

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 1.000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropiranta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 128,4 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

tablete v obliki kapsule in bele do kremaste barve z vtisnjeno oznako "552" na eni strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tredaptive je indicirano za zdravljenje dislipidemije, zlasti pri odraslih bolnikih s kombinirano mešano dislipidemijo (za katero so značilni zvišani LDL holesterol in trigliceridi in nizek HDL holesterol), in pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko in nedružinsko).

Zdravilo Tredaptive je treba uporabljati v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini), če monoterapija z zaviralcem reduktaze HMG-CoA holesterola ne zniža v zadostni meri. Kot monoterapija se lahko uporabi samo pri bolnikih, za katere zaviralci reduktaze HMG-CoA niso primerni ali jih ne prenašajo. Med zdravljenjem z zdravilom Tredaptive mora bolnik še naprej upoštevati dieto in druge nefarmakološke ukrepe zdravljenja (npr. telesno dejavnost, zmanjšanje telesne mase).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Začetni odmerek je ena tableta s prirejenim sproščanjem (1.000 mg nikotinske kisline/20 mg laropiranta) enkrat na dan. Po štirih tednih je bolnike priporočljivo prevesti na vzdrževalni odmerek 2.000 mg/40 mg v obliki dveh tablet s prirejenim sproščanjem (vsaka 1.000 mg/20 mg) enkrat na dan. Dnevni odmerki, večji od 2.000 mg/40 mg, niso raziskani in zato niso priporočljivi.

Če bolnik zdravila Tredaptive ne vzame manj kot 7 dni zapored, ga lahko znova začne jemati v nazadnje uporabljanem odmerku. Če pa zdravila Tredaptive ne vzame 7 ali več dni zapored, ga mora znova začeti jemati v odmerku 1.000 mg/20 mg 1 teden. Šele potem sme nadaljevati z vzdrževalnim odmerkom 2.000 mg/40 mg.

Če bolnik preide na zdravilo Tredaptive s pripravka nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem, ki ga je jemal v odmerku 2.000 mg ali več, lahko zdravilo Tredaptive začne jemati v odmerku 2.000 mg/40 mg. Če pa je jemal manj kot 2.000 mg nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem, mora zdravljenje z zdravilom Tredaptive začeti z odmerkom 1.000 mg/20 mg in po 4 tednih preiti na vzdrževalni odmerek 2.000 mg/40 mg. Pri bolnikih, ki preidejo na zdravilo Tredaptive z nikotinske

kislina s takojšnjim sproščanjem, morate zdravljenje začeti z odmerkom 1.000 mg/20 mg. Po štirih tednih ta odmerek povečajte na vzdrževalni odmerek 2.000 mg/40 mg.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerjanja ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tredaptive pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Bolniki z jetrno ali ledvično insuficienco

Uporaba zdravila Tredaptive pri bolnikih z jetrno ali ledvično insuficienco ni raziskana. Tako kot druga zdravila z nikotinsko kislino je tudi zdravilo Tredaptive kontraindicirano pri bolnikih s pomembno ali nepojasnjeno motnjo delovanja jeter. Previdno ga morate uporabljati pri bolnikih z ledvično insuficienco, kajti nikotinska kislina in njeni presnovki se izločajo predvsem skozi ledvice (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2.)

Sočasna zdravila

Acetilsalicilna kislina zardevanja ne zmanjša nič bolj, kot ga že zdravilo Tredaptive. Zato za ublažitev simptomov zardevanja ni treba uporabljati acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba izmenjevalcev žolčnih kislin lahko zmanjša biološko uporabnost kislih zdravilnih učinkovin, kakršna je nikotinska kislina. Zato je zdravilo Tredaptive priporočljivo zaužiti več kot 1 uro pred izmenjevalci žolčnih kislin ali več kot 4 ure po njih (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Tablete Tredaptive mora bolnik vzeti cele, s hrano, zvečer ali pred spanjem. Tablet s prirejenim sproščanjem se pred zaužitjem ne sme prelomiti, zdrobiti ali zgristi. Da bo možnost zardevanja manjša, naj bolniki v času zaužitja zdravila ne pijejo alkoholnih pijač ali vročih napitkov in ne jedo začinjene hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pomembna ali nepojasnjena motnja delovanja jeter.
- Aktivna ulkusna bolezen želodca.
- Arterijska krvavitev.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če zdravilo Tredaptive uporabljate skupaj s statinom, morate upoštevati Povzetek glavnih značilnosti za to zdravilo.

