

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 1000 mg kwasu nikotynowego i 20 mg laropirantu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 128,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Białe lub białawe tabletki, w kształcie kapsułki, z „552” wytłoczonym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tredaptive wskazany jest do stosowania w leczeniu dyslipidemii, zwłaszcza u dorosłych pacjentów z dyslipidemią mieszaną (charakteryzującą się podwyższonym stężeniem cholesterolu LDL i triglicerydów oraz małym stężeniem cholesterolu HDL) oraz u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną).

Tredaptive należy stosować u pacjentów w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), jeżeli obniżenie stężenia cholesterolu uzyskane w monoterapii inhibitorem reduktazy HMG-CoA jest niewystarczające.

Produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii jedynie u pacjentów, u których inhibitory reduktazy HMG-CoA są uważane za nieodpowiednie lub nie są tolerowane. Podczas leczenia produktem leczniczym Tredaptive należy kontynuować dietę i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa to jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu (1000 mg kwasu nikotynowego/20 mg laropirantu) raz na dobę. Po czterech tygodniach zalecane jest zwiększenie dawki u pacjentów do dawki podtrzymującej 2000 mg/40 mg przyjmowanej jako dwie tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (1000 mg/20 mg każda) raz na dobę. Nie przeprowadzono badań nad stosowaniem dawek dobowych wyższych niż 2000 mg/40 mg i z tego powodu takie dawki nie są zalecane.

W przypadku, gdy produktu leczniczego Tredaptive nie przyjmowano przez mniej niż 7 kolejnych dni, pacjenci mogą wznowić leczenie od ostatnio stosowanej dawki. W przypadku, gdy produktu leczniczego Tredaptive nie przyjmowano przez 7 lub więcej kolejnych dni, leczenie należy wznowić od dawki 1000 mg/20 mg przez 1 tydzień, przed zwiększeniem dawki do dawki podtrzymującej 2000 mg/40 mg.

Pacjenci stosujący dotąd kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2000 mg lub wyższej mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Tredaptive od dawki 2000 mg/40 mg. Pacjenci stosujący dotąd kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu w dawce mniejszej niż 2000 mg powinni rozpocząć leczenie od dawki początkowej 1000 mg/20 mg, którą po czterech tygodniach należy zwiększyć do dawki podtrzymującej 2000 mg/40 mg. W przypadku pacjentów stosujących dotąd kwas nikotynowy o natychmiastowym uwalnianiu leczenie należy rozpocząć od dawki 1000 mg/20 mg, którą po czterech tygodniach należy zwiększyć do dawki podtrzymującej 2000 mg/40 mg.

Pacjenci w wieku podeszłym

Nie jest wymagane dostosowanie dawki dla pacjentów w wieku podeszłym.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tredaptive u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z niewydolnością wątroby lub nerek

Nie przeprowadzano badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Tredaptive u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek. Tak jak inne produkty lecznicze zawierające kwas nikotynowy Tredaptive jest przeciwwskazany u pacjentów ze znacznym lub niewyjaśnionym upośledzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ kwas nikotynowy i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Leczenie współistniejące

Kwas acetylosalicylowy nie powoduje dodatkowego zmniejszenia uderzeń gorąca z zaczerwienieniem ponad stopień osiągany przez produkt leczniczy Tredaptive. Z tego względu nie jest konieczne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w celu złagodzenia objawów uderzeń gorąca z zaczerwienieniem (patrz punkt 5.1).

Ponieważ równoczesne stosowanie preparatów wiążących kwasy żółciowe może zmniejszyć biodostępność produktów leczniczych o charakterze kwasów, takich jak kwas nikotynowy, zaleca się podawanie produktu leczniczego Tredaptive na > 1 godzinę przed lub > 4 godziny po podaniu preparatu wiążącego kwasy żółciowe (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować całości, z jedzeniem, wieczorem lub przed snem. Aby zachować właściwości tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, tabletek nie wolno dzielić, łamać, miażdżyć ani żuć przed połknięciem. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia uderzeń gorąca z zaczerwienieniem podczas przyjmowania produktu leczniczego należy unikać picia alkoholu lub gorących napojów, lub spożywania pikantnego jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Znaczone lub niewyjaśnione zaburzenie czynności wątroby.
- Czynna choroba wrzodowa.
- Krwawienie z tętnicy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku równoczesnego stosowania produktu leczniczego Tredaptive ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego tego szczególnego produktu leczniczego.

Wpływ na wątrobę

Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany kwasu nikotynowego o natychmiastowym uwalnianiu (krystalicznego) na Tredaptive. Jednak przypadki ciężkiej toksyczności dla wątroby, w tym piorunującej martwicy wątroby wystąpiły u pacjentów, którzy zmienili kwas nikotynowy o natychmiastowym uwalnianiu na równoważną dawkę kwasu nikotynowego długo działającego. Dlatego pacjenci zmieniający kwas nikotynowy o natychmiastowym uwalnianiu na Tredaptive powinni rozpocząć od dawki 1000 mg/20 mg.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Tredaptive u pacjentów spożywających znaczną ilość alkoholu i (lub) z przebytą chorobą wątroby.

Tak jak w przypadku innych leków zmniejszających stężenie lipidów, stosowanie produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy wiąże się z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby (patrz punkt 4.8). Podwyższona aktywność aminotransferaz ustępowała po przerwaniu leczenia.

Zaleca się wykonywanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia, co 6 do 12 tygodni w ciągu pierwszego roku leczenia, a następnie okresowo (np. co pół roku). Pacjenci, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, powinni być pod obserwacją aż do ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) na poziomie ≥ 3 razy niż wartość górnej granicy normy (GGN) zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Tredaptive.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym stosowaniem kwasu nikotynowego w dawkach modyfikujących profil lipidów (≤ 1000 mg/dobę) oraz inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) (patrz punkt 4.8).

Rozważając leczenie skojarzone z zastosowaniem statyn i produktu leczniczego Tredaptive lekarze powinni starannie rozpatrzyć potencjalne korzyści i zagrożenia oraz starannie obserwować, czy u pacjentów nie pojawiają się jakiegokolwiek oznaki i objawy bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz po zwiększeniu dawki jednego z produktów leczniczych. W takich przypadkach należy rozważyć okresowe oznaczanie stężenia kinazy kreatynowej (CK) w surowicy krwi, lecz nie ma pewności, że takie postępowanie zapobiegnie wystąpieniu ciężkiej miopatii.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi wystąpienie rabdomiolizy.

- Wiek > 70 lat
- Upośledzenie nerek
- Niekontrolowana niedoczynność tarczycy
- Dziedziczne choroby mięśni w wywiadzie indywidualnym lub rodzinnym
- Działanie toksyczne na mięśnie przy zastosowaniu statyny lub fibratu, w wywiadzie
- Nadużywanie alkoholu

Jeżeli podczas przyjmowania przez pacjenta produktu leczniczego Tredaptive jednocześnie ze statyną, pojawi się ból mięśni, osłabienie lub skurcze, należy oznaczyć stężenia kinazy kreatynowej. Jeżeli, przy braku wyczerpującego wysiłku, stężenia kinazy kreatynowej będą znacznie zwiększone (> 5 razy niż wartość GGN), należy przerwać leczenie.

Rasa

Na podstawie wyników tymczasowej analizy danych z trwającego nadal badania klinicznego niezależna komisja do spraw monitorowania bezpieczeństwa stwierdziła wyższą niż się spodziewano częstość występowania miopatii u pacjentów z Chin przyjmujących Tredaptive i symwastatynę w dawce 40 mg. Z tego względu należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u pacjentów z Chin produktu leczniczego Tredaptive w skojarzeniu z symwastatyną lub z ezetymibem i symwastatyną (zwłaszcza w przypadku symwastatyny w dawkach 40 mg lub większych). Ponieważ

ryzyko rozwoju miopatii podczas leczenia statynami jest zależne od dawki, nie zaleca się stosowania u pacjentów z Chin produktu leczniczego Tredaptive jednocześnie z symwastatyną w dawce 80 mg lub z ezetymibem w dawce 10 mg i symwastatyną w dawce 80 mg. Nie wiadomo, czy u innych pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych produktem leczniczym Tredaptive podawanym w skojarzeniu z symwastatyną lub z ezetymibem i symwastatyną, ryzyko rozwoju miopatii jest zwiększone.

Zaburzenia czynności nerek

Ponieważ kwas nikotynowy i jego metabolity są wydalone przez nerki, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Tredaptive u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wpływ na stężenie glukozy

Stosowanie produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy wiązało się ze zwiększeniem stężenia glukozy we krwi na czczo (patrz punkt 4.8). Chorzy na cukrzycę lub potencjalnie chorzy na cukrzycę pacjenci powinni być uważnie obserwowani. Może być konieczne dostosowanie diety i (lub) leczenia hipoglikemizującego.

Ostry zespół wieńcowy

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Tredaptive u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną lub w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego, szczególnie jeżeli tacy pacjenci przyjmują również produkty lecznicze działające na naczynia, takie jak azotany, antagoniści kanałów wapniowych lub antagoniści receptorów adrenergicznych.

