenste waarde normale bereik (ULN)), moet de behandeling worden gestaakt.

Ras

Bij een interim-analyse van een lopend klinisch onderzoek vond een onafhankelijke veiligheidscommissie bij Chinese patiënten die Tredaptive en simvastatine 40 mg gebruikten een hogere incidentie van myopathie dan verwacht. Daarom moet men voorzichtig zijn als Chinese patiënten gelijktijdig met Tredaptive en simvastatine of ezetimibe/simvastatine worden behandeld (vooral als de dosis simvastatine 40 mg of hoger is). Omdat de kans op myopathie met statines dosisafhankelijk is, wordt gebruik van Tredaptive met simvastatine 80 mg of ezetimibe/simvastatine 10/80 mg bij Chinese patiënten niet aanbevolen. Het is niet bekend of er een verhoogd risico op myopathie is bij andere Aziatische patiënten die worden behandeld met Tredaptive samen met simvastatine of ezetimibe/simvastatine.

Nierfunctiestoornis

Omdat nicotinezuur en de metabolieten via de nieren worden uitgescheiden, moet Tredaptive bij patiënten met een nierfunctiestoornis voorzichtig worden toegepast.

Effect op glucose

Gebruik van geneesmiddelen met nicotinezuur is gepaard gegaan met verhogingen van het nuchtere bloedglucose (zie rubriek 4.8). Diabetische of potentieel diabetische patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd. Het kan nodig zijn om het dieet en/of de hypoglykemische therapie aan te passen.

Acuut coronair syndroom

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur moet Tredaptive voorzichtig worden toegepast bij patiënten met instabiele angina of in de acute fase van een MI, vooral als deze patiënten tevens vasoactieve geneesmiddelen krijgen zoals nitraten, calciumantagonisten of adrenerge blokkers.

Hematologische effecten

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur is Tredaptive (2000 mg/40 mg) gepaard gegaan met geringe verlagingen van de trombocytentelling (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten die een operatie ondergaan zorgvuldig worden beoordeeld.

Effect op urinezuur

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur ging Tredaptive (2000 mg/40 mg) gepaard met geringe verhogingen van het urinezuur (zie rubriek 4.8). Daarom moet Tredaptive voorzichtig worden toegepast bij patiënten met of een aanleg voor jicht.

Hypofosfatemie

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur ging Tredaptive gepaard met geringe verlagingen van de fosforspiegel. Daarom moeten patiënten met een risico op hypofosfatemie zorgvuldig worden gevolgd.

Overige informatie

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur moeten patiënten met een voorgeschiedenis van geelzucht, hepatobiliaire aandoening of ulcus pepticum zorgvuldig worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Hulpstof

Tredaptive bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik van alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel kan de flushing versterken en moet daarom rond de tijd van inname van Tredaptive worden vermeden.

Nicotinezuur

Effecten van nicotinezuur op andere geneesmiddelen

Antihypertensiva: nicotinezuur kan de effecten versterken van ganglionblokkerende middelen en vasoactieve geneesmiddelen zoals nitraten, calciumantagonisten en adrenerge receptorblokkerende middelen, met orthostatische hypotensie als gevolg.

HMG-CoA-reductaseremmers: als simvastatine met nicotinezuur werd gecombineerd, werd een bescheiden verhoging van de AUC en C_{max} van simvastatinezuur (de actieve vorm van simvastatine) waargenomen, wat niet klinisch relevant hoeft te zijn. De farmacokinetische interactie tussen Tredaptive en statines is alleen met simvastatine onderzocht (zie rubriek 4.4).

Effecten van andere geneesmiddelen op nicotinezuur

Galzuurbindende harsen: omdat gelijktijdige toediening van galzuurbindende harsen de biologische beschikbaarheid van zure geneesmiddelen zoals nicotinezuur kan verminderen, wordt aanbevolen Tredaptive > 1 uur voor of > 4 uur na inname van een galzuurbindende hars toe te dienen.

Supplementen met nicotinezuur: vitamines of andere voedingssupplementen met (≥ 50 mg/dag) nicotinezuur (of nicotinamide) zijn niet met Tredaptive onderzocht. Bij het voorschrijven van Tredaptive moeten artsen rekening houden met de inname van nicotinezuur uit vitamines en voedingssupplementen.

Geneesmiddeleninteracties/laboratoriumtestinteracties: als urine op glucose wordt onderzocht, kan nicotinezuur ook valspositieve reacties met een kopersulfaatoplossing (Benedict-reagens) geven.

Laropiprant

Effecten van laropiprant op andere geneesmiddelen

Midazolam: meermalige doses laropiprant 40 mg hadden geen invloed op de farmacokinetiek van midazolam, een gevoelige CYP3A4-substraat. Daarom is laropiprant geen inductor of remmer van CYP3A4. Maar de plasmaconcentratie van een metaboliet van midazolam, 1'-hydroxymidazolam, nam bij meermalige doses laropiprant met ongeveer een factor 2 toe. Omdat 1'-hydroxymidazolam een actieve metaboliet is, kan bij gelijktijdige toediening van laropiprant met midazolam het sederende effect van midazolam worden versterkt en moet voorzichtigheid worden betracht.

Andere geneesmiddelen: gelijktijdige toediening van laropiprant 40 mg met midazolam verhoogde de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van 1'-hydroxymidazolam, een metaboliet van midazolam, met 58% respectievelijk 59%. 1'-hydroxymidazolam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door uridine-difosfaat-glucuronosyltransferases (UGT) 2B4 en 2B7. Resultaten uit klinisch en *in-vitro*-onderzoek ondersteunen de conclusie dat laropiprant een lichte tot matige remmer van UGT2B4/UGT2B7 is. Er zijn erg weinig geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze voornamelijk door UGT2B4 of UGT2B7 worden gemetaboliseerd. Voorzichtigheid moet worden betracht als Tredaptive gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door UGT2B4 of UGT2B7 worden gemetaboliseerd, zoals zidovudine.

In interactieonderzoek had laropiprant geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: simvastatine, warfarine, orale anticonceptiva, rosiglitazon en digoxine. Op basis van deze gegevens zal laropiprant naar verwachting geen interacties geven met substraten van CYP-iso-enzymen 3A4, 2C9, 2C8 en humaan P-glycoproteïne (P-gp). In *in-vitro*-onderzoek gaf laropiprant geen remming van door CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, of CYP2E1 gemedieerde reacties.

Clopidogrel: in een klinisch onderzoek was er geen wezenlijk effect van laropiprant op de remming van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie door clopidogrel, maar er was wel een bescheiden verhoging van de remming van de door collageen geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie door clopidogrel. Dit effect is klinisch waarschijnlijk niet van belang omdat laropiprant bij gelijktijdige toediening met clopidogrel de bloedingstijd gedurende het hele doseringsinterval niet verlengde.

Acetylsalicylzuur: in een klinisch onderzoek had gelijktijdige toediening van laropiprant met acetylsalicylzuur geen effect op de door collageen geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie of op de bloedingstijd in vergelijking met behandeling met alleen acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1).