Učinki na jetra

Prehod z nikotinske kisline s takojšnjim sproščanjem (kristalne nikotinske kisline) na zdravilo Tredaptive ni raziskan. Vendar pa so se pri bolnikih, ki so z nikotinske kisline s takojšnjim sproščanjem prešli na njeno dolgodelujočo obliko v enakovrednem odmerku, pojavili primeri hudih toksičnih učinkov na jetra (vključno s fulminantno nekrozo jeter). Zato morate pri bolnikih, ki na zdravilo Tredaptive preidejo z nikotinske kisline s takojšnjim sproščanjem, na začetku uporabiti odmerek 1.000 mg/20 mg.

Zdravilo Tredaptive morate previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo velike količine alkohola in/ali imajo anamnezo bolezni jeter.

Tako kot druga zdravila za zniževanje lipidov so lahko tudi zdravila z nikotinsko kislino povezana z nenormalnimi izvidi testov delovanja jeter (glejte poglavje 4.8). Zvišanja transaminaz so bila po prenehanju uporabe zdravila reverzibilna.

Teste delovanja jeter je priporočljivo opraviti pred začetkom zdravljenja, nato na 6 do 12 tednov prvo leto, pozneje pa občasno (npr. na pol leta). Če se transaminaze zvišajo, morate bolnika spremljati, dokler nepravilnosti ne izginejo. Če zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ali aspartat aminotransferaze (AST) na $\geq 3 \times$ ZMN (zgornja meja normalne vrednosti) vztraja, je priporočljivo zmanjšati odmerek zdravila Tredaptive ali pa zdravilo Tredaptive prenehati uporabljati.

Vpliv na skeletne mišice

Redki primeri miopatije/rabdomiolize so bili povezani s sočasno uporabo nikotinske kisline v odmerkih, ki vplivajo na lipide (≥ 1.000 mg/dan), in zaviralcev reduktaze HMG-CoA (statinov).

Če razmišljate o kombiniranem zdravljenju s statini in zdravilom Tredaptive, morate natančno pretehtati možne koristi in tveganja. Poleg tega morate bolnika natančno spremljati glede mišičnih bolečin, občutljivosti ali šibkosti mišic, še posebej v prvih mesecih zdravljenja in ob povečanju kateregakoli zdravila. V takšnih okoliščinah pride v poštev občasno določanje kreatin kinaze (CK) v serumu. Ni pa zagotovila, da bo takšno spremljanje preprečilo pojav hude miopatije.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z že obstoječimi dejavniki za pojav rabdomiolize:

- starost nad 70 let,
- okvara ledvic,
- neurejen hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih boleznih mišic,
- anamneza toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice,
- zloraba alkohola.

Če se med jemanjem zdravila Tredaptive skupaj s statinom pojavijo bolečine v mišicah, oslabeledost mišic ali mišični krči, je treba bolniku izmeriti raven CK. Če je pri bolniku, ki redno ne trenira, ta raven pomembno zvišana ($> 5 \times$ ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.

Rasa

V vmesni analizi trenutno potekajoče preživetvene študije je neodvisen odbor za spremljanje varnosti odkril višjo pojavnost miopatije pri kitajskih bolnikih, ki so jemali zdravilo Tredaptive in simvastatin 40 mg, kot je bilo pričakovano. Zato je pri zdravljenju kitajskih bolnikov, ki jemljejo zdravilo Tredaptive skupaj s simvastatinom ali z ezetimibom/simvastatinom (zlasti pri odmerkih simvastatina 40 mg ali več) potrebna previdnost. Ker je tveganje za miopatijo pri statinih odvisno od odmerka, pri kitajskih bolnikih ne priporočamo uporabe zdravila Tredaptive skupaj s simvastatinom 80 mg ali z ezetimibom/simvastatinom 10/80 mg. Ni znano, ali je tveganje za miopatijo povečano tudi pri drugih azijskih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tredaptive in s simvastatinom ali z ezetimibom/simvastatinom.

Motnje v delovanju ledvic

Nikotinska kislina in njeni presnovki se izločajo skozi ledvice, zato morate pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic zdravilo Tredaptive uporabljati previdno.