Wpływ na obraz krwi

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy, stosowanie produktu leczniczego Tredaptive (2000 mg/40 mg) wiązało się z nieznacznym zmniejszeniem liczby płytek krwi (patrz punkt 4.8). Dlatego należy starannie ocenić stan pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Wpływ na stężenie kwasu moczowego

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy, stosowanie produktu leczniczego Tredaptive (2000 mg/40 mg) wiązało się z nieznacznym zwiększeniem stężenia kwasu moczowego (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Tredaptive u pacjentów z dną lub zagrożonych dną.

Hipofosfatemia

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy, stosowanie produktu leczniczego Tredaptive wiązało się z nieznacznym zmniejszeniem stężenia fosforu. Dlatego należy uważnie obserwować pacjentów z ryzykiem hipofosfatemii.

Inne informacje

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy, należy uważnie obserwować pacjentów z przebytą żółtaczką, zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych lub wrzodem trawiennym (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Substancja pomocnicza

Tredaptive zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Picie alkoholu lub gorących napojów, lub spożywanie pikantnego jedzenia może nasilić objawy uderzeń gorąca z zaczerwienieniem, dlatego należy ich unikać w czasie przyjmowania produktu leczniczego Tredaptive.

Kwas nikotynowy

Wpływ kwasu nikotynowego na inne produkty lecznicze

Leczenie przeciwnadciśnieniowe: Kwas nikotynowy może nasilać działanie preparatów blokujących zwoje nerwowe oraz działających na naczynia produktów leczniczych, takich jak azotany, antagoniści kanałów wapniowych i antagoniści receptorów adrenergicznych, prowadząc do niedociśnienia ortostatycznego.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: W przypadku stosowania symwastatyny w skojarzeniu z kwasem nikotynowym obserwowano nieznaczny wzrost AUC oraz C_{max} kwasu symwastatyny (czynnej postaci symwastatyny), który może być pozbawiony znaczenia klinicznego. Interakcje farmakokinetyczne produktu leczniczego Tredaptive ze statynami badano jedynie dla symwastatyny (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na kwas nikotynowy

Środki wiążące kwasy żółciowe: Ponieważ równoczesne stosowanie preparatów wiążących kwasy żółciowe może zmniejszyć biodostępność produktów leczniczych o charakterze kwasów, takich jak kwas nikotynowy, zaleca się podawanie produktu leczniczego Tredaptive na > 1 godzinę przed lub > 4 godziny po podaniu preparatu wiążącego kwasy żółciowe.

Suplementy diety zawierające kwas nikotynowy: Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Tredaptive z witaminami lub innymi suplementami diety zawierającymi kwas nikotynowy (lub nikotynamid) (≥ 50 mg/dobę). Lekarze przepisujący produkt leczniczy Tredaptive powinni brać pod uwagę przyjmowanie kwasu nikotynowego z preparatów witaminowych i suplementów diety.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi/wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: W testach na obecność glukozy w moczu, kwas nikotynowy może również dawać fałszywe dodatnie odczyny z roztworem siarczanu miedzi (odczynnikiem Benedicci).

Laropirant

Wpływ laropirantu na inne produkty lecznicze

Midazolam: Wielokrotne dawki laropirantu 40 mg nie miały wpływu na farmakokinetykę midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4. Wynika z tego, że laropirant nie jest induktorem ani inhibitorem CYP3A4. Jednak po wielokrotnych dawkach laropirantu stężenie osocze metabolicznego midazolamu, 1'-hydroksymidazolamu, zwiększyło się około dwukrotnie. Ponieważ 1'-hydroksymidazolam jest metabolitem czynnym, może dojść do nasilenia działania uspokajającego midazolamu i należy zachować ostrożność, gdy laropirant stosowany jest równocześnie z midazolamem.

Inne produkty lecznicze: Równoczesne podawanie laropirantu 40 mg z midazolamem powodowało wzrost $AUC_{0-\infty}$ oraz C_{max} 1'-hydroksymidazolamu, metabolitu midazolamu, odpowiednio o 98% i 59%. 1'-hydroksymidazolam jest metabolizowany przede wszystkim przez transferazy urydynobifosfoglukuronowe (UGT) 2B4 i 2B7. Wyniki badań klinicznych i badań *in vitro* świadczą, że laropirant jest łagodnym do umiarkowanego inhibitorem UGT2B4/UGT2B7. Istnieje bardzo niewiele produktów leczniczych, o których wiadomo, że są metabolizowane przede wszystkim przez UGT2B4 lub UGT2B7. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Tredaptive równocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez UGT2B4 lub UGT2B7, na przykład zydowudyną.

W badaniach interakcji nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu laropirantu na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: symwastatyny, warfaryny, doustnych środków antykoncepcyjnych, rozyglitazonu i digoksyny. Na podstawie tych wyników należy oczekiwać, że laropirant nie powoduje interakcji z substratami izoenzymów CYP 3A4, 2C9, 2C8 oraz ludzką glikoproteiną P (P-gp). W badaniach *in vitro* laropirant nie hamował reakcji z udziałem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP2E1.

Klopidogrel: W badaniu klinicznym nie obserwowano znaczącego wpływu laropirantu na hamowanie przez klopidogrel agregacji płytek krwi indukowanej przez ADP, lecz stwierdzono nieznaczny wzrost hamowania przez klopidogrel agregacji płytek indukowanej przez kolagen. Jest mało prawdopodobne aby ten wpływ był istotny klinicznie gdyż laropirant nie wydłużał czasu krwawienia podczas stosowania jednocześnie z klopidogrelem.

Kwas acetylosalicylowy: W badaniu klinicznym równoczesne stosowanie laropirantu z preparatem kwasu acetylosalicylowego nie wpływało na agregację płytek krwi indukowaną przez kolagen ani na czas krwawienia w porównaniu ze stosowaniem jedynie kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 5.1).

Kwas acetylosalicylowy i klopidogrel: W badaniu klinicznym, u pacjentów z dyslipidemią, otrzymujących jednocześnie kwas acetylosalicylowy (81 mg) i klopidogrel (75 mg), laropirant powodował przejściowe (do 4 godzin po podaniu dawki) zahamowanie funkcji płytek krwi *in vivo* (w badaniach oceniano czas krwawienia i agregacji płytek krwi), ale miał niewielki wpływ podczas przerw między dawkami. Pacjenci otrzymujący Tredaptive równocześnie z kwasem acetylosalicylowym i klopidogrelem powinni być pod ścisłą obserwacją, jak zalecono w Charakterystykach Produktów Leczniczych dla tych produktów leczniczych. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że istnieje prawdopodobieństwo wydłużenia u nich czasu krwawienia i w takim wypadku powinni zgłosić lekarzowi prowadzącemu wystąpienie krwawienia w nietypowym miejscu lub przedłużenia typowego krwawienia.

Wpływ innych produktów leczniczych na laropirant

Inhibitor CYP3A4: Klarytromycyna (silny inhibitor CYP3A4 i P-gp) nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę laropirantu. Laropirant nie jest substratem dla ludzkiej P-gp, w związku z czym nie należy również oczekiwać istotnego klinicznie wpływu innych inhibitorów CYP3A4 i (lub) P-gp na farmakokinetykę laropirantu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Tredaptive

Brak jest danych dotyczących skojarzonego stosowania kwasu nikotynowego i laropirantu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu leczenia skojarzonego na rozrodczość. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dlatego produktu leczniczego Tredaptive nie należy stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Kwas nikotynowy

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania dużych dawek kwasu nikotynowego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ kwasu nikotynowego podawanego w wysokich dawkach na rozwój płodu (patrz punkt 5.3).

Laropirant

Brak jest danych dotyczących stosowania laropirantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój płodu w przypadku dużych dawek laropirantu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Tredaptive

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Tredaptive u karmiących samic zwierząt. Decyzję o kontynuacji bądź przerwaniu karmienia piersią lub, o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia należy podejmować, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Tredaptive dla kobiety.

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy wydzielany jest z mlekiem kobiecym.

Laropiprant

Nie wiadomo, czy laropiprant wydzielany jest z mlekiem kobiecym. Badania na zwierzętach wykazały, że laropiprant wydzielany jest z mlekiem.

Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na płodność są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano przypadki zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych ponad 5700 pacjentów otrzymało Tredaptive w monoterapii lub z inhibitorem reduktazy HMG-CoA.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Uderzenia gorąca z zaczerwienieniem to najczęściej występujące działanie niepożądane produktu leczniczego Tredaptive. Objawy uderzeń gorąca z zaczerwienieniem występują najwyraźniej w obrębie głowy, szyi oraz górnej części tułowia. W zbiorczych danych z czterech badań klinicznych z grupą kontrolną leczoną aktywnie lub placebo (N=4747, n=2548 przyjmujących produkt leczniczy Tredaptive) uderzenia gorąca z zaczerwienieniem odnotowano u 12,9% pacjentów przyjmujących Tredaptive. W tych badaniach odsetek pacjentów przyjmujących Tredaptive, kwas nikotynowy (łącznie dane dla postaci o przedłużonym uwalnianiu) lub w łącznych danych dla przyjmujących placebo/symwastatynę, którzy zaprzestali stosowania, ze względu na jakiekolwiek objawy związane z uderzeniami gorąca z zaczerwienieniem (zaczerwienienie skóry, uczucie ciepła, świąd i mrowienie) wynosił odpowiednio 7,2%, 16,6% i 0,4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane były zgłaszane w czasie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu Tredaptive do obrotu (w skojarzeniu ze statyną lub bez).