Acetylsalicylzuur en clopidogrel: in een klinisch onderzoek bij patiënten met dislipidemie die zowel acetylsalicylzuur (81 mg) als clopidogrel (75 mg) kregen, induceerde laropiprant een tijdelijke (4 uur na toediening) remming van de trombocytenfunctie *in vivo* (zoals vastgesteld aan de hand van de bloedingstijd en in onderzoeken naar trombocytenaggregatie), maar had het binnen het toedieningsinterval weinig effect. Patiënten die gelijktijdig Tredaptive met acetylsalicylzuur en clopidogrel krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd zoals aanbevolen in de Samenvatting van de Productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Ook moeten de patiënten worden geïnformeerd dat het langer dan gewoonlijk kan duren voor een bloeding stopt en worden geïnstrueerd dat elke ongewone bloeding (plaats of duur) aan de behandelend arts moet worden gemeld.

Effecten van andere geneesmiddelen op laropiprant

CYP3A4-remmer: claritromycine (een krachtige remmer van CYP3A4 en P-gp) had geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant. Laropiprant is geen substraat van humaan P-gp, en daarom zullen andere remmers van CYP3A4 en/of P-gp naar verwachting ook geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Tredaptive

Er zijn geen gegevens over gecombineerd gebruik van nicotinezuur en laropiprant bij zwangere vrouwen. De combinatie is niet getest in onderzoeken naar toxische effecten op de voortplanting. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Daarom dient Tredaptive niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Nicotinezuur

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van hoge doses nicotinezuur bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn er bij hoge doses nicotinezuur toxische effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

Laropiprant

Er zijn geen gegevens over het gebruik van laropiprant bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn bij hoge doses laropiprant toxische effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Tredaptive

Er is met Tredaptive geen onderzoek bij zogende dieren gedaan. Daarom moet een besluit over voortzetting/stopzetting van de borstvoeding of voortzetting/stopzetting van de therapie worden genomen met inachtneming van het gunstige effect van borstvoeding voor het kind en het gunstige effect van Tredaptive voor de vrouw.

Nicotinezuur

Nicotinezuur wordt bij de mens in de moedermelk uitgescheiden.

Laropiprant

Het is niet bekend of laropiprant in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieren wordt laropiprant in de moedermelk uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens uit dieronderzoek beschikbaar over aantasting van de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid gemeld is (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek hebben meer dan 5700 patiënten Tredaptive alleen of samen met een HMG-CoA-reductaseremmer gekregen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Flushing is de meest voorkomende bijwerking van Tredaptive. Flushing treedt vooral op in het hoofd, de nek, en het bovendee van de romp. In 4 gezamenlijk beoordeelde, met geneesmiddel of placebo

gecontroleerde klinische onderzoeken (n=4747, n=2548 gebruikten Tredaptive) werd flushing gemeld bij 12,3 % van de patiënten die Tredaptive gebruikten. In deze studies was het percentage patiënten die Tredaptive, nicotinezuur (samengevoegde toedieningsvormen met verlengde afgifte) of samengevoegd placebo/simvastatine gebruikten die vanwege verschijnselen in verband met flushing (roodheid, warmte, jeuk en tintelend gevoel) stopten respectievelijk 7,2 %, 16,6 % en 0,4 %.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld gedurende klinische studies en/of bij postmarketinggebruik van Tredaptive (met of zonder een statine).

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Zelden:</i> rhinitis
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i> overgevoeligheidsreactie (zie onder) <i>Zelden:</i> angio-oedeem; overgevoeligheid type 1 <i>Niet bekend:</i> anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Soms:</i> jicht <i>Zelden:</i> verminderde glucosetolerantie
Psychische stoornissen	<i>Soms:</i> slapeloosheid <i>Zelden:</i> angst
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> hoofdpijn; paresthesie <i>Soms:</i> duizeligheid <i>Zelden:</i> migraine; syncope
Hartaandoeningen	<i>Soms:</i> palpitaties <i>Zelden:</i> atriumfibrilleren en andere hartritmestoornissen; tachycardie
Bloedvataandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> flushing <i>Soms:</i> hypotensie <i>Zelden:</i> orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms:</i> dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak:</i> buikpijn; diarree; dyspepsie; misselijkheid; braken <i>Zelden:</i> oedeem in de mond; oprisping; ulcus pepticum
Lever- en galaandoeningen	<i>Niet bekend:</i> geelzucht
Huid- en onderhuidsaandoeningen	<i>Vaak:</i> erytheem; pruritus; uitslag; urticaria <i>Soms:</i> droge huid; vlekkerige uitslag <i>Zelden:</i> acanthosis nigricans; hyperpigmentatie; zweten (nacht- of koud zweet) <i>Niet bekend:</i> blaasjesachtige of vesicobulleuze uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Soms:</i> myalgie <i>Zelden:</i> spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak:</i> het heet hebben <i>Soms:</i> koude rillingen; pijn; perifeer oedeem <i>Zelden:</i> asthenie; oedeem in het gezicht; gegeneraliseerd oedeem
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> verhoging van ALAT en/of ASAT (opeenvolgend, $\geq 3 \times \text{ULN}$), verhoogd nuchter glucose (zie onder) <i>Soms:</i> verhoging van CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), LDH, urinezuur (zie onder) <i>Zelden:</i> verhoging van totaal bilirubine; amylase; verlaging van fosfor en trombocytentelling (zie onder)

Overgevoelighedsreacties

Er is een kennelijke overgevoelighedsreactie gemeld (< 1 %). Die wordt gekenmerkt door meerdere verschijnselen waaronder: angio-oedeem, pruritus, erytheem, paresthesie, bewustzijnsverlies, braken, urticaria, flushing, dyspneu, misselijkheid, incontinentie van urine en ontlasting, koud zweet, beven, koude rillingen, verhoogde bloeddruk, gezwollen lip, brandend gevoel, uitslag na gebruik geneesmiddel, artralgie, gezwollen been en tachycardie.

Onderzoeken

In zeldzame gevallen is melding gedaan van een sterke en aanhoudende verhoging van de serumtransaminases (zie rubriek 4.4). In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminases (ALAT en/of ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$, opeenvolgend) voor de met Tredaptive met of zonder een statine behandelde patiënten 1,0 %. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch en keerden na stopzetting van de therapie of bij voortzetting daarvan naar baseline terug.

Klinisch belangrijke verhogingen van het CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) werden bij 0,3 % van de met Tredaptive met of zonder een statine behandelde patiënten gezien (zie rubriek 4.4).

Andere gemelde afwijkingen in laboratoriumresultaten waren verhogingen van het LDH, nuchter glucose, urinezuur, totaal bilirubine, amylase en verlagingen van het fosfor en de trombocytentellingen (zie rubriek 4.4).

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur zijn er in gecontroleerde klinische studies met Tredaptive (2000 mg/40 mg) verhogingen van het nuchtere glucose (mediane verhoging van ongeveer 0,1 mmol/l) en urinezuur (gemiddelde verandering t.o.v. baseline van + 14,7 %), en verlagingen van de trombocytentelling (gemiddelde verandering t.o.v. baseline -14,0 %) gemeld (zie rubriek 4.4). Bij diabetici is een mediane verhoging van het HbA1c van 0,2 % waargenomen (waar aanpassing van de hypoglykemische behandeling toegestaan was).