Vpliv na glukozo

Zdravila z nikotinsko kislino so povezana z zvišanjem koncentracije glukoze v krvi na tešče (glejte poglavje 4.8). Sladkorne bolnike in potencialne sladkorne bolnike morate natančno spremljati. Lahko je potrebna prilagoditev prehrane in/ali antidiabetičnega zdravljenja.

Akutni koronarni sindrom

Tako kot velja za druga zdravila z nikotinsko kislino, je tudi pri zdravilu Tredaptive potrebna previdnost, če ga uporabljate pri bolnikih z nestabilno angino pectoris ali med akutno fazo MI, zlasti

kadar takšni bolniki dobivajo tudi vazoaktivna zdravila, kot so nitrati, zaviralci kalcijevih kanalov ali adrenergični zaviralci.

Hematološki učinki

Tako kot druga zdravila z nikotinsko kislino je bilo tudi zdravilo Tredaptive (2.000 mg/40 mg) povezano z majhnim zmanjšanjem števila trombocitov (glejte poglavje 4.8). Zato morate bolnike, ki imajo predvideno operacijo, natančno oceniti.

Vpliv na sečno kislino

Tako kot druga zdravila z nikotinsko kislino je bilo tudi zdravilo Tredaptive (2.000 mg/40 mg) povezano z majhnim zvišanjem koncentracije sečne kisline (glejte poglavje 4.8). Zato morate pri bolnikih, nagnjenih k protinu, zdravilo Tredaptive previdno uporabljati.

Hipofosfatemija

Tako kot druga zdravila z nikotinsko kislino je bilo tudi zdravilo Tredaptive povezano z manjšim zmanjšanjem koncentracije fosforja, zato morate bolnike s tveganjem za hipofosfatemijo skrbno spremljati.

Druge informacije

Tako kot velja za druga zdravila z nikotinsko kislino, morate bolnike z anamnezo zlatenice, bolezni jeter in žolčnika ali želodčne razjede pozorno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Pomožna snov

Zdravilo Tredaptive vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V času zaužitja zdravila Tredaptive se je treba izogibati pitju alkohola, vročih pijač ali uživanju začinjene hrane, ker to lahko poveča zardevanje.

Nikotinska kislina

Učinki nikotinske kisline na druga zdravila

Antihipertenzivna zdravila: Nikotinska kislina lahko poveča učinke ganglijskih zaviralcev in vazoaktivnih zdravil, kot so nitrati, zaviralci kalcijevih kanalov ali adrenergični zaviralci, in tako povzroči posturalno hipotenzijo.

Zaviralci reduktaze HMG Co-A: Med uporabo simvastatina v kombinaciji z nikotinsko kislino sta se AUC in C_{max} simvastatinske kisline (aktivne oblike simvastatina) zmerno zvišali, kar je lahko klinično nepomembno. Med statinov, so farmakokinetične interakcije zdravila Tredaptive raziskali samo s simvastatinom (glejte poglavje 4.4).

Učinki drugih zdravil na nikotinsko kislino

Izmenjevalci žolčnih kislin: Sočasna uporaba izmenjevalcev žolčnih kislin lahko zmanjša biološko uporabnost kislih zdravilnih učinkovin, kakršna je nikotinska kislina. Zato je zdravilo Tredaptive priporočljivo uporabiti več kot 1 uro pred izmenjevalci žolčnih kislin ali več kot 4 ure po njih.

Dodatki, ki vsebujejo nikotinsko kislino: Uporaba vitaminov in drugih prehranskih dopolnil, ki vsebujejo (≥ 50 mg/dan) nikotinsko kislino (ali nikotinamid) hkrati z zdravilom Tredaptive ni raziskana. Pri predpisovanju zdravila Tredaptive morate upoštevati vnos nikotinske kisline z vitamini in prehranskimi dopolnili.

Vpliv zdravila na laboratorijske preiskave: Pri določanju glukoze v urinu lahko nikotinska kislina povzroči lažno pozitivne reakcije z raztopino bakrovega sulfata (Benedictov reagent).

Laropirant

Vplivi laropiranta na druga zdravila

Midazolam: Večkratni odmerki 40 mg laropiranta niso vplivali na farmakokinetiko midazolama, ki je občutljiv substrat CYP3A4. Laropirant torej ne inducira in ne zavira CYP3A4. Toda koncentracija midazolamovega presnovka 1'-hidroksimidazolama v plazmi se je med uporabo večkratnih odmerkov laropiranta povečala za približno 2-krat. Ker je 1'-hidroksimidazolam aktiven presnovek, se lahko sedativni učinek midazolama poveča. Zato je med uporabo laropiranta sočasno z midazolamom potrebna previdnost.