Częstości występowania działań niepożądanych określono zgodnie z następującym schematem: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<i>Rzadko</i> : katar
Zaburzenia układu immunologicznego	<i>Niezbyt często</i> : reakcje nadwrażliwości (patrz poniżej) <i>Rzadko</i> : obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość typu I <i>Nieznana</i> : wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<i>Niezbyt często</i> : dna <i>Rzadko</i> : zaburzenia tolerancji glukozy
Zaburzenia psychiczne	<i>Niezbyt często</i> : bezsenność <i>Rzadko</i> : niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	<i>Często</i> : ból głowy; parestezje <i>Niezbyt często</i> : zawroty głowy <i>Rzadko</i> : migrena; omdlenia
Zaburzenia serca	<i>Niezbyt często</i> : kołatanie serce <i>Rzadko</i> : migotanie przedsionków i inne arytmie serca; tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<i>Bardzo często</i> : uderzenia gorąca z zaczerwienieniem <i>Niezbyt często</i> : niedociśnienie tętnicze <i>Rzadko</i> : niedociśnienie ortostatyczne

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>Niezbyt często:</i> duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<i>Często:</i> ból brzucha; biegunka; niestrawność; nudności; wymioty <i>Rzadko:</i> obrzęk jamy ustnej; odbijanie się; wrzód trawienny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<i>Nieznana:</i> żółtaczka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Często:</i> rumień; świąd; wysypka; pokrzywka <i>Niezbyt często:</i> sucha skóra; wysypka plamista <i>Rzadko:</i> rogowacenie ciemne; przebarwienia; pocenie (nocne lub zimne poty) <i>Nieznana:</i> wysypka pęcherzykowata lub pęcherzykowo-pęcherzowa.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<i>Niezbyt często:</i> ból mięśni <i>Rzadko:</i> słabość mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<i>Często:</i> uczucie gorąca <i>Niezbyt często:</i> dreszcze; ból; obrzęk obwodowy <i>Rzadko:</i> osłabienie; obrzęk twarzy; obrzęk ogólny
Badania diagnostyczne	<i>Często:</i> zwiększona aktywność ALAT (i lub) AspAT (w kolejnych oznaczeniach ≥ 3 razy niż wartość GGN), zwiększone stężenie glukozy na czczo (patrz poniżej) <i>Niezbyt często:</i> zwiększona aktywność kinazy kreatynowej (≥ 10 razy niż wartość GGN), zwiększona aktywność dyhydrogenazy mleczanowej (LDH), zwiększone stężenie kwasu moczowego (patrz poniżej) <i>Rzadko:</i> zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, zwiększona aktywność amylazy; zmniejszona liczba płytek krwi (patrz poniżej)

Reakcje nadwrażliwości

Zgłoszono prawdopodobną reakcję nadwrażliwości (<1%). Charakteryzuje się ona różnorodnymi objawami, które mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, świąd, rumień, parestezję, utratę przytomności, wymioty, pokrzywkę, uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, duszność, nudności, nietrzymanie moczu i stolca, zimne poty, drżenie, dreszcze, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, obrzęk warg, uczucie palenia, wysypki polekowe, bóle stawów, obrzęki kończyn dolnych i przyspieszenie akcji serca.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często zgłaszano znaczne i utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych z grupą kontrolną częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (ALAT i (lub) AspAT ≥ 3 razy niż wartość GGN, w kolejnych oznaczeniach) wynosiła 1,0% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Tredaptive w skojarzeniu ze statyną lub w monoterapii. Te zwiększenia aktywności były na ogół bezobjawowe i normalizacja wyników następowała po przerwaniu leczenia lub w trakcie kontynuacji leczenia.

Klinicznie istotne zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (≥ 10 razy niż wartość GGN) obserwowano u 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Tredaptive w skojarzeniu ze statyną lub w monoterapii (patrz punkt 4.4).

Inne zgłaszane nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obejmowały zwiększone stężenie LDH, glukozy na czczo, kwasu moczowego, bilirubiny całkowitej i amylazy oraz zmniejszone stężenie fosforu oraz zmniejszoną liczbę płytek krwi (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy, zwiększenie stężenia glukozy na czczo (mediana zwiększona około 4 mg/dL) i kwasu moczowego (średnia zmiana w stosunku do wartości odniesienia +14,7 %) oraz zmniejszenie liczby płytek krwi (średnia zmiana w stosunku do wartości odniesienia -14,0 %) zgłaszano w badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stosowania produktu leczniczego Tredaptive (2000 mg/40 mg) (patrz punkt 4.4). U pacjentów chorych na cukrzycę obserwowano zwiększenie mediany dla wartości HbA1c o 0,2% (w przypadkach, w których dopuszczano zmianę leczenia hipoglikemizującego).

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po stosowaniu innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu innych produktów leczniczych zawierających kwas nikotynowy (w skojarzeniu ze statyną lub bez), po wprowadzeniu produktu do obrotu lub w badaniach klinicznych, obejmują:

Zaburzenia oka: torbielowaty obrzęk płamki, niedowidzenie toksyczne.

4.9 Przedawkowanie

Tredaptive

W przypadku przedawkowania należy zastosować typowe leczenie objawowe i podtrzymujące. Zgłaszano przypadki przedawkowania; najwyższa przyjęta dawka produktu leczniczego Tredaptive wyniosła 5000 mg/100 mg. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez następstw. Działania niepożądane najczęściej zgłaszane przez pacjentów, którzy przyjęli tę większą dawkę, odpowiadały objawom po przyjęciu dużej dawki kwasu nikotynowego i obejmowały: uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, ból głowy, świąd, nudności, zawroty głowy, wymioty, biegunkę, dyskomfort lub ból nadbrzusza i brzucha oraz ból pleców. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmowały zwiększenie aktywności amylazy i lipazy oraz zmniejszenie wartości hematokrytu i obecność krwi utajonej w stolcu.

Kwas nikotynowy

W przypadku przedawkowania kwasu nikotynowego należy zastosować leczenie podtrzymujące.

Laropiprant

Podczas badań klinicznych z grupą kontrolną z udziałem zdrowych osób pojedyncze dawki do 900 mg laropiprantu i wielokrotne dawki do 450 mg raz na dobę przez 10 dni były na ogół dobrze tolerowane. Brak doświadczeń dotyczących stosowania dawek laropiprantu powyżej 900 mg u ludzi. U osób przyjmujących wielokrotne dawki 300 mg lub większe obserwowano przedłużenie agregacji płytek krwi indukowanej kolagenem (patrz punkt 5.1).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, kwas nikotynowy i pochodne, kod ATC: C10AD52.

Tredaptive zawiera kwas nikotynowy, który w dawkach terapeutycznych działa jako lek modyfikujący stężenie lipidów we krwi, oraz laropiprant, silnie działający lek z grupy selektywnych antagonistów receptora prostaglandyny D₂ (PGD₂) podtypu 1 (DP₁). Kwas nikotynowy powoduje obniżenie stężenia frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C), cholesterolu całkowitego (TC), frakcji lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL-C), apolipoproteiny B (apo B, głównej proteiny frakcji LDL), triglicerydów (TG) i lipoproteiny (a) (Lp(a), zmodyfikowana cząsteczka frakcji LDL), a także podwyższenie stężenia frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C) oraz apolipoproteiny A-I (apo A-I, główna białkowa komponenta frakcji HDL). Laropiprant hamuje efekt uderzenia gorąca z zaczerwienieniem wywołany podaniem kwasu nikotynowego, w którym pośredniczy PGD₂.

Laropiprant nie wpływa na stężenie lipidów ani nie zakłóca wpływu kwasu nikotynowego na profil lipidów.

Kwas nikotynowy

Mechanizm działania

Mechanizm modyfikacji profilu lipidów w osoczu przez kwas nikotynowy nie został w pełni poznany. Kwas nikotynowy hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) z tkanki tłuszczowej, co może przyczyniać się do obniżenia stężeń osoczowych LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG i Lp(a), a także podwyższenia stężeń HDL-C i apo A-I, co z kolei ma związek ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Dodatkowe wyjaśnienia, które nie odwołują się do obniżenia stężenia osoczowego FFA jako głównego mechanizmu modyfikacji profilu lipidów, odnoszą się do zahamowania przez kwas nikotynowy procesu lipogenezy zachodzącej *de novo* lub estryfikacji kwasów tłuszczowych do triglicerydów w wątrobie.