Aanvullende bijwerkingen die zijn gemeld bij andere geneesmiddelen met nicotinezuur

Aanvullende bijwerkingen die zijn gemeld bij andere geneesmiddelen met nicotinezuur (met of zonder een statine) tijdens postmarketinggebruik of in klinische studies zijn:

Oogaandoeningen: cystoïde macula oedeem, toxische amblyopie.

4.9 Overdosering

Tredaptive

In geval van een overdosis is het redelijk om de gebruikelijke symptomatische en ondersteunende maatregelen in te stellen. Er zijn gevallen van overdosering gemeld; de maximale ingenomen dosis Tredaptive was 5000 mg/100 mg. Alle patiënten herstelden zonder verdere gevolgen. De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die deze hogere dosis kregen pasten bij een hoge dosis nicotinezuur en waren: flushing, hoofdpijn, pruritus, misselijkheid, duizeligheid, braken, diarree, pijn/ongemak in de buik en bovenbuik, en rugpijn. Laboratoriumafwijkingen waren onder meer verhoogd amylase en lipase, verlaagd hematocriet en occult bloed in de ontlasting.

Nicotinezuur

Bij een overdosis nicotinezuur moeten ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

Laropiprant

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden een eenmalige dosis tot 900 mg laropiprant en meermalige doses tot 450 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen over het algemeen goed verdragen. Er is geen ervaring met doses laropiprant boven 900 mg bij de mens.

Verlenging van de door collageen geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie werd gezien bij proefpersonen die meermalige doses van 300 mg of hoger innamen (zie rubriek 5.1).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidemodificerende middelen, nicotinezuur en derivaten, ATC-code: C10AD52.

Tredaptive bevat nicotinezuur, dat bij therapeutische doses een lipidemodificerend middel is, en laropirant, een krachtige, selectieve antagonist van de prostaglandine D₂ (PGD₂)-receptor subtype 1 (DP₁). Nicotinezuur verlaagt de concentraties low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), totaalcholesterol (TC), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), apolipoproteïne B (apo B, het belangrijkste LDL-eiwit), triglyceriden (TG), en lipoproteïne (a) (Lp(a), een gemodificeerd LDL-partikel) en verhoogt de concentraties high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) en apolipoproteïne A-I (apo A-I, het belangrijkste eiwitbestanddeel van HDL). Laropirant onderdrukt de door PGD₂ gemedieerde flushing in samenhang met toediening van nicotinezuur. Laropirant heeft geen effect op de lipideconcentraties en verstoort de effecten van nicotinezuur op lipiden niet.

Nicotinezuur

Werkingsmechanisme

Het mechanisme waardoor nicotinezuur het plasmalipideprofiel beïnvloedt is nog niet geheel opgehelderd. Nicotinezuur remt de afgifte van vrije vetzuren uit vetweefsel, wat kan bijdragen tot de verlaagde plasmaconcentraties LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, en Lp(a) en verhoogde concentraties HDL en apo A-I, die alle gepaard gaan met een lager cardiovasculair risico. Andere verklaringen naast lagere vrije vetzuren in het plasma als hoofdmechanisme voor modificatie van het lipideprofiel zijn door nicotinezuur gemedieerde remming van de nieuwvorming van lipiden of de verestering van vetzuren in TG in de lever.

Farmacodynamische effecten

Nicotinezuur veroorzaakt een relatieve verschuiving in de verdeling van LDL-subklassen van kleine, dichte (meest atherogene) LDL-partikels naar grotere LDL-partikels. Nicotinezuur verhoogt ook de HDL₂-subfractie in sterkere mate dan de HDL₃-subfractie, waardoor de HDL₂: HDL₃-ratio toeneemt, wat gepaard gaat met een verlaging van het risico op cardiovasculaire ziekten. Van HDL wordt verondersteld dat het een rol speelt bij het transport van cholesterol van weefsels terug naar de lever, dat het de vaatontsteking bij atherosclerose onderdrukt en dat het antioxiderende en antitrombotische effecten heeft.

Net als LDL kunnen met cholesterol verrijkte triglyceriderijke lipoproteïnen, waaronder VLDL, intermediate-density lipoproteïns (IDL) en resten daarvan ook atherosclerose bevorderen. Een verhoogd plasma-TG wordt vaak gevonden in een triade met een laag HDL-C en kleine LDL-partikels, en ook in samenhang met niet-lipide metabole risicofactoren voor coronaire hartziekten (CHZ).

Behandeling met nicotinezuur verlaagt de kans op overlijden en cardiovasculaire voorvallen en vertraagt de progressie of bevordert de regressie van atherosclerotische laesies. The Coronary Drug Project, een 5-jarig onderzoek dat in 1975 is voltooid, laat zien dat nicotinezuur een statistisch significant gunstig effect heeft door vermindering van niet-fatale, recidiverende myocardinfarcten (MI) bij mannen van 30 tot 64 jaar oud met een voorgeschiedenis van MI. Hoewel de totale mortaliteit na 5 jaar in de twee groepen ongeveer gelijk was, waren er gedurende 15 jaar cumulatieve follow-up 11 % minder sterfgevallen in de nicotinezuurgroep dan in de placebocohort.

Laropiprant

Werkingsmechanisme

Door nicotinezuur geïnduceerde flushing wordt vooral gemedieerd door de afgifte van prostaglandine D₂ (PGD₂) in de huid. Uit genetisch en farmacologisch onderzoek in diersystemen zijn aanwijzingen naar voren gekomen dat PGD₂, via DP₁, één van de twee receptoren voor PGD₂, een belangrijke rol speelt bij de door nicotinezuur geïnduceerde flushing. Laropiprant is een krachtige en selectieve antagonist van DP₁. Naar verwachting zal laropiprant de productie van prostaglandines niet remmen.

Farmacodynamische effecten

Laropiprant blijkt de door nicotinezuur veroorzaakte flushing effectief te verminderen. De vermindering van de flushingsymptomen (door middel van vragenlijsten bij patiënten beoordeeld) hing samen met een verlaging van de door nicotinezuur geïnduceerde vaatverwijding (beoordeeld door meting van de doorbloeding van de huid). Bij gezonde proefpersonen die Tredaptive kregen had voorbehandeling met acetylsalicylzuur 325 mg geen additioneel gunstig effect voor wat betreft vermindering van de door nicotinezuur geïnduceerde flushingsymptomen in vergelijking met alleen Tredaptive (zie rubriek 4.8.).

Laropiprant heeft ook affiniteit voor de tromboxaan A₂-receptor (TP) (hoewel het aanzienlijk minder krachtig is op de TP dan DP₁). TP speelt een rol bij de trombocytenfunctie; maar therapeutische doses laropiprant hadden geen klinisch relevant effect op de bloedingstijd of de door collageen geïnduceerde trombocytenaggregatie (zie rubriek 4.5).