Druga zdravila: Pri sočasni uporabi 40 mg laropiranta in midazolama sta se povečali $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} midazolamovega presnovka 1'-hidroksimidazolama za 98 % oz. 59 %. 1'-hidroksimidazolam se presnavlja predvsem z uridindifosfat-glukuronoziltransferazama (UGT) 2B4 in 2B7. Klinične študije in študije *in vitro* potrjujejo, da laropirant blago do zmerno zavira UGT2B4/UGT2B7. Za zelo malo zdravil je znano, da se presnavljajo pretežno z UGT2B4 ali UGT2B7. Previdnost je potrebna, če zdravilo Tredaptive uporabljate hkrati z zdravili, ki se presnavljajo predvsem z UGT2B4 ali UGT2B7, kot je zidovudin.

V študijah medsebojnega delovanja zdravil laropirant ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko naslednjih zdravil: simvastatina, varfarina, peroralnih kontraceptivov, rozigitazona in digoksina. Glede na te podatke ni pričakovati medsebojnega delovanja laropiranta s substrati izoencimov 3A4, 2C9 in 2C8 CYP ali humanega glikoproteina P (P-gp). V študijah *in vitro* laropirant ni zaviral reakcij, ki potekajo s CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 ali CYP2E1.

Klopidogrel: V klinični študiji laropirant ni pomembno vplival na zaviranje z ADP izzvane agregacije trombocitov s klopidogrelom. Zmerno pa se je povečalo zaviranje s kolagenom izzvane agregacije trombocitov. Malo verjetno je, da bi bil ta učinek klinično pomemben, saj laropirant v kombinaciji s klopidogrelom tekom uporabe ni podaljšal časa krvavitve.

Acetilsalicilna kislina: V klinični študiji sočasna uporaba laropiranta in acetilsalicilne kisline ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano s kolagenom, ali na čas krvavitve v primerjavi z uporabo same acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 7.1).

Acetilsalicilna kislina in klopidogrel: V klinični študiji pri bolnikih z dislipidemijo, ki so prejeli acetilsalicilno kislino (81 mg) in klopidogrel (75 mg), je laropirant povzročil prehodno (4 ure po odmerku) inhibicijo delovanja trombocitov *in vivo* (ocenjeno s preiskavo časa krvavitve in agregacije trombocitov), vendar pa je bil njegov vpliv med intervalom odmerjanja majhen. Bolnike, ki poleg zdravila Tredaptive sočasno jemljejo še acetilsalicilno kislino in klopidogrel, je treba skrbno nadzorovati v skladu s Povzetki glavnih značilnosti teh zdravil. Povedati jim je treba, da lahko traja dalj časa kot običajno, da se krvavitev ustavi, ter da morajo svojemu zdravniku poročati kakršnokoli neobičajno krvavitev (mesto ali trajanje).

Učinki drugih zdravil na laropirant

Zaviralec CYP3A4: Klaritromicin (močan zaviralec CYP3A4 in P-gp) ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko laropiranta. Laropirant ni substrat humanega P-gp, zato ni pričakovati, da bi drugi zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko laropiranta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tredaptive

O kombinirani uporabi nikotinske kisline in laropiranta pri nosečnicah ni podatkov. Vpliv kombinacije na sposobnost razmnoževanja v študijah ni bil raziskan. Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato se zdravila Tredaptive ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če to ni nujno.

Nikotinska kislina

O uporabi velikih odmerkov nikotinske kisline pri nosečnicah ni dovolj podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na razvoj ploda pri velikih odmerkih nikotinske kisline (glejte poglavje 5.3).

Laropiprant

O uporabi laropipranta pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih so pokazale škodljive učinke na razvoj ploda pri velikih odmerkih laropipranta (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Tredaptive

Na doječih živalih študije z zdravilom Tredaptive niso bile izvedene. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prenehanjem zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Tredaptive za mater.

Nikotinska kislina

Nikotinska kislina se izloča v materino mleko.

Laropiprant

Ni znano, ali se laropiprant izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se laropiprant izloča v mleko.

Plodnost

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri vožnji oz. upravljanju s stroji je treba upoštevati, da so poročali o omotici (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih je zdravilo Tredaptive samo ali skupaj z zaviralcem reduktaze HMG-CoA dobivalo več kot 5.700 bolnikov.