Działanie farmakodynamiczne

Kwas nikotynowy powoduje względne przesunięcie dystrybucji podklas LDL od niewielkich, gęstych (o silniejszych właściwościach aterogennych) cząsteczek LDL w kierunku większych cząsteczek LDL. Kwas nikotynowy powoduje również zwiększenie stężenia podfrakcji HDL₂ w większym zakresie niż podfrakcji HDL₃ zwiększając w ten sposób stosunek HDL₂:HDL₃, co ma związek ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Istnieje hipoteza, zgodnie z którą frakcja HDL uczestniczy w transporcie cholesterolu z tkanek z powrotem do wątroby w celu zmniejszenia stanu zapalnego naczyń krwionośnych związanego z rozwojem miażdżycy, a także ma działanie antyoksydacyjne i przeciwzakrzepowe.

Tak jak LDL, bogate w triglicerydy lipoproteiny wzbogacone w cholesterol, w tym frakcja VLDL, lipoproteiny o średniej gęstości (IDL) i lipoproteiny resztkowe, mogą również pobudzać rozwój miażdżycy naczyń krwionośnych. Podwyższenie stężenia LDL w osoczu często występuje w triadzie, łącznie z obniżeniem stężenia frakcji HDL-C i małych cząsteczek LDL, a także w skojarzeniu z nielipidowymi, metabolicznymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca (CHD).

Leczenie kwasem nikotynowym wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz z zahamowaniem tempa progresji lub pobudzeniem regresji zmian miażdżycowych. W trwającym pięć lat badaniu Coronary Drug Project zakończonym w 1975 roku wykazano, że stosowanie kwasu nikotynowego wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w postaci ograniczenia występowania nawrotów zawału mięśnia sercowego (MI) bez skutku śmiertelnego u mężczyzn w wieku od 30 do 64 lat po przebytym zawale mięśnia sercowego. Chociaż po pięciu latach umieralność ogólna była w obydwu grupach zbliżona, w trwającym 15 lat łącznym okresie obserwacji w grupie leczonej kwasem nikotynowym stwierdzono o 11% mniej zgonów w porównaniu z kohortą placebo.

Laropiprant

Mechanizm działania

W uderzeniach gorąca z zaczerwienieniem powodowanych przez kwas nikotynowy pośredniczy przede wszystkim uwolnienie prostaglandyny D₂ (PGD₂) w skórze. W badaniach genetycznych i farmakologicznych prowadzonych z wykorzystaniem modeli zwierzęcych udowodniono, że główną rolę w wywoływaniu uderzeń gorąca z zaczerwienieniem powodowanych przez kwas nikotynowy odgrywa PGD₂, która działa poprzez DP₁, jeden z dwóch receptorów dla PGD₂. Laropiprant jest silnym i selektywnym antagonistą DP₁. Nie należy spodziewać się, że laropiprant będzie hamował wytwarzanie prostaglandyn.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano, że laropiprant skutecznie redukuje objawy uderzeń gorąca z zaczerwienieniem powodowane przez kwas nikotynowy. Złagodzenie objawów uderzeń gorąca z zaczerwienieniem (ocenianych na podstawie kwestionariusza pacjenta) korelowało ze zmniejszeniem powodowanego przez kwas nikotynowy rozszerzenia naczyń krwionośnych (ocenianym na podstawie pomiarów przepływu krwi w skórze). W przypadku zdrowych osób przyjmujących Tredaptive wcześniejsze podanie 325 mg kwasu acetylosalicylowego nie wiązało się z dodatkowym korzystnym wpływem

w postaci złagodzenia objawów uderzeń gorąca z zaczerwienieniem powodowanych przez kwas nikotynowy w porównaniu z podaniem samego produktu leczniczego Tredaptive (patrz punkt 4.8.).

Laropirant cechuje się powinowactwem do receptora dla tromboksanu A₂ (TP) (choć jego wpływ na TP jest znacznie słabszy niż wpływ na DP₁). TP ma znaczenie dla funkcji płytek krwi; jednak laropirant w dawkach terapeutycznych nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na czas krwawienia i indukowaną kolagenem agregację płytek krwi (patrz punkt 4.5.).

Badania kliniczne

Wpływ na lipidy

Tredaptive był równie skuteczny we wszystkich określonych wcześniej podpopulacjach pacjentów, zdefiniowanych według rasy, płci, wyjściowych stężeń LDL-C, HDL-C i TG, wieku, oraz stanu cukrzycy.

W wieloośrodkowym, 24 tygodniowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, u pacjentów przyjmujących Tredaptive (w dawce 2000 mg/40 mg) w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną stwierdzono, w porównaniu z placebo, istotne zmniejszenie stężenia LDL-C (-18,9% w porównaniu z -0,5%), TG (-21,7% w porównaniu z 3,6%), stosunku LDL-C:HDL-C (-28,9% w porównaniu z 2,3%), stężenia frakcji non-HDL-C (-19,0% w porównaniu z 0,8%), apo B (-16,4% w porównaniu z 2,5%), TC (-9,2% w porównaniu z -0,6%), Lp (a) (-17,6% w porównaniu z 1,1%) i stosunku TC:HDL-C (-21,2% w porównaniu z 1,9%), a także istotne podwyższenie stężenia frakcji HDL-C (18,8% w porównaniu z -1,2%) i apo A-I (11,2% w porównaniu z -4,3%) mierzone jako procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowych. Na ogół wpływ leczenia na wszystkie parametry lipidowe był stały we wszystkich badanych podgrupach pacjentów. Pacjenci przyjmujący Tredaptive, kwas nikotynowy (postać o przedłużonym uwalnianiu) lub placebo przyjmowali również statyny (29% atorwastatynę [5-80 mg], 54% symwastatynę [10-80 mg], 17% inne statyny [2,5-180 mg] (prawastatyna, fluwastatyna, rosuwastatyna, lowastatyna)), a 9% spośród nich stosowało także ezetymib [10 mg]. Wpływ na lipidy był podobny zarówno gdy Tredaptive stosowany był w monoterapii, jak i wówczas gdy dodawany był do trwającego leczenia statynami z ezetymibem lub bez.

Skorygowana względem placebo odpowiedź na leczenie w postaci zmiany stężenia LDL-C, HDL-C i TG okazała się silniejsza u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz okazała się silniejsza u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z pacjentami młodszymi (< 65 lat).

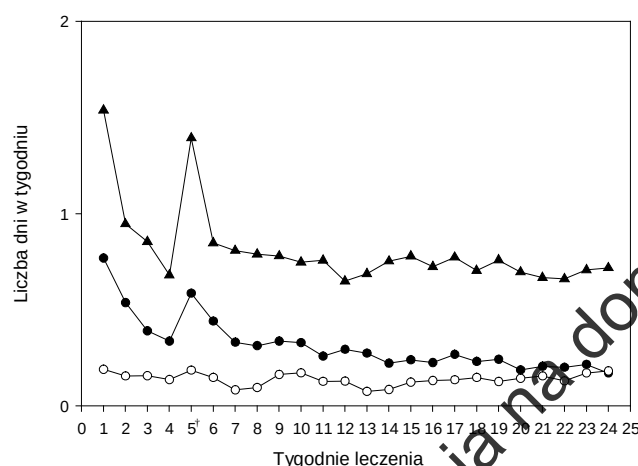
W wieloośrodkowym, trwającym 12 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą dotyczącym czynników ryzyka Tredaptive w dawce 2000 mg/20 mg podawany przez 4 tygodnie jednocześnie z symwastatyną, w porównaniu z leczeniem jedynie symwastatyną lub jedynie Tredaptive w dawce 1000 mg/20 mg, powodował istotne zmniejszenie stężenia LDL-C (odpowiednio o -44,2%; -37,4%; -8,2%), TG (odpowiednio o -25,8%; -15,7%; -18,7%), TC (odpowiednio o -27,9%; -25,8%; -4,9%) i istotne zwiększenie stężenia HDL-C (odpowiednio o 19,2%; 4,2%; 12,5%). Tredaptive (w dawce 2000 mg/40 mg) podawany przez 12 tygodni jednocześnie z symwastatyną, w porównaniu z leczeniem jedynie symwastatyną lub jedynie Tredaptive (w dawce 2000 mg/40 mg), powodował istotne zmniejszenie stężenia LDL-C (odpowiednio o -47,9%; -37,0%; -17,0%), TG (odpowiednio o -33,3%; -14,7%; -21,6%), apo B (odpowiednio o -41,0%; -28,8%; -17,1%) oraz TC (odpowiednio o -23,6%; -24,9%; -9,1%), jak również stosunku LDL-C:HDL-C (odpowiednio o -57,1%; -39,8%; -31,2%), frakcji non-HDL-C (odpowiednio o -45,8%; -33,4%; -18,1%) oraz stosunku TC:HDL-C (odpowiednio o -43,0%; -28,0%; -24,9%) i istotne zwiększenie stężenia HDL-C (odpowiednio o 27,5%; 6,0%; 23,4%). Dalsze analizy wykazały, że Tredaptive w dawce 2000 mg/40 mg stosowany jednocześnie z symwastatyną, w porównaniu z leczeniem jedynie symwastatyną, powoduje istotne zwiększenie stężenia apo A-I (odpowiednio o 8,6%; 2,3%) i istotne zmniejszenie stężenia Lp(a) (odpowiednio o -19,8%; 0,0%). W badaniu tym nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tredaptive w skojarzeniu z symwastatyną > 40 mg.