Klinisch onderzoek

Effect op lipiden

Tredaptive had een consistente werkzaamheid bij alle patiëntensubpopulaties die vooraf op grond van ras, geslacht, baseline-LDL-C, -HDL-C en -TG, leeftijd en diabetesstatus gedefinieerd waren.

Patiënten die in een multicenter, dubbelblind, 24-weeks placebogecontroleerd onderzoek Tredaptive (2000 mg/40 mg) met of zonder een statine vergeleken met placebo gebruikten hadden een significante verlaging van het LDL-C (-18,9 % vs. -0,5 %), TG (-21,7 % vs. 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % vs. 2,3 %), niet-HDL-C (-19,0 % vs. 0,8 %), apo B (-16,4 % vs. 2,5 %), TC (-9,2 % vs. -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % vs. 1,1 %), en TC:HDL-C (-21,2 % vs. 1,9 %) en hadden ook een significant verhoogd HDL-C (18,8 % vs. -1,2 %) en apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %), gemeten als procentuele verandering t.o.v. baseline. In het algemeen waren de behandelingseffecten tussen de groepen op alle lipideparameters in alle onderzochte patiëntsubgroepen consistent. Patiënten die Tredaptive, nicotinezuur (met verlengde afgifte) of placebo kregen, gebruikten ook statines (29 % atorvastatine [5-80 mg], 54 % simvastatine [10-80 mg], 17 % andere statines [2,5-180 mg] (pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine, lovastatine)), waarvan 9 % ook ezetimibe [10 mg] gebruikte. Het effect op de lipiden was ongeveer gelijk, ongeacht of Tredaptive als monotherapie werd gegeven of werd toegevoegd aan eerder ingestelde statinetherapie met of zonder ezetimibe.

De voor placebo aangepaste reacties op LDL-C, HDL-C en TG waren bij vrouwen sterker dan bij mannen en leken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) sterker dan bij jongere patiënten (< 65 jaar).

In een dubbelblind, 12-weeks factorieel multicenteronderzoek gaf Tredaptive 1000 mg/20 mg, samen toegediend met simvastatine, vergeleken met simvastatine alleen of Tredaptive 1000 mg/20 mg alleen gedurende 4 weken een significante verlaging van het LDL-C (respectievelijk -44,2 %, -37,4 %, -8,2 %), TG (respectievelijk -25,8 %, -15,7 %, -18,7 %), TC (respectievelijk -27,9 %, -25,8 %, -4,9 %) en een significante verhoging van het HDL-C (respectievelijk 19,2 %, 4,2 %, 12,5 %).

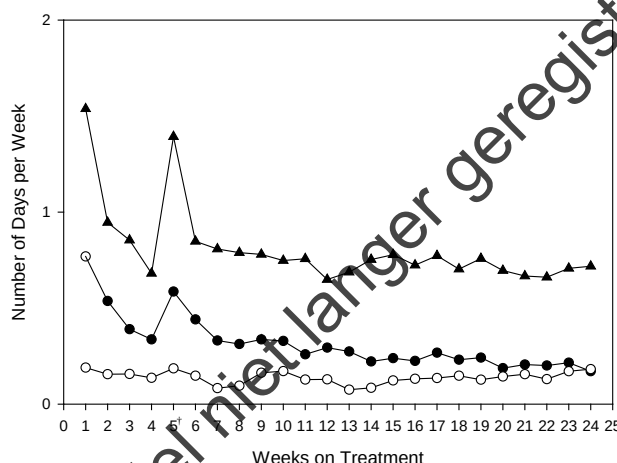
Tredaptive 2000 mg/40 mg, samen toegediend met simvastatine, gaf bij vergelijking met alleen simvastatine of Tredaptive 2000 mg/40 mg gedurende 12 weken een significante verlaging van het LDL-C (respectievelijk -47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), TG (respectievelijk -33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), apo B (respectievelijk -41,0 %, -28,8 %, -17,1 %), en TC (respectievelijk -29,6 %, -24,9 %, -9,1 %), als ook LDL-C:HDL-C (respectievelijk -57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), niet-HDL-C (respectievelijk -45,8 %, -33,4 %, -18,1 %), en TC:HDL-C (respectievelijk -43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) en een

significante verhoging van het HDL-C (respectievelijk 27,5 %, 6,0 %, 23,4 %). Bij nadere analyse bleek Tredaptive 2000 mg/40 mg samen toegediend met simvastatine, bij vergelijking met simvastatine alleen een significante verhoging te geven van het apo A-I (respectievelijk 8,6 %, 2,3 %) en een significante verlaging van het Lp(a) (respectievelijk -19,8 %, 0,0 %). Werkzaamheid en veiligheid van Tredaptive in combinatie met simvastatine > 40 mg zijn niet in dit onderzoek opgenomen.

Flushing

In 3 grootschalige klinische studies waarin de door de patiënt gemelde verschijnselen van flushing werden gemeten, hadden patiënten die Tredaptive kregen minder flushing dan zij die nicotinezuur (toedieningsvormen met verlengde afgifte) gebruikten. Bij patiënten die in de eerste studie doorgingen (24 weken) nam de frequentie van matige of sterkere flushing bij de met Tredaptive behandelde patiënten af; deze benaderde die bij patiënten die placebo kregen (zie figuur 1), terwijl bij de met nicotinezuur behandelde patiënten (verlengde afgifte) de frequentie van flushing constant bleef (na week 6).

Figuur 1. Gemiddeld aantal dagen per week met matige of sterkere* flushingsymptomen gedurende week 1-24

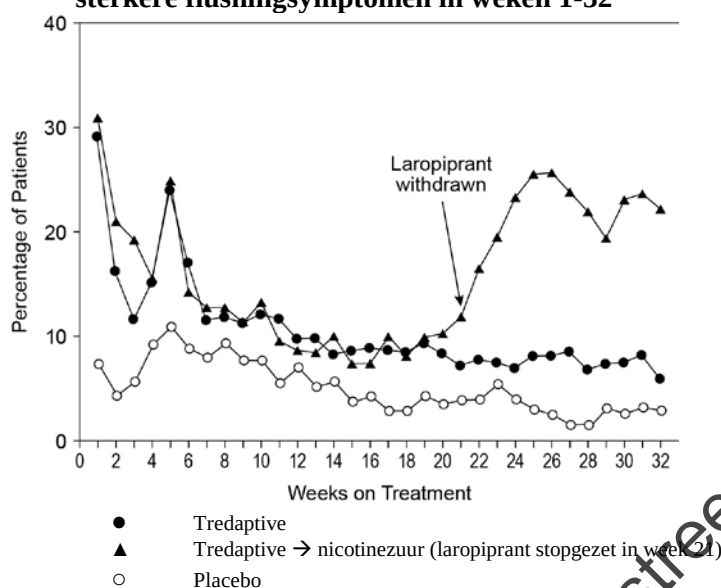


- Tredaptive 1000 mg/20 mg tot 2000 mg/40 mg in week 5)
- ▲ Nicotinezuur (verlengde afgifte 1000 mg tot 2000 mg in week 5)
- Placebo
- *Omvat patiënten met matige, ernstige of extreme verschijnselen van flushing
- †Doorsluiting in week 5

In de tweede studie (16 weken), toen acetylsalicylzuur toegestaan was, waren er bij patiënten die Tredaptive kregen significant minder dagen per week met matige of sterkere flushing versus nicotinezuur (verlengde afgifte, gedurende 12 weken in meerdere stappen getitreerd van 500 mg naar 2000 mg) ($p < 0,001$).