Povzetek varnostnega profila

Zardevanje je najpogostejši neželeni učinek zdravila Tredaptive. Izrazitejše je v predelu glave, vratu in zgornjega dela trupa. V štirih z učinkovino ali s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih (N=4.747, n = 2.548 jih je jemalo zdravilo Tredaptive) so o zardevanju poročali pri 12,3 % bolnikov, ki so jemali Tredaptive. Zaradi kateregakoli od simptomov zardevanja (rdečica, toplota, srbenje in mravljinčenje) je zdravilo Tredaptive v teh študijah nehalo jemati 7,2 % bolnikov, nikotinsko kislino (skupno vse pripravke s podaljšanim delovanjem) 16,6 % bolnikov in placebo/simvastatin 0,4 % bolnikov.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

V času kliničnih študij in/ali obdobju trženja zdravila Tredaptive (z ali brez statina) so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Redki: rinitis

Organski sistem	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	<i>Občasni:</i> preobčutljivostne reakcije (glejte spodaj) <i>Redki:</i> angioedem; preobčutljivost tipa I <i>Neznana:</i> anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje	<i>Občasni:</i> protin <i>Redki:</i> motena toleranca za glukozo
Psihiatrične motnje	<i>Občasni:</i> nespečnost <i>Redki:</i> anksioznost
Bolezni živčevja	<i>Pogosti:</i> glavobol; parestezija <i>Občasni:</i> omotica <i>Redki:</i> migrena; sinkopa
Srčne bolezni	<i>Občasni:</i> palpitacije <i>Redki:</i> atrijska fibrilacija in druge srčne aritmije; tahikardija
Žilne bolezni	<i>Zelo pogosti:</i> zardevanje <i>Občasni:</i> hipotenzija <i>Redki:</i> ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Občasni:</i> dispneja
Bolezni prebavil	<i>Pogosti:</i> bolečine v trebuhu; diareja; dispepsija; navzea; bruhanje <i>Redki:</i> edem ust; spahovanje; peptična razjeda
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Neznana:</i> zlatenica
Bolezni kože in podkožja	<i>Pogosti:</i> eritem; pruritus; izpuščaj; urtikarija <i>Občasni:</i> suha koža; makularni izpuščaj <i>Redki:</i> acanthosis nigricans, hiperpigmentacija; znojenje (nočno znojenje ali hladno znoj) <i>Neznana:</i> vezikularni ali vezikulobulozni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Občasni:</i> mialgija <i>Redki:</i> mišična šibkost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Pogosti:</i> občutek vročine <i>Občasni:</i> mrzlica; bolečina; periferni edem <i>Redki:</i> astenija; edem obraza; generaliziran edem
Preiskave	<i>Pogosti:</i> zvišanje ALT in/ali AST (zaporedno, $\geq 3 \times$ ZMN), glukoze na tešče (glejte spodaj) <i>Občasni:</i> zvišanje CK ($\geq 10 \times$ ZMN), LDH, sečne kisline (glejte spodaj) <i>Redki:</i> zvišanje celokupnega bilirubina, amilaze; znižanje fosforja in števila trombocitov (glejte spodaj)

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o (< 1 %) očitni preobčutljivostni reakciji, za katero so značilni različni simptomi, ki lahko vključujejo: angioedem, srbenje, eritem, parestezije, izgubo zavesti, bruhanje, urtikarijo, zardevanje, dispnejo, navzeo, inkontinenco urina in blata, hladno znojenje, drgetanje, mrzlico, zvišan krvni tlak, otekanje ustnic, pekoč občutek, medikamentozen izpuščaj, artralgijsko, otekanje nog in tahikardijo.

Preiskave

Redko so poročali o izrazitem in stalnem porastu serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.4). V kontroliranih kliničnih študijah je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Tredaptive (s statinom ali brez njega), incidenca klinično pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq 3 \times$ ZMN, zaporedno) 1,0 %. Ta zvišanja so bila praviloma nesimptomatska, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali tekom nadaljevanja zdravljenja vrnila na izhodiščne vrednosti.

Klinično pomembno zvišanje CK ($\geq 10 \times$ ZMN) so opazili pri 0,3 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Tredaptive s statinom ali brez njega (glejte poglavje 4.4).