Uderzenia gorąca z zaczerwienieniem

W trzech dużych badaniach klinicznych dotyczących zgłaszanych przez pacjentów objawów uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, pacjenci stosujący Tredaptive doświadczali mniej uderzeń gorąca

z zaczerwienieniem niż stosujący kwas nikotynowy (postać o przedłużonym uwalnianiu). U pacjentów, kontynuujących leczenie w pierwszym badaniu (24 tygodnie), częstość występowania umiarkowanych lub nasilonych uderzeń gorąca z zaczerwienieniem u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tredaptive zmniejszyła się i zbliżyła do częstości u pacjentów otrzymujących placebo (patrz Wykres 1), natomiast u pacjentów leczonych kwasem nikotynowym (postać o przedłużonym uwalnianiu) częstość występowania uderzeń gorąca z zaczerwienieniem utrzymywała się na stałym poziomie (po 6 tygodniu).

Wykres 1. Średnia liczba dni w tygodniu, w których występowały umiarkowane lub nasilone* objawy uderzenia gorąca z zaczerwienieniem w ciągu 1-24 tygodni

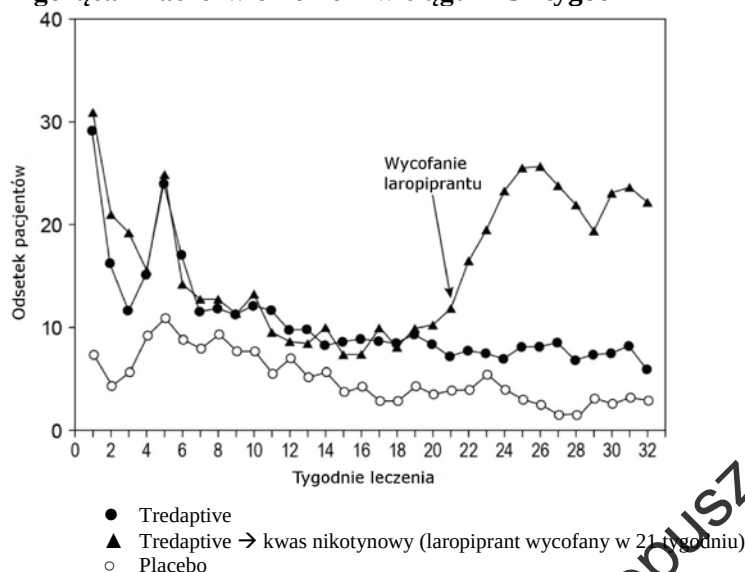


- Tredaptive (1000 mg/20 mg do 2000 mg/40 mg w 5 tygodniu)
- ▲ Kwas nikotynowy (o przedłużonym uwalnianiu 1000 mg do 2000 mg w 5 tygodniu)
- Placebo
- *Z uwzględnieniem pacjentów, u których wystąpiły umiarkowane, ciężkie lub skrajne objawy uderzeń gorąca z zaczerwienieniem
- †Zwiększenie dawki w 5 tygodniu

W drugim badaniu (16 tygodni), w którym dopuszczono stosowanie kwasu acetylosalicylowego, u pacjentów stosujących Tredaptive objawy umiarkowanych lub nasilonych uderzeń gorąca z zaczerwienieniem występowały przez znacznie mniejszą liczbę dni w tygodniu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kwas nikotynowy (postać o przedłużonym uwalnianiu stosowana w schemacie stopniowego zwiększania dawki od 500 mg do 2000 mg w ciągu 12 tygodni) ($p < 0,001$).

Wieloośrodkowe, randomizowane, trwające 32 tygodnie badanie z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, oceniające wpływ wycofania laropirantu wykazało, że u pacjentów z dyslipidemią, którzy przegrali przyjmowanie laropirantu po 20 tygodniach leczenia produktem leczniczym Tredaptive, wystąpiło nie więcej - pod względem liczby dni w tygodniu, w których wystąpiły umiarkowane lub nasilone uderzenia gorąca z zaczerwienieniem - uderzeń gorąca z zaczerwienieniem niż u pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie produktu leczniczego Tredaptive $p < 0,001$, Wykres 2. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tredaptive podczas badania zmniejszyła się częstość występowania umiarkowanych lub nasilonych uderzeń gorąca z zaczerwienieniem.

Wykres 2.
Odsetek pacjentów z objawami umiarkowanych lub nasilonych uderzeń
gorąca z zaczerwienieniem w ciągu 1–32 tygodni



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Tredaptive we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (patrz punkt 4.2, informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek składania wyników badań produktu leczniczego Tredaptive u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 18 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (patrz punkt 4.2, informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwas nikotynowy

Po podaniu doustnym podczas posiłku 2000 mg kwasu nikotynowego w postaci dwóch tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających kwas nikotynowy i laropiprant mediana czasu do osiągnięcia wartości szczytowych stężeń kwasu nikotynowego w osoczu (T_{max}) wynosiła 4 godziny, średnia wielkość pod krzywą stężenia osoczkowego względem czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosiła około 58,0 $\mu M \cdot hr$, a średnia wartość szczytowa stężenia osoczkowego (C_{max}) wynosiła około 20,2 μM . Biodostępność po przyjęciu z pokarmem lub niezależnie od posiłku wynosi co najmniej 72% w oparciu o wyniki pomiaru odzysku dawki kwasu nikotynowego w moczu. Biodostępność kwasu nikotynowego po podaniu doustnym nie zmienia się w przypadku przyjęcia go podczas posiłku bogatego w tłuszcze.

Laropiprant

Po podaniu doustnym podczas posiłku 40 mg laropiprantu w postaci dwóch tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających kwasu nikotynowy i laropiprant, laropiprant szybko wchłania się z przewodu pokarmowego, przy czym mediana T_{max} wynosi 1 godzinę, średnia wielkość $AUC_{0-\infty}$ wynosi około 13 $\mu M \cdot hr$, a średnia wartość C_{max} wynosi około 1,6 μM . Szybkość i stopień wchłaniania nie ulegają zmianie w przypadku przyjęcia podczas posiłku bogatego w tłuszcze. Farmakokinetyka laropiprantu jest liniowa, cechuje się w przybliżeniu proporcjonalnymi do dawki przyrostami AUC i C_{max} oraz brakiem zależności klirensu od czasu.

Średnia bezwzględna biodostępność laropirantu po podaniu dawki 40 mg w postaci dwóch tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających kwas nikotynowy i laropirant po całonocnym niespożywaniu posiłków wynosi około 71%.

Dystrybucja

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy wiąże się z białkami osocza w stopniu mniejszym niż 20%.

Laropirant

Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym laropirantu w dawce 40 mg osobie zdrowej wynosi około 70 litrów. Laropirant w wysokim stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza, a stopień wiązania nie zależy od stężenia. Laropirant przenika przez łożysko u samic szczurów i królików.

Metabolizm

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy podlega w znacznym stopniu przemianom metabolicznym pierwszego przejścia poprzez dwa szlaki metaboliczne zależne od dawki i częstości dawkowania. Efektem przejścia przez pierwszy szlak metaboliczny jest dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy (NAD) i nikotynamid. U ludzi nikotynamid jest dalej metabolizowany przeważnie do N-metylonikotynamidu (MNA) i do N-metylo-2-pirydyno-5-karboksyamidu (2PY). W drugim szlaku metabolicznym glicyna sprzęgana jest z kwasem nikotynowym w wyniku czego powstaje kwas nikotynurenowy (NUA). W warunkach niskiej podaży kwasu nikotynowego lub wolniejszego tempa wchłaniania przeważa pierwszy szlak metaboliczny. W przypadku wyższej podaży lub szybszego tempa wchłaniania szlak NAD ulega wysyceniu i do krwioobiegu przechodzi coraz większa część podanej doustnie dawki kwasu nikotynowego w postaci niezmienionej. Na podstawie proporcjonalnego do dawki wzrostu stężenia osoczowego NUA od 1000 mg do 2000 mg stwierdzono, że szlak metaboliczny polegający na sprzęganiu z glicyną nie ulega wysyceniu w zakresie dawek znaczących klinicznie.

W badaniach *in vitro* kwas nikotynowy i jego metabolity nie hamowały reakcji zachodzących za pośrednictwem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A4 ani 3-glukuronidacji estradiolu za pośrednictwem UGT1A1.