Een 32 weken durende multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar de effecten van het stopzetten van laropirant liet zien dat patiënten met dyslipidemie bij wie laropirant stopgezet werd na een Tredaptive-behandeling van 20 weken, significant meer flushing kregen dan patiënten die doorgingen met Tredaptive, op basis van het aantal dagen per week met matige of sterkere flushing, $p < 0,001$, figuur 2. De incidentie en frequentie van matige of sterkere flushing verminderde bij patiënten die tijdens de gehele studieperiode met Tredaptive werden behandeld.

Figuur 2
Percentage patiënten met matige of sterkere flushingsymptomen in weken 1-32



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tredaptive in alle subgroepen van pediatrische patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitsluiting van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Tredaptive bij pediatrische patiënten van 7 tot 18 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Nicotinezuur

Na een dosis nicotinezuur 2000 mg, oraal toegediend als twee tabletten nicotinezuur/laropirant met gereguleerde afgifte met voedsel, werd nicotinezuur geabsorbeerd met een mediane tijd tot de piekplasmaconcentratie (T_{max}) van 4 uur, een gemiddeld oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC_{0-last}) van ongeveer $58,0 \mu M \cdot u$ en een gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van ongeveer $20,2 \mu M$. De biologische beschikbaarheid met of zonder voedsel is minstens 72 %, gebaseerd op de hoeveelheid nicotinezuur die in de urine werd teruggevonden. De orale biologische beschikbaarheid van nicotinezuur wordt door gebruik bij een vetrijke maaltijd niet veranderd.

Laropirant

Na een dosis laropirant 40 mg, oraal toegediend als 2 tabletten nicotinezuur/laropirant met gereguleerde afgifte met voedsel, wordt laropirant snel geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 1 uur, een gemiddelde $AUC_{0-\infty}$ van ongeveer $13 \mu M \cdot u$, en een gemiddelde C_{max} van ongeveer $1,6 \mu M$. De snelheid en mate van absorptie worden bij een vetrijke maaltijd niet veranderd. De farmacokinetiek van laropirant is lineair met een ongeveer dosisproportionele toename van de AUC en C_{max} en zonder aanwijzingen voor tijdafhankelijke klaring.

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van laropirant is ongeveer 71 % na een dosis 40 mg, toegediend als 2 tabletten nicotinezuur/laropirant met gereguleerde afgifte 's ochtends op de nuchtere maag.

Distributie

Nicotinezuur

Nicotinezuur wordt voor minder dan 20 % aan serumeiwitten gebonden.

Laropiprant

Het gemiddelde verdelingsvolume bij de steady-state na een eenmalige intraveneuze dosis laropiprant 40 mg bij gezonde proefpersonen is ongeveer 70 liter. Laropiprant wordt in hoge mate gebonden (> 99 %) aan plasma-eiwitten, en de binding is onafhankelijk van de concentratie. Bij ratten en konijnen passeert laropiprant de placentabarrière.

Biotransformatie

Nicotinezuur

Nicotinezuur ondergaat uitgebreid first-passmetabolisme via twee pathways die dosis- en dosisfrequentieafhankelijk zijn. De eerste pathway leidt tot de vorming van nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD) en nicotinamide. Bij de mens wordt nicotinamide verder voornamelijk gemetaboliseerd naar N-methylnicotinamide (MNA) en N-methyl-2-pyridon-5-carboxamide (2PY). Bij de tweede pathway wordt glycine geconjugeerd met nicotinezuur waardoor nicotine-urinezuur (NUA) wordt gevormd. Bij lage doses nicotinezuur of een lagere mate van absorptie overheerst de eerste pathway. Bij hogere doses of een hogere mate van absorptie raakt de NAD pathway verzadigd en bereikt een groter deel van de orale dosis de circulatie als onveranderd nicotinezuur. De glycineconjugatiepathway raakt in het klinisch relevante doseringsbereik niet verzadigd, wat blijkt uit de dosisproportionele toename van de plasmaconcentraties NUA van 1000 mg naar 2000 mg.

In *in-vitro*-onderzoek gaven nicotinezuur en de metabolieten geen remming van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of door CYP3A4 gemedieerde reacties of door UGT1A1 gemedieerde 3-glucuronidatie van estradiol.

Laropiprant

Laropiprant wordt voornamelijk gemetaboliseerd via acylglucuronidatie, met een kleinere component van oxidatief metabolisme, gevolgd door uitscheiding van het glucuronide met de feces (via de gal) en urine. Laropiprant en het acylglucuronideconjugaat zijn in humaan plasma de belangrijkste circulerende componenten. Bij onderzoek *in vitro* bleek dat het acylglucuronideconjugaat van laropiprant een minstens 65 maal mindere affiniteit voor DP₁ heeft dan laropiprant; daarom zal het naar verwachting niet bijdragen aan de algehele DP₁-activiteit van laropiprant. Het belangrijkste bestanddeel (73 % van de radioactiviteit) in de feces is laropiprant (bestaande uit niet-geabsorbeerde actieve stof en/of gehydrolyseerd glucuronzuurconjugaat). In urine is het acylglucuronideconjugaat de belangrijkste component (84 % van de radioactiviteit) met kleinere bijdragen van de moederstof (5 %). Het oxidatieve metabolisme van laropiprant wordt voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4, terwijl de acylglucuronidatie gekatalyseerd wordt door verschillende UGT-isovormen (1A1, 1A3, 1A9 en 2B7).

Eliminatie

Nicotinezuur

Nicotinezuur wordt voornamelijk als metabolieten in de urine uitgescheiden.

Laropiprant

Laropiprant wordt voornamelijk geëlimineerd door acylglucuronidatie, gevolgd door uitscheiding van het glucuronide met de feces (via de gal) en urine. Na orale toediening van ¹⁴C-laropiprant bij de mens werd ongeveer 68 % van de dosis in de feces teruggevonden (voornamelijk als moederstof, bestaande uit niet-geabsorbeerd actieve stof en/of gehydrolyseerd glucuronzuurconjugaat) en 22 % werd in de urine teruggevonden (vooral als metabolieten). De dosis werd grotendeels binnen 96 uur uitgescheiden. De kennelijke terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) na een dosis laropiprant 40 mg, toegediend als twee tabletten nicotinezuur/laropiprant met gereguleerde afgifte met voedsel was ongeveer 17 uur. De farmacokinetische steady-state wordt bereikt binnen twee dagen na eenmaaldaagse toediening van laropiprant, met minimale accumulatie in de AUC (ongeveer factor 1,3) en $C_{\max}$ (ongeveer factor 1,1).

Kenmerken bij patiënten

Nierinsufficiëntie

Tredaptive: gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet onderzocht.

Nicotinezuur: zie rubriek 4.4.