Druge nenormalne laboratorijske vrednosti, o katerih so poročali, so bile zvišanje LDH, glukoze na tešče, sečne kisline, celotnega bilirubina in amilaze ter znižanje fosforja in števila trombocitov (glejte poglavje 4.4).

Tako kot pri drugih zdravilih z nikotinsko kislino so v kontroliranih kliničnih študijah z zdravilom Tredaptive (2.000 mg/40 mg) poročali o zvišanju glukoze na tešče (mediana vrednost zvišanja je bila približno 4 mg/dl) in sečne kisline (povprečna sprememba glede na izhodišče +14,7 %) ter zmanjšanju števila trombocitov (povprečna sprememba glede na izhodišče -14,0 %) (glejte poglavje 4.4). Pri sladkornih bolnikih so opazili povečanje HbA1c (mediana vrednost) za 0,2 % (pri čemer je bila dovoljenja prilagoditev antidiabetičnega zdravljenja).

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali pri drugih zdravilih z nikotinsko kislino

Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja ali v kliničnih preskušanjih z drugimi zdravili z nikotinsko kislino (z ali brez statina) vključujejo:

Očesne bolezni: cistoidni edem makule, toksična ambliopija.

4.9 Preveliko odmerjanje

Tredaptive

V primeru prevelikega odmerjanja je smiselno uporabiti običajne simptomatske in podporne ukrepe. Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja; največji zaužiti odmerek zdravila Tredaptive je bil 5.000 mg/100 mg. Vsi bolniki so okrevali brez posledic. Osebe, ki so dobile ta višji odmerek, so najpogosteje poročale o neželenih učinkih, ki so se skladali z neželenimi učinki velikih odmerkov nikotinske kisline in vključujejo: zardevanje, glavobol, srbenje, navzeo, omotico, bruhanje, drisko, bolečine ali nelagodje v epigastriju in trebuhu, bolečine v hrbtu. Med nenormalnimi laboratorijskimi vrednostmi so bile zvišane amilaze in lipaze, znižan hematokrit in okultna kri v blatu.

Nikotinska kislina

V primeru prevelikega odmerjanja nikotinske kisline je treba uporabiti podporne ukrepe.

Laropiprant

V kontroliranih kliničnih preskušanjih so zdravi preiskovanci večinoma dobro prenašali posamične odmerke do 900 mg laropipranta in večkratne odmerke do 450 mg enkrat na dan 10 dni. Izkušenj z odmerki, večjimi od 900 mg laropipranta, pri človeku ni. Pri preiskovancih, ki so jemali večkratne odmerke 300 mg ali več, so opazili podaljšanje s kolagenom izzvane agregacije trombocitov (glejte poglavje 5.1).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, nikotinska kislina in njeni derivati. Oznaka ATC: C10AD52.

Zdravilo Tredaptive vsebuje nikotinsko kislino, ki v terapevtskih odmerkih vpliva na lipide, in laropiprant, močan, selektiven antagonist receptorja prostaglandina D₂ (PGD₂) podvrste 1 (DP₁). Nikotinska kislina znižuje koncentracijo LDL holesterola (hLDL), celotnega holesterola (Ch), VLDL holesterola (hVLDL), apolipoproteina B (apo B, glavne beljakovine LDL), trigliceridov (TG) in lipoproteina(a) (Lp(a), spremenjenega delca LDL) ter zvišuje koncentracijo HDL holesterola (hHDL) in apolipoproteina A-I (apo A-I, glavne beljakovinske sestavine HDL). Laropiprant zavira zardevanje zaradi PGD₂, ki spremlja uporabo nikotinske kisline. Laropiprant ne vpliva na koncentracijo lipidov in ne ovira učinkov nikotinske kisline na lipide.

Nikotinska kislina

Mehanizem delovanja

Mehanizmi delovanja nikotinske kisline na sestavo lipidov v plazmi niso povsem pojasnjeni. Nikotinska kislina zavira sproščanje prostih maščobnih kislin (PMK) iz maščobnega tkiva. To lahko pripomore k znižanju hLDL, Ch, hVLDL, apo B, TG, in Lp(a) v plazmi ter k zvišanju HDL in apo A-I; vse to zmanjšuje srčno-žilno tveganje. Dodatne razlage, ki ne zajemajo znižanja PMK v plazmi kot glavnega gonila sprememb sestave lipidov, vključujejo z nikotinsko kislino posredovano zavrtje *de novo* lipogeneze ali esterifikacijo maščobnih kislin v trigliceride v jetrih.