Laropirant

Laropirant metabolizowany jest przede wszystkim w procesie glukuronizacji grupy acylowej i w niewielkiej części w procesie metabolizmu oksydacyjnego, a następnie wydalany w postaci glukuronidu z kałem (przez żółć) i z moczem. Laropirant i jego acylo-glukuronid to główne związki krążące w ludzkim osoczu. W badaniach *in vitro* wykazano, że acylo-glukuronid laropirantu miał co najmniej 65-krotnie słabsze powinowactwo do DP₁ niż laropirant; z tego względu nie sądzi się, aby przyczyniał się do ogólnego wpływu laropirantu na DP₁. Głównym składnikiem (73% radioaktywności) obecnym w kale jest laropirant (z uwzględnieniem niewchłoniętej substancji czynnej i (lub) zhydrolizowanej, sprzężonej z kwasem glukuronowym). W moczu, głównym składnikiem jest sprzężony acylo-glukuronid (64% radioaktywności) i w mniejszym zakresie związek macierzysty (5%). Metabolizm oksydacyjny laropirantu katalizowany jest głównie przez CYP3A4, natomiast kilka izoform UGT (1A1, 1A3, 1A9 i 2B7) katalizuje proces glukuronizacji grupy acylowej.

Eliminacja

Kwas nikotynowy

Kwas nikotynowy wydalany jest przede wszystkim w moczu w postaci metabolitów.

Laropirant

Laropirant eliminowany jest głównie w procesie glukuronizacji grupy acylowej, a następnie wydalany w postaci glukuronidu z kałem (przez żółć) i z moczem. Po podaniu doustnym ¹⁴C-laropirantu u ludzi około 68% dawki odzyskano w kale (głównie jako związek macierzysty w postaci niewchłoniętej substancji czynnej i (lub) zhydrolizowanej, sprzężonej z kwasem glukuronowym), a 22% odzyskano w moczu (głównie w postaci metabolitów). Większość dawki wydalona została w ciągu 96 godzin. Pozorny końcowy półokres eliminacji (t_{1/2}) po podaniu podczas

posiłku 40 mg laropirantu w postaci dwóch tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierających kwas nikotynowy i laropirant wynosił około 17 godzin. Farmakokinetyka stanu stacjonarnego osiągnięta jest w ciągu 2 dni podawania laropirantu raz na dobę, przy minimalnym przyroście AUC (około 1,3-krotnym) i C_{max} (około 1,1-krotnym).

Charakterystyka w grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Tredaptive: Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u pacjentów z niewydolnością nerek.

Kwas nikotynowy: patrz punkt 4.4.

Laropirant: Po podaniu laropirantu w dawce 40 mg niedializowanym pacjentom z ciężką niewydolnością nerek nie stwierdzono żadnych znaczących klinicznie zmian wartości AUC i C_{max} laropirantu w porównaniu z grupą kontrolną złożoną z osób zdrowych. Ponieważ nie obserwowano żadnego wpływu w przypadku ciężkiej niewydolności nerek, można sądzić, że nie stwierdzi się wpływu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek; jednak na podstawie tego badania nie można wyciągać wniosków dotyczących wpływu krańcowej niewydolności nerek i dializoterapii na farmakokinetykę laropirantu.

Niewydolność wątroby

Tredaptive: Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Kwas nikotynowy: patrz punkty 4.3 i 4.4.

Laropirant: Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, który eliminowany jest głównie poprzez metabolizm, umiarkowana choroba wątroby w sposób istotny wpływa na farmakokinetykę laropirantu, przy czym stwierdza się około 2,8- i 2,2-krotne zwiększenie wartości odpowiednio AUC i C_{max} .

Płeć

Kwas nikotynowy: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od płci. Płeć nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę kwasu nikotynowego (w postaci o przedłużonym uwalnianiu). Nie stwierdzono różnic w biodostępności kwasu nikotynowego po podaniu doustnym u mężczyzn i kobiet przyjmujących *Tredaptive*. W porównaniu z mężczyznami u kobiet obserwuje się niewielkie podwyższenie stężenia kwasu nikotynurenowego i kwasu nikotynowego w osoczu.

Laropirant: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od płci. Płeć nie wpływała w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę laropirantu.

Osoby w podeszłym wieku

Kwas nikotynowy: Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Na podstawie wyników złożonej analizy danych od osób w wieku 18-65 lat stwierdzono, że wiek nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę kwasu nikotynowego (w postaci o przedłużonym uwalnianiu). Nie stwierdza się zmian biodostępności kwasu nikotynowego po podaniu doustnym, w zależności od wieku.

Laropirant: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u osób w podeszłym wieku. Wiek nie wpływał w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę laropirantu.

Dzieci i młodzież

Tredaptive: Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania u dzieci.

Rasa

Kwas nikotynowy: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od rasy. Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych od osób należących do różnych grup rasowych, w tym hiszpańskiej, białej, czarnej oraz rdzennych amerykańskich stwierdzono, że rasa nie wpływa w sposób

znaczący klinicznie na farmakokinetykę kwasu nikotynowego (w postaci o przedłużonym uwalnianiu). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tredaptive i symwastatyny lub ezetymibu/symwastatyny (zwłaszcza symwastatyny w dawkach 40 mg lub większych) u osób pochodzenia chińskiego (patrz punkt 4.4).

Laropirant: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od rasy. Na podstawie złożonej analizy danych farmakokinetycznych uzyskanych od osób należących do różnych grup rasowych, w tym białej, hiszpańskiej, czarnej, azjatyckich oraz rdzennych amerykańskich stwierdzono, że rasa nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę laropirantu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tredaptive

W badaniach nieklinicznych wpływ obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji uznawanej za przekraczającą w wystarczającym stopniu maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w zastosowaniu u ludzi.

Bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania kwasu nikotynowego i laropirantu oceniane było u psów i szczurów. Wyniki badań toksykologicznych dotyczące leczenia skojarzonego były zgodne z wynikami obserwowanymi podczas podawania kwasu nikotynowego i laropirantu oddzielnie.

Kwas nikotynowy

Po 6 miesiącach podawania leku, przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej co najmniej 179-krotnie ekspozycję u ludzi (ustaloną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej u ludzi) obserwowano u szczurów zmiany zwyrodnieniowe żołądka i walokulizację hepatocytów. Po 6 miesiącach podawania leku, przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej co najmniej 240-krotnie ekspozycję u ludzi (ustaloną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej u ludzi) obserwowano u psów zmiany rogówki i (lub) zmiany o charakterze retinopatii.

Kwas nikotynowy podawany myszom przez całe ich życie nie wywierał działania rakotwórczego. W tym badaniu myszom podawano kwas nikotynowy w dawce około 9 do 13 razy wyższej niż podawana ludziom dawka wynosząca 2000 mg na dobę w przeliczeniu na mg/m². W testach *in vitro* nie wykazano mutagennego wpływu kwasu nikotynowego.

Nie obserwowano niepożądanego wpływu kwasu nikotynowego na płodność u samic i samców szczurów w przypadku ekspozycji ustrojowej przekraczającej około 391-krotnie wartość AUC dla stężeń kwasu nikotynowego u ludzi, określoną w oparciu o wartość AUC dla zalecanej dawki dobowej u ludzi.

Kwas nikotynowy nie działa teratogenicznie u szczurów i królików przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej odpowiednio około 253-krotnie i 104-krotnie wartość AUC dla kwasu nikotynowego w zalecanej dawce dobowej u ludzi. U szczurów odnotowano toksyczny wpływ na płód (znaczne zmniejszenie masy ciała płodu z jednoczesnym zmniejszeniem liczby skostniałych kręgów krzyżowców ogonowych oraz zwiększenie częstości występowania płodów z niepełnym kostnieniem w niektórych miejscach), ale bez żadnych objawów toksyczności u matki, przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej około 959-krotnie wartość AUC dla kwasu nikotynowego w zalecanej dawce dobowej u ludzi. Podobne zmiany związane z leczeniem obserwowano u płodów królików, ale z jednoczesnymi objawami toksyczności u matki przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej około 629-krotnie wartość AUC dla kwasu nikotynowego w zalecanej dawce dobowej u ludzi.

Laropirant

W badaniach toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej w okresie do 6 miesięcy u szczurów obserwowano ketonurię oraz przerost hepatocytów w centralnej strefie zrazików wątrobowych. Zjawisko przerostu hepatocytów w centralnej strefie zrazików wątrobowych odpowiadało indukcji aktywności enzymu swoistego dla gryzoni. Ekspozycja na lek, przy której nie obserwowano żadnych działań niepożądanych (ang. no-observed-adverse-effect level, NOAEL), przekraczała co najmniej 118-krotnie ekspozycję u ludzi określoną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej.

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach obserwowano podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy krwi przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej co najmniej 14-krotnie ekspozycję u ludzi określoną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej. Nie obserwowano innych działań w badaniach na psach, w których ekspozycja przekraczała co najmniej 100-krotnie ekspozycję u ludzi określoną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej.

W trwających 2 lata badaniach na myszach i szczurach stwierdzono brak rakotwórczego wpływu laropiprantu w przypadku podawania zwierzętom leku w najwyższych badanych dawkach, które odpowiadały co najmniej 218 do 289-krotnej ekspozycji u ludzi określonej na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej.