Laropiprant: toediening van laropiprant 40 mg bij niet-gedialyseerde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie leidde niet tot een klinisch belangrijke verandering in de AUC en $C_{\max}$ van laropiprant in vergelijking met gezonde proefpersonen. Omdat er bij ernstige nierinsufficiëntie geen effect is waargenomen, wordt bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie geen effect verwacht; maar de effecten van nierfalen in het eindstadium en dialyse op de farmacokinetiek van laropiprant kunnen niet ingeschat worden.

Leverinsufficiëntie

Tredaptive: gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

Nicotinezuur: zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Laropiprant: passend bij de kenmerken van een geneesmiddel dat voornamelijk door metabolisme wordt geklaard, heeft een matige leveraandoening een aanzienlijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant, met een toename van de AUC en $C_{\max}$ met ongeveer een factor 2,8 respectievelijk 2,2.

Geslacht

Nicotinezuur: op basis van geslacht hoeft de dosis niet te worden aangepast. Geslacht heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van nicotinezuur (verlengde afgifte). Bij mannen en vrouwen die *Tredaptive* kregen was er geen verschil in de orale biologische beschikbaarheid van nicotinezuur. Bij vrouwen wordt in vergelijking met mannen een bescheiden toename van de plasmaconcentratie nicotine-urinezuur en nicotinezuur gezien.

Laropiprant: op basis van geslacht hoeft de dosering niet te worden aangepast. Geslacht heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant.

Ouderen

Nicotinezuur: er zijn geen farmacokinetische gegevens bij ouderen (≥ 65 jaar). Leeftijd heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van nicotinezuur (verlengde afgifte), gebaseerd op een samengestelde analyse van proefpersonen van 18-65 jaar oud. De orale biologische beschikbaarheid van nicotinezuur verandert niet met de leeftijd.

Laropiprant: bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast. Leeftijd heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant.

Pediatrische patiënten

Tredaptive: er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek verricht.

Ras

Nicotinezuur: op basis van ras hoeft de dosering niet te worden aangepast. Ras heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van nicotinezuur (verlengde afgifte), gebaseerd op farmacokinetische gegevens bij personen van Latijns-Amerikaanse, blanke, negroïde en Amerikaans-Indiaanse afkomst. Voorzichtigheid moet worden betracht als Chinese patiënten *Tredaptive* gelijktijdig met simvastatine of ezetimibe/simvastatine toegediend krijgen (vooral als de dosis simvastatine 40 mg of hoger is; zie rubriek 4.4).

Laropiprant: op basis van ras hoeft de dosering niet te worden aangepast. Ras had geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant, gebaseerd op een samengestelde analyse van farmacokinetische gegevens bij personen van blanke, Latijns-Amerikaanse, negroïde, Aziatische en Amerikaans-Indiaanse afkomst.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tredaptive

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij concentraties die dusdanig boven de maximale concentratie bij de mens lagen dat deze voor mensen weinig relevant worden geacht.

De veiligheid van gelijktijdige toediening van nicotinezuur en laropiprant is onderzocht bij honden en ratten. De toxicologische bevindingen in deze onderzoeken pasten bij die met nicotinezuur en laropiprant afzonderlijk toegediend.

Nicotinezuur

Bij ratten werd na 6 maanden toediening van systemische concentraties die minstens 179 maal hoger waren dan die bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) degeneratie van de maag en vacuolisatie van hepatocyten waargenomen. Bij honden werd na 6 maanden toediening bij systemische concentraties die minstens 240 maal hoger waren dan bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) retinopathie en/of cornealaesies waargenomen.

Nicotinezuur was bij levenslange toediening bij muizen niet carcinogeen. Op mg/m²-basis kregen de muizen in het onderzoek ongeveer 9 tot 13 maal de dosis nicotinezuur 2000 mg/dag bij de mens. Bij bepalingen *in vitro* vertoonde nicotinezuur geen mutagene effecten.

Er zijn geen bijwerkingen in verband met nicotinezuur waargenomen op de fertiliteit van mannelijke en vrouwelijke ratten tot een blootstelling van ongeveer 391 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens gebaseerd op de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens.

Bij ratten en konijnen was nicotinezuur niet teratogeen tot een blootstelling van respectievelijk ongeveer 253 en 104 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens bij de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens. Bij ratten werden foetale toxische effecten gemeld (aanzienlijk verlaagd foetaal lichaamsgewicht in verband met een afname van het aantal geossificeerde sacrocaudale vertebrae en een verhoogde incidentie van foetussen met plaatsen van onvolledige ossificatie) zonder enige aanwijzing van toxische effecten bij de moeder bij blootstelling van ongeveer 959 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens bij de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens. Bij foetussen van konijnen werden gelijksoortige behandelingsgerelateerde veranderingen waargenomen, echter bij toxische effecten bij de moeder bij blootstellingen van ongeveer 629 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens bij de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens.

Laropiprant

Bij onderzoeken naar toxiciteit van herhaalde doses die tot 6 maanden duurden, werd bij ratten ketonurie en hepatocellulaire centrilobulaire hypertrofie gezien. De hepatocellulaire centrilobulaire hypertrofie paste bij een voor knaagdieren specifieke enzyminductie. De concentratie waarbij nog geen bijwerkingen werden gezien (No-observed-adverse-effect level – NOAEL) was minstens 118 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens).

In alle onderzoeken bij honden werd bij een systemische concentratie van minstens 14 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) verhoging van het serum-alanineaminotransferase (ALAT) gezien. Bij minstens 100 maal de blootstelling bij de mens op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens werden er in hondenstudies geen andere effecten waargenomen.

In 2-jarige studies bij muizen en ratten was laropiprant niet carcinogeen bij de hoogste onderzochte doses, die overeenkomen met minstens 218 tot 289 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens).

In een serie onderzoeken naar genetische toxicologie was laropiprant niet mutageen of clastogeen.

Bij mannetjes- of wijfjesratten die laropiprant vóór en tijdens de paring kregen in systemische concentraties van minstens 289 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) werden er geen ongunstige effecten op de fertiliteit gezien.

Bij ratten en konijnen in systemische concentraties van minstens 153 en 438 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) was laropiprant niet teratogeen. In onderzoeken naar toxische effecten op de voortplanting werden er bij ratten bij systemische concentraties van minstens 513 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) geringe, met de behandeling samenhangende verlagingen van het gemiddelde gewicht van de moeder en het lichaamsgewicht van de foetus, een geringe toename in de sterfte van puppies, een verhoogde incidentie van boventallige ribben en onvolledige ossificatie van de sternebra bij de foetus gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose (E464)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Natriumstearylumaraat
Hydroxypropylcellulose (E463)
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/Aclar doordrukstrips: 2 jaar.
Aluminium/Aluminium doordrukstrips: 18 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige PVC/Aclar doordrukstrip met aluminium doordrukfolie met 14 tabletten met gereguleerde afgifte. Verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 84, 98, 168 of 196 tabletten met gereguleerde afgifte, grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte en 49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte in een geperforeerde eenheidsafleververpakking.