Farmakodinamični učinki

Nikotinska kislina povzroči relativen premik porazdelitve podskupin LDL od majhnih, gostih (najbolj aterogenih) delcev LDL proti večjim delcem LDL. Nikotinska kislina tudi bolj zviša podfrakcijo HDL₂ kot podfrakcijo HDL₃. Tako poveča razmerje HDL₂:HDL₃, kar je povezano z manjšim tveganjem za srčno-žilne bolezni. HDL domnevno sodeluje v prenosu holesterola iz tkiv nazaj v jetra, zavira z aterosklerozo povezano žilno vnetje ter deluje antioksidativno in antitrombotično.

Prav tako kot LDL lahko aterosklerozo pospešujejo tudi s holesterolom obogateni in s trigliceridi bogati lipoproteini, vključno z VLDL, lipoproteini srednje gostote (IDL) in ostanki. Zvišana koncentracija trigliceridov se pogosto pojavi v trojici z nizko koncentracijo hHDL in majhnimi delci LDL, pa tudi skupaj z nelipidnimi presnovnimi dejavniki tveganja za koronarno bolezen srca (KBS).

Zdravljenje z nikotinsko kislino zmanjšuje tveganje za smrt in srčno-žilne dogodke ter upočasni napredovanje ali pripomore k nazadovanju aterosklerotičnih sprememb. Pet-letna študija *Coronary Drug Project*, ki se je končala leta 1975, je pokazala, da nikotinska kislina statistično značilno pripomore k zmanjšanju števila neusodnih ponovnih miokardnih infarktov (MI) pri moških od 30. do 64. leta starosti z anamnezo MI. Po petih letih je bila sicer celotna umrljivost v obeh skupinah podobna, a med petnajstletnim kumulativnim spremljanjem so v skupini, ki je dobivala nikotinsko kislino, ugotovili 11 % manj smrti kot v kohorti s placebom.

Laropiprant

Mehanizem delovanja

Zardevanje zaradi nikotinske kisline je predvsem posledica sproščanja prostaglandina D₂ (PGD₂) v koži. Z genetskimi in farmakološkimi študijami na živalskih modelih so dokazali, da je za zardevanje zaradi nikotinske kisline ključno delovanje PGD₂, ki deluje preko DP₁, ki je eden od dveh receptorjev za PGD₂. Laropiprant je močan in selektiven antagonist DP₁. Ni pričakovati, da bi laropiprant zaviral nastajanje prostaglandinov.

Farmakodinamični učinki

Pokazalo se je, da laropiprant učinkovito zmanjša simptome zardevanja, ki jih povzročata nikotinska kislina. Zmanjšanje simptomov zardevanja (ocenjeno z vprašalniki za bolnike) je bilo povezano z zmanjšanjem vazodilatacije zaradi nikotinske kisline (vazodilatacijo so ugotavljali z merjenjem pretoka krvi skozi kožo). Pri zdravih preiskovancih, ki so dobivali zdravilo Tredaptive, predhodna uporaba 325 mg acetilsalicilne kisline ni dodatno ublažila simptomov zardevanja zaradi nikotinske kisline v primerjavi s samim zdravilom Tredaptive (glejte poglavje 4.8).

Laropiprant ima tudi afiniteto za receptor (TP) za tromboksan A₂ (čeprav je za TP veliko manj močna kot za DP₁). TP igra vlogo pri delovanju trombocitov; vendar terapevtski odmerki laropipranta niso klinično pomembno vplivali na čas krvavitve ali agregacijo trombocitov, izzvano s kolagenom (glejte poglavje 4.5).

Klinične študije

Učinek na lipide

Tredaptive je bil enako učinkovit v vseh skupinah populacije bolnikov, ne glede na raso, spol, izhodiščno koncentracijo hLDL, hHDL in trigliceridov, ali glede na starost, pa tudi v skupini sladkornih bolnikov.