W szeregu badań toksykologii genetycznej nie stwierdzono mutagennych ani klastogennych właściwości laropiprantu.

Nie obserwowano żadnego niepożądanego wpływu na płodność samic i samców szczurów, którym podawano laropiprant przed i w trakcie łączenia się w pary, przy ekspozycji ustrojowej przekraczającej co najmniej 289-krotnie ekspozycję u ludzi określoną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej.

Przy poziomie ogólnoustrojowej ekspozycji na lek przekraczającym co najmniej 153- i 438-krotnie ekspozycję u ludzi określoną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej nie stwierdzono teratogenego wpływu laropiprantu u szczurów ani u królików. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej obserwowano u szczurów nieznacznie związane z leczeniem ograniczenie przyrostu masy ciała u matki i płodów, nieznaczne zwiększenie śmiertelności miotu oraz zwiększenie częstości występowania wad płodowych w postaci nadliczbowego żebra i niepełnego kostnienia segmentów mostka przy ekspozycji ustrojowej na poziomie przekraczającym co najmniej 513-krotnie ekspozycję u ludzi określoną na podstawie wartości AUC dla zalecanej dawki dobowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza (E464)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Sodu fumaran stearylowy
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Celuloza mikrokryształiczna (E460)
Kroskarmeloza sódowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/Aclar: 2 lata.
Blistry aluminium/aluminium: 18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry PVC/Aclar, z aluminiową, wypychaną powłoką, zawierające 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Opakowania po 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz 49 x 1 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w perforowanym jednostkowym blisterze.

Blistry aluminium/aluminium z wypychaną powłoką, zawierające 7 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Opakowania po 14, 28, 56, 168 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz 32 x 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu w perforowanym jednostkowym blisterze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lipca 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (dla blistra Alu/Alu)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Kwas nikotynowy/laropirant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 1000 mg kwasu nikotynowego i 20 mg laropirantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
168 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
32 x 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/459/009 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/010 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/011 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/013 168 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/014 32 x 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tredaptive

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (dla blistra PVC/Aclar)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Kwas nikotynowy/laropirant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 1000 mg kwasu nikotynowego i 20 mg laropirantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
84 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
98 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
168 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
Opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
49 x 1 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/459/001 14 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/002 28 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/003 56 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/004 84 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/005 98 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/006 168 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/007 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/008 49 x 1 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu
EU/1/08/459/012 196 (2 opakowania po 98) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tredaptive

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA KARTONIE POŚREDNIM

Opakowania złożone po 196 (2 opakowania po 98 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu) - bez niebieskiej ramki (dla blistra PVC/Aclar)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Kwas nikotynowy/laropirant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 1000 mg kwasu nikotynowego i 20 mg laropirantu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

98 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Elementy opakowania złożonego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/459/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Kwas nikotynowy/laropiprant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

MSD

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Tredaptive 1000 mg/20 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu kwas nikotynowy/laropirant

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Tredaptive i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tredaptive
3. Jak stosować Tredaptive
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Tredaptive
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Tredaptive i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to Tredaptive. Lek zawiera dwie różne substancje czynne:

- kwas nikotynowy, lek zmieniający profil lipidów oraz
- laropirant, który zmniejsza objawy uderzeń gorąca z zaczerwienieniem, częstego działania niepożądanego kwasu nikotynowego.

Jak działa Tredaptive

Tredaptive stosuje się dodatkowo do diety

- w celu obniżenia poziomu „złego” cholesterolu. Lek osiąga to przez obniżenie poziomów całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, substancji tłuszczowych nazywanych triglicerydami oraz apo B (części LDL) we krwi.
- w celu zwiększenia poziomu „dobrego” cholesterolu (cholesterolu HDL) i apo A-I (części HDL).

Co należy wiedzieć o cholesterolu i triglicerydach?

Cholesterol jest jednym z kilku tłuszczów znajdujących się we krwi. Całkowity cholesterol składa się głównie ze „złego” (LDL) i „dobrego” (HDL) cholesterolu.

Cholesterol LDL często nazywany jest „złym” cholesterolem, ponieważ może narastać w ścianach tętnic i tworzyć płytkę. Po pewnym czasie ta narosła płytka może doprowadzić do zatkania tętnic. Zatkanie to może zwolnić lub zablokować przepływ krwi do życiowo ważnych organów takich jak serce i mózg. W przypadku zablokowania przepływu krwi skutkiem może być zawał serca lub udar.

Cholesterol HDL często nazywany jest „dobrym” cholesterolem, ponieważ pomaga powstrzymywać narastanie „złego” cholesterolu w ścianach tętnic oraz ponieważ chroni przed chorobą serca.

Triglicerydy są innymi tłuszczami obecnymi we krwi. Mogą one spowodować zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób serca.

U większości ludzi na początku brak objawów problemów związanych z cholesterolem. Lekarz może zmierzyć poziom cholesterolu przy pomocy prostego badania krwi. Należy odbywać regularne wizyty u lekarza w celu śledzenia poziomu cholesterolu oraz omówienia z lekarzem celów leczenia.

Tredaptive stosuje się wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną:

- gdy nie jest możliwe utrzymanie właściwego poziomu cholesterolu z zastosowaniem samej statyny (grupa leków obniżających poziom cholesterolu działających w wątrobie);
- w przypadku braku tolerancji na statynę lub gdy statyna nie jest zalecana u pacjenta.

Pacjenci z dyslipidemią mieszaną mają duże stężenie „złego” cholesterolu LDL i triglicerydów (rodzaj tłuszczu) i małe stężenie „dobrego” cholesterolu HDL. Pierwotną hipercholesterolemię stwierdza się wówczas, gdy jest duże stężenie cholesterolu we krwi. Określenie „pierwotna” oznacza, że hipercholesterolemia nie ma żadnej możliwej do zidentyfikowania przyczyny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tredaptive

Kiedy nie stosować leku Tredaptive

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas nikotynowy, laropirant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występują dolegliwości ze strony wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje wrzód żołądka.
- jeśli u pacjenta występuje krwawienie z tętnic.

Nie należy przyjmować leku Tredaptive jeśli ma miejsce którakolwiek z powyższych sytuacji. W przypadku wątpliwości, przed zastosowaniem leku Tredaptive należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiadomić lekarza o wszelkich dolegliwościach. Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania leku i w trakcie jego stosowania, jeśli:

- występują jakiegokolwiek alergię.
- kiedykolwiek wystąpiła choroba wątroby, żółtaczka (zaburzenie wątroby powodujące zażółcenie skóry i białek oczu), lub choroba wątrobowo-żółciowa (wątroby i dróg żółciowych).
- występują schorzenia nerek.
- występują schorzenia tarczycy.
- pacjent pije dużą ilość alkoholu.
- u pacjenta lub u członków jego bliskiej rodziny występuje dziedziczna choroba mięśni lub jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiły dolegliwości mięśni podczas leczenia lekami obniżającymi stężenie cholesterolu nazywanymi „statynami” lub fibratami.
- występują niewyjaśnione bóle mięśni, tklwość mięśni lub osłabienie mięśni. W przypadku wystąpienia tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- występuje wysokie stężenie cukru we krwi lub cukrzyca.
- występują schorzenia serca.
- pacjent ma być operowany.
- występuje dna.
- występuje niski poziom fosforu.
- pacjent ma ponad 70 lat.
- pacjent przyjmuje symwastatynę (lek z grupy statyn), lub lek zawierający symwastatynę, i jest pochodzenia chińskiego.

W przypadku wątpliwości czy którakolwiek z powyższych sytuacji ma miejsce, przed zastosowaniem leku Tredaptive należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Badania krwi i obserwacja

- Należy odbywać regularne wizyty u lekarza w celu sprawdzenia poziomów cholesterolu LDL (złego) i HDL (dobrego) oraz poziomu triglicerydów.
- Lekarz powinien wykonać badanie krwi pacjenta przed rozpoczęciem stosowania leku Tredaptive w celu sprawdzenia czynności wątroby.

- Lekarz może również zalecić okresowe badania krwi pacjenta po rozpoczęciu stosowania leku Tredaptive w celu sprawdzenia jak dobrze pracuje wątroba pacjenta oraz wykrycia innych działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano badań dotyczących stosowania leku Tredaptive u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Z tego powodu nie należy stosować leku Tredaptive u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Tredaptive

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również tych leków, które wydawane są bez recepty, witamin i preparatów roślinnych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie w przypadku przyjmowania jakiegokolwiek z następujących preparatów:

- leków stosowanych w celu obniżenia ciśnienia krwi.
- leków stosowanych w celu obniżenia poziomu cholesterolu nazywanych „preparatami wiążącymi kwasy żółciowe”, takich jak cholestyramina.
- zydowudyny, leku stosowanego w zakażeniach HIV.
- midazolamu, leku stosowanego do usypiania przed niektórymi zabiegami medycznymi.
- witamin lub suplementów, które zawierają kwas nikotynowy.
- kłopidogrelu i kwasu acetylosalicylowego (ang. ASA), leków stosowanych pomocniczo w zapobieganiu powstawaniu szkodliwych skrzepów krwi.
- leków stosowanych w celu obniżenia poziomu cholesterolu nazywanych „statynami”.