Aluminium/Aluminium doordrukstrips met doordrukfolie met 7 tabletten met gereguleerde afgifte. Verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 168 tabletten met gereguleerde afgifte en 32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte in een geperforeerde doordrukstrip (eenheidsafleververpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BESLUITER

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (voor Alu/Alu blister)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
nicotinezuur/laropirant

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten met gereguleerde afgifte
28 tabletten met gereguleerde afgifte
56 tabletten met gereguleerde afgifte
168 tabletten met gereguleerde afgifte
32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/459/009 14 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/010 28 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/011 56 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/013 168 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/014 32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELLING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tredaptive

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (voor PVC/Aclar blister)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
nicotinezuur/laropirant

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 tabletten met gereguleerde afgifte
28 tabletten met gereguleerde afgifte
56 tabletten met gereguleerde afgifte
84 tabletten met gereguleerde afgifte
98 tabletten met gereguleerde afgifte
168 tabletten met gereguleerde afgifte
196 tabletten met gereguleerde afgifte
Grootverpakking met 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte
49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/08/459/001 14 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/002 28 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/003 56 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/004 84 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/005 98 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/006 168 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/007 196 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/008 49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte
EU/1/08/459/012 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

tredaptive

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Grootverpakking van 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte zonder "blue box" (voor PVC/Aclar blister)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
nicotinezuur/laropirant

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 tabletten met gereguleerde afgifte. Component van een grootverpakking die niet apart verkocht kunnen worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/08/459/012

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletten met geregleerde afgifte
nicotinezuur/laropiprant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte nicotinezuur/laropirant

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Uw geneesmiddel heet Tredaptive. Het bevat twee verschillende werkzame bestanddelen:

- nicotinezuur, een lipidemodificerend geneesmiddel (verandert vetverhouding in uw bloed) en
- laropirant, dat de verschijnselen van flushing (hevig blozen met roodheid van de huid, warm gevoel, jeuk of tintelend gevoel, met name van het hoofd, de nek, de borst en de bovenrug), een veel voorkomende bijwerking van nicotinezuur, vermindert.

Hoe Tredaptive werkt

Tredaptive wordt als aanvulling op een dieet gebruikt

- voor verlaging van het 'slechte' cholesterol door verlaging van de concentraties totaalcholesterol, LDL-cholesterol, vette stoffen die triglyceriden worden genoemd en apo B (onderdeel van LDL) in het bloed.
- voor verhoging van het 'goede' cholesterol (HDL-cholesterol) en apo A-I (onderdeel van HDL).

Wat moet ik over cholesterol en triglyceriden weten?

Cholesterol is een van de vetten in uw bloed. Uw totaalcholesterol bestaat voornamelijk uit 'slecht' (LDL) en 'goed' (HDL) cholesterol.

LDL-cholesterol wordt vaak het 'slechte' cholesterol genoemd omdat het zich in de wanden van uw bloedvaten kan ophopen en zo plaque kan vormen. Na verloop van tijd kan deze ophoping van plaque ervoor zorgen dat uw slagaders verstopt raken. Door deze verstopping wordt de bloedstroom naar vitale organen zoals hart en hersenen bemoeilijkt of geblokkeerd. Als de bloedstroom geblokkeerd wordt, kan het resultaat een hartaanval of een beroerte zijn.

HDL-cholesterol wordt vaak het 'goede' cholesterol genoemd omdat het er mede toe bijdraagt dat het 'slechte' cholesterol zich niet in de slagaders ophoopt en omdat het tegen hartziektes beschermt.

Triglyceriden zijn andere vetten in uw bloed. Ook deze kunnen de kans op hartproblemen vergroten.

Bij de meeste mensen geven cholesterolproblemen aanvankelijk geen verschijnselen. Uw arts kan uw cholesterol met een eenvoudig bloedonderzoek meten. Ga regelmatig naar de arts om uw cholesterol te laten controleren en bespreek de doelstellingen met uw arts.

Tredaptive wordt gebruikt naast een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie:

- als u het cholesterol niet onder controle krijgt met alleen een statine (klasse cholesterolverlagende geneesmiddelen die in de lever werken).
- als u een statine niet verdraagt of als een statine bij u niet aanbevolen wordt.

Patiënten met gemengde dyslipidemie hebben veel 'slecht' LDL-cholesterol en triglyceriden (een soort vet) en weinig 'goed' HDL-cholesterol in hun bloed. Bij primaire hypercholesterolemie zit er veel cholesterol in het bloed. 'Primaire' betekent dat het niet bekend is wat de hypercholesterolemie veroorzaakt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft problemen met de lever.
- U heeft een maagzweer.
- U heeft een slagaderlijke bloeding.

Gebruik Tredaptive niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Tredaptive gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel uw arts over al uw ziektes. Overleg vóór en tijdens gebruik van uw geneesmiddel met uw arts of apotheker:

- als u allergieën heeft
- als u ooit een leverziekte heeft gehad, geelzucht (een leveraandoening met vergeling van de huid en het oogwit), of een aandoening aan de lever of het galkanaal
- als u nierproblemen heeft
- als u problemen met de schildklier heeft
- als u grote hoeveelheden alcohol gebruikt
- als u of een naast familielid een erfelijke spieraandoening heeft, of als u ooit spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met cholesterolverlagende geneesmiddelen die statines of fibraten worden genoemd
- als u onverklaarde spierpijn, gevoeligheid van de spieren of zwakte van de spieren heeft. Als u deze verschijnselen krijgt, overleg dan direct met uw arts
- als u een hoog bloedsuiker of diabetes heeft
- als u hartproblemen heeft
- als u een operatie zult ondergaan
- als u jicht heeft
- als de concentratie fosfor bij u laag is
- als u ouder bent dan 70 jaar
- als u simvastatine (een statine) of een geneesmiddel met simvastatine gebruikt en van Chinese afkomst bent.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Tredaptive gebruikt.

Bloedonderzoek en controles

- Laat uw LDL (slechte) en HDL (goede) cholesterol en uw triglyceriden regelmatig door uw arts controleren.
- Voordat u met Tredaptive begint moet uw arts uw bloed onderzoeken om te kijken hoe goed uw lever werkt.
- Als u met Tredaptive bent begonnen kan uw arts uw bloed ook regelmatig willen onderzoeken om te kijken hoe goed uw lever werkt en of er andere bijwerkingen zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Tredaptive is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom mag Tredaptive niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tredaptive nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor vitaminen en kruidensupplementen.

Met name als u een van de volgende middelen gebruikt moet u dat uw arts of apotheker melden:

- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen
- geneesmiddelen om het cholesterol te verlagen die galzuurbindende zuren worden genoemd, zoals colestyramine
- zidovudine, een geneesmiddel tegen HIV
- midazolam, een geneesmiddel om u slaperig te maken voor bepaalde medische ingrepen
- vitaminen of supplementen met nicotinezuur
- clopidogrel en acetylsalicylzuur, middelen om schadelijke bloedstolsels te helpen voorkomen
- geneesmiddelen om het cholesterol te verlagen, statines genoemd.