V multicentrični, dvojno slepi, 24-tedenski, s placebom nadzorovani študiji so se bolnikom, ki so jemali zdravilo Tredaptive (2.000 mg/40 mg) s statinom ali brez njega, v primerjavi s prejemniki placeba bistveno znižali hLDL (-18,9 % v prim. z -0,5 %), trigliceridi (-21,7 % v prim. s 3,6 %), razmerje hLDL:hHDL (-28,9 % v prim. z 2,3 %), ne-HDL-holesterol (-19,0 % v prim. z 0,8 %), apo B (-16,4 % v prim. z 2,5 %), Ch (-9,2 % v prim. z -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % v prim. z 1,1 %), in razmerje Ch:hHDL (-21,2 % v prim. z 1,9 %), bistveno pa sta se jim zvišala hHDL (18,8 % v prim. z 1,2 %) in apo A-I (11,2 % v prim. s 4,3 %), merjeno v odstotkih spremembe od izhodišča. Na splošno so se učinki zdravljenja na vse parametre lipidov med skupinami skladali v vseh analiziranih podskupinah bolnikov. Bolniki, ki so dobivali zdravilo Tredaptive, nikotinsko kislino (pripravek s podaljšanim sproščanjem), ali placebo, so jemali tudi statine (29 % atorvastatin [5–80 mg], 54 % simvastatin [10–80 mg], 17 % druge statine [2,5–180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)) in 9 % od teh jih je jemalo tudi ezetimib [10 mg]. Učinek na lipide je bil podoben, naj je bilo zdravilo Tredaptive uporabljeno v monoterapiji ali dodano že vpeljanemu statinskemu zdravljenju, z ezetimibom ali brez njega.

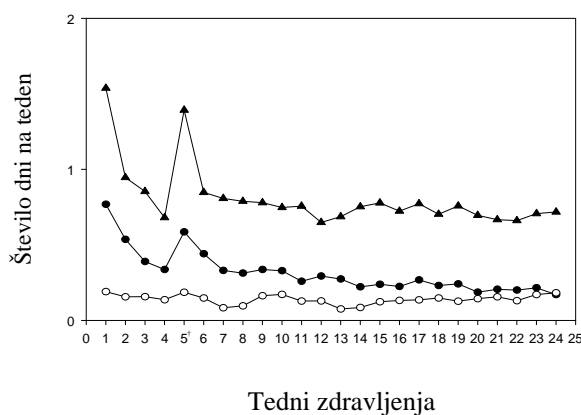
S placebom korigirani odzivi hLDL, hHDL in trigliceridov so bili pri ženskah večji kot pri moških in pri starejših bolnikih (≥ 65 let) večji kot pri mlajših (< 65 let).

V multicentrični, dvojno slepi 12-tedenski faktorski študiji je 4-tedenska uporaba zdravila Tredaptive 1.000 mg/20 mg skupaj s simvastatinom v primerjavi s simvastatinom samim oz. z zdravilom Tredaptive 1.000 mg/20 mg samim bistveno znižala hLDL (-44,2 %, -37,4 % oz. -8,2 %), trigliceride (-25,8 %, -15,7 % oz. -18,7 %), Ch (-27,9 %, -25,8 % oz. -4,9 %) in bistveno zvišala hHDL (19,2 %, 4,2 % oz. 12,5 %). Zdravilo Tredaptive 2.000 mg/40 mg, uporabljen sočasno s simvastatinom, je v primerjavi s samim simvastatinom ali samim zdravilom Tredaptive 2.000 mg/40 mg v 12 tednih bistveno znižal hLDL (-47,9 % oz. -37,0 % oz. -17,0 %), trigliceride (-33,3 % oz. -14,7 % oz. -21,6 %), apo B (-41,0 % oz. -28,8 % oz. -17,1 %) in Ch (-29,6 % oz. -24,9 % oz. -9,1 %) kot tudi razmerje hLDL:hHDL (-57,1 % oz. -39,8 % oz. -31,2 %), ne-HDL-holesterol (-45,8 % oz. -33,4 % oz. -18,1 %) in razmerje Ch:hHDL (-43,0 % oz. -28,0 % oz. -24,9 %) ter bistveno zvišal hHDL (27,5 % oz. 6,0 % oz. 23,4 %). Kot je pokazala nadaljnja analiza, je sočasno s simvastatinom uporabljen Tredaptive 2.000 mg/40 mg v primerjavi s samim simvastatinom bistveno zvišal apo A-I (8,6 % oz. 2,3 %) in bistveno znižal Lp(a) (-19,8 % oz. 0,0 %). Učinkovitosti in varnosti zdravila Tredaptive v kombinaciji s simvastatinom > 40 mg v tej študiji niso preučevali.

Zardevanje

V treh velikih kliničnih preskušanjih, v katerih so ugotavljali simptome zardevanja po navedbi bolnikov, je bilo zardevanja manj med bolniki