Osoby chińskiego pochodzenia przyjmujące symwastatynę (lek z grupy statyn) lub lek zawierający symwastatynę także powinny poinformować o tym lekarza.

W przypadku wątpliwości czy którakolwiek z powyższych sytuacji ma miejsce, przed zastosowaniem leku Tredaptive należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Tredaptive z jedzeniem, piciem i alkoholem

- W celu zmniejszenia możliwości wystąpienia uderzeń gorąca z zaczerwienieniem należy unikać picia alkoholu lub gorących napojów, lub spożywania pikantnego jedzenia w czasie przyjmowania dawki leku Tredaptive.
- Ważne jest, aby postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 3 **Jak stosować Tredaptive**.

Ciąża i karmienie piersią

Nie zaleca się przyjmowania leku Tredaptive podczas ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Przed zastosowaniem leku Tredaptive należy skonsultować się z lekarzem w przypadku:

- Ciąży lub planowania zajścia w ciążę. Nie wiadomo czy Tredaptive będzie miał szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.
- Karmienia piersią lub planowania karmienia piersią. Nie wiadomo czy Tredaptive będzie przenikał do mleka kobiecego. Jednak, kwas nikotynowy, składnik leku Tredaptive przenika do mleka kobiecego.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lekarz zadecyduje czy lek Tredaptive jest odpowiedni.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U niektórych osób po przyjęciu leku Tredaptive wystąpiły zawroty głowy. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy po przyjęciu leku Tredaptive należy unikać prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Tredaptive zawiera laktozę

Tredaptive zawiera cukier nazywany laktozą. Jeśli u pacjenta lekarz stwierdził wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

3. Jak stosować Tredaptive

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak dużo stosować

- Należy rozpocząć od przyjmowania jednej tabletki na dobę.
- Po 4 tygodniach, lekarz może zwiększyć dawkę do dwóch tabletek na dobę.
- Lekarz może zalecić przyjmowanie dwóch tabletek leku Tredaptive na dobę, jeśli pacjent przyjmował dotychczas lek o przedłużonym uwalnianiu zawierający 2000 mg lub więcej kwasu nikotynowego. Jeśli przyjmowany dotychczas lek o przedłużonym uwalnianiu zawierał mniej niż 2000 mg kwasu nikotynowego, należy przyjmować jedną tabletkę leku Tredaptive na dobę. Po 4 tygodniach lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu dawki leku Tredaptive do dwóch tabletek na dobę.

Jak stosować

- Tredaptive należy przyjmować raz na dobę wieczorem lub przed snem.
- Tredaptive należy przyjmować z jedzeniem.
- Każdą tabletkę należy połknąć w całości. Aby lek działał zgodnie z przeznaczeniem tabletek nie należy dzielić, łamać, miażdżyć ani żuć przed połknięciem.
- Należy unikać picia alkoholu lub gorących napojów, lub spożywania pikantnego jedzenia w czasie przyjmowania dawki leku Tredaptive. Zmniejsza to możliwość wystąpienia uderzeń gorąca z zaczerwienieniem (zaczerwienienie skóry, uczucie ciepła, świąd lub mrowienie, szczególnie w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej oraz górnej części pleców).
- Przyjmowanie aspiryny przed przyjęciem leku Tredaptive nie zmniejsza uderzeń gorąca z zaczerwienieniem w stopniu większym niż przyjmowanie jedynie leku Tredaptive. Z tego względu nie jest konieczne przyjmowanie aspiryny w celu złagodzenia objawów uderzeń gorąca z zaczerwienieniem. W przypadku przyjmowania aspiryny z jakiegokolwiek innego powodu należy kontynuować stosowanie zgodnie z zaleceniem lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tredaptive

- Zgłaszano następujące działania niepożądane w przypadku przedawkowania: uderzenia gorąca z zaczerwienieniem, ból głowy, świąd (swędzenie), nudności, zawroty głowy, wymioty, biegunka, ból lub dyskomfort brzucha oraz ból pleców.
- W przypadku przyjęcia dawki większej niż zalecana należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Tredaptive

- W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dawki dodatkowej. Należy kontynuować leczenie zwykłą dawką następnego dnia wieczorem lub przed snem. Jednak w przypadku nieprzyjmowania leku Tredaptive przez 7 lub więcej kolejnych dni przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku Tredaptive należy skonsultować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku Tredaptive

Nie należy przerywać stosowania leku Tredaptive bez konsultacji z lekarzem. Dolegliwości związane z cholesterolem mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działaniami niepożądanymi leku Tredaptive są:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- uderzenia gorąca z zaczerwienieniem (które zazwyczaj obejmują zaczerwienienie skóry, uczucie ciepła, świąd lub mrowienie, szczególnie w obrębie głowy, szyi, klatki piersiowej oraz górnej części pleców). W przypadku wystąpienia uderzeń gorąca z zaczerwienieniem objawy są na ogół najbardziej dostrzegalne na początku i zazwyczaj zmniejszają się z upływem czasu.

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- ból głowy
- mrowienie lub zdrętwienie dłoni lub stóp
- ból brzucha
- biegunka
- rozstrój żołądka lub zgaga
- nudności (mdłości)
- wymioty
- świąd (swędzenie)
- wysypka
- pokrzywka.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- dna
- bezsenność
- zawroty głowy
- kołatanie serca (uczucie bicia serca)
- niskie ciśnienie krwi
- duszność
- suchość skóry
- wysypka z płaskimi, czerwonymi plamami
- ból mięśni lub tkliwość
- dreszcze
- ból
- obrzęk palców u rąk, nóg lub kostek

Ponadto jeden lub więcej z następujących objawów zgłaszano jako część reakcji alergicznej na lek Tredaptive.

- obrzęknięcie twarzy, warg, języka i (lub) gardła, które może powodować trudności w oddychaniu lub połknięciu (obrzęk naczynioruchowy, który może wymagać natychmiastowego leczenia)
- omdlenie
- skrócenie oddechu
- utrata kontroli nad oddawaniem moczu lub kału
- zimne poty
- drżenie
- dreszcze
- zwiększone ciśnienie krwi
- obrzęk warg
- uczucie rozpalenia
- wysypka na całym ciele
- ból stawów
- obrzęk nóg
- szybka akcja serca.

Rzadko (mogą wystąpić u 1 na 1000 osób):

- katar
- zmniejszona tolerancja glukozy (cukru)
- niepokój
- migrena
- omdlenie
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- zawroty głowy po wstaniu (pionizacji)
- odbijanie się
- wrzód żołądka
- zaburzenia skóry z ciemnymi, aksamitnymi blaszkami, zwane rogowaceniem ciemnym
- ciemne plamy na skórze
- pocenie
- osłabienie mięśni
- osłabienie
- obrzek uogólniony

Częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Ponadto, zgłaszano następujące działania niepożądane, w okresie po wprowadzeniu do obrotu leku Tredaptive i (lub) innych leków zawierających kwas nikotynowy (stosowanych w monoterapii i (lub) w skojarzeniu z pewnymi innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu)

- nagłe występowanie ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny). Do ich objawów należały omdlenia, duszność, świszczący oddech lub problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, języka, świąd skóry lub pokrzywka. **Taki stan wymaga natychmiastowej interwencji medycznej.**
- zaburzenia oka, zwane niedowidzeniem toksycznym i torbielowaty obrzęk plamki, które mogą prowadzić do zaburzenia, zmniejszenia lub utraty wzroku
- zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczka)
- wysypka pęcherzykowata

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać Tredaptive

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: {Termin ważności (EXP)}.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Tredaptive

- Substancjami czynnymi leku są kwas nikotynowy i laropirant. Każda tabletką zawiera 1000 mg kwasu nikotynowego i 20 mg laropirantu.

- Pozostałe składniki to: hypromeloza (E464), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), sodu fumaran stearylowy, hydroksypropyloceluloza (E463), celuloza mikrokrystaliczna (E460), kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna i magnezu stearynian.

Lek ma postać tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu. Oznacza to, że substancja czynna (lub kilka substancji czynnych) uwalnia się powoli w pewnym okresie czasu.

Jak wygląda Tredaptive i co zawiera opakowanie

Każda tabletką o zmodyfikowanym uwalnianiu jest białą lub białawą tabletką, w kształcie kapsułki, z „552” wytłoczonym po jednej stronie.

Nieprzezroczyste blistry PVC/Aclar, z aluminiową, wypychaną powłoką, w opakowaniach po 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, opakowanie złożone zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz 49 x 1 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w perforowanym jednostkowym blistrze.

Blistry aluminium/aluminium z wypychaną powłoką, w opakowaniach po 14, 28, 56, 84, 98, 168 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz 32 x 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu w perforowanym jednostkowym blistrze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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_crr@merck.com

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.