Ook als u simvastatine (een statine) of een geneesmiddel met simvastatine gebruikt en u van Chinese afkomst bent, moet u dat uw arts zeggen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Tredaptive gebruikt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

- Om de kans op hevig blozen met roodheid van de huid en een warm gevoel te verminderen, moet u geen alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel gebruiken rond de tijd dat u de dosis Tredaptive inneemt.
- Het is belangrijk om het advies in rubriek 3 **Hoe neemt u dit middel in?** op te volgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik van Tredaptive tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen tenzij dit echt noodzakelijk is.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Tredaptive inneemt als:

- u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Het is niet bekend of Tredaptive schadelijk is voor uw ongeboren kind
- u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven. Het is niet bekend of Tredaptive in de moedermelk terechtkomt. Van nicotinezuur, een bestanddeel van Tredaptive, is bekend dat het in de moedermelk terechtkomt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt. Uw arts bepaalt of Tredaptive geschikt voor u is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen worden na inname van Tredaptive duizelig. Als u duizelig wordt, moet u na inname van Tredaptive niet rijden of machines gebruiken.

Tredaptive bevat lactose

Tredaptive bevat een suiker dat lactose wordt genoemd. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel innemen

- U begint met 1 tablet per dag.
- Na 4 weken kan uw arts de dosering verhogen naar 2 tabletten per dag.
- Als u overstapt van een geneesmiddel met gereguleerde afgifte met 2000 mg of meer nicotinezuur, kan uw arts u laten starten met 2 tabletten Tredaptive per dag. Als u overstapt van een geneesmiddel met gereguleerde afgifte met minder dan 2000 mg nicotinezuur, dient u te starten met 1 tablet Tredaptive per dag. Na 4 weken kan uw arts de dosering verhogen naar 2 tabletten per dag.

Hoe innemen

- Neem Tredaptive 1 maal per dag in, 's avonds of voor het slapen gaan.
- Neem Tredaptive met voedsel in.
- Slik elke tablet heel door. Om uw geneesmiddel naar behoren te laten werken mag u vóór het doorslikken de tablet niet splijten, breken, verpulveren of erop kauwen.
- Gebruik geen alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel rond de tijd dat u de dosis Tredaptive inneemt. Daarmee vermindert u de kans op hevig blozen met roodheid van de huid en een warm gevoel (flushing).
- Het innemen van aspirine (acetylsalicylzuur) voordat u Tredaptive gebruikt geeft niet meer vermindering van de flushing dan alleen het gebruik van Tredaptive. Daarom hoeft u geen aspirine te gebruiken om de verschijnselen van flushing te verminderen. Als u aspirine om een andere reden gebruikt, blijf dan het advies van uw arts opvolgen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Bij overdosering werden de volgende bijwerkingen gemeld: hevig blozen met roodheid van de huid en een warm gevoel (flushing), hoofdpijn, pruritus (jeuk), misselijkheid, duizeligheid, braken, diarree, buikpijn/last van de buik en rugpijn.
- Als u meer Tredaptive heeft ingenomen dan u zou mogen, overleg dan direct met een arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga de volgende avond of voor het slapen gaan door met uw gebruikelijke dosis. Maar als u Tredaptive 7 of meer opeenvolgende dagen niet inneemt, overleg dan eerst met uw arts voordat u weer met Tredaptive begint.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het gebruik van Tredaptive zonder met uw arts te overleggen. Uw cholesterolprobleem kan terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen van Tredaptive zijn:

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- flushing (meestal met roodheid van de huid, warm gevoel, jeuk of tintelend gevoel, vooral van het hoofd, de nek, de borst en de bovenrug). Als dit optreedt, zijn de symptomen in het begin het ergst en worden deze meestal met de tijd minder.

Vaak (bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- tintelend gevoel of gevoelloosheid in de handen of voeten
- buikpijn
- diarree
- maag van streek of zuurbranden
- misselijkheid
- overgeven
- pruritus (jeuk)
- uitslag
- netelroos.

Soms (bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- jicht
- slapeloosheid
- duizeligheid
- palpities (voelbare hartkloppingen)
- lage bloeddruk
- kortademigheid
- droge huid
- uitslag met platte, rode puntjes
- spierpijn of gevoelige spieren
- koude rillingen
- pijn
- zwelling van de vingers, tenen of enkels.

Daarnaast zijn een of meer van de volgende verschijnselen soms gemeld als onderdeel van een allergische reactie op Tredaptive.

- zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel, mogelijk met moeilijk ademen of slikken (angio-oedeem, dat mogelijk direct behandeld moet worden)
- flauwvallen
- kortademigheid
- geen controle meer over urine en ontlasting
- koud zweet
- beven
- koude rillingen
- verhoogde bloeddruk
- zwelling van de lippen
- brandend gevoel
- uitslag over het hele lichaam
- pijn in gewrichten

- zwelling van de benen
- snelle hartslag.

Zelden (bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers)

- loopneus
- afgenomen glucose(suiker)-tolerantie
- angst
- migraine
- flauwvallen
- snelle of onregelmatige hartslag
- duizeligheid bij opstaan
- gasvorming in maag of darmen (boeren)
- maagzweer
- huidaandoening met donkere, fluweelachtige verdikkingen, acanthosis nigricans genoemd
- donkere plekken op de huid
- zweten
- spierzwakte
- zwakte
- zwelling over het hele lichaam.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Daarnaast werden sinds het gebruik van Tredaptive en/of andere geneesmiddelen met nicotinezuur (alleen en/of met bepaalde andere cholesterolverlagende geneesmiddelen) de volgende bijwerkingen gemeld:

- een plotselinge ernstige allergische reactie (anafylactische shock). De verschijnselen zijn onder meer flauwvallen, kortademigheid, piepende ademhaling of moeilijk ademen, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong, jeuk of netelroos op de huid. **In deze situatie is onmiddellijke medische zorg noodzakelijk.**
- oogandoeningen, toxische amblyopie en cytoïde macula oedeem genoemd, die kunnen leiden tot vertroebeld, verminderd zicht of gezichtsverlies
- geelverkleuring van de huid en/of ogen (geelzucht)
- huiduitslag met blaarvorming

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de doordrukstrip (blisters) na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn nicotinezuur en laropiprant. Elke tablet bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropiprant.
- De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose (E464), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), natriumstearylumaraat, hydroxypropylcellulose (E463), microkristallijne cellulose (E460), natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een tablet met gereguleerde afgifte. Dat wil zeggen dat een of meer werkzame bestanddelen gedurende een bepaalde periode langzaam worden afgegeven.

Hoe ziet Tredaptive eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Elke tablet met gereguleerde afgifte is een capsulevormige, wit tot gebroken witte tablet, met aan een zijde de ingeslagen code '552'.

Ondoorzichtige PVC/Aclar doordrukstrip met aluminium doordrukfolie in verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletten met gereguleerde afgifte, grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte en 49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte in geperforeerde doordrukstrip (eenheidsafleververpakking).

Koudgevormde Aluminium/Aluminium doordrukstrips met doordrukfolie in verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 168 tabletten met gereguleerde afgifte en 32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte in een geperforeerde doordrukstrip (eenheidsafleververpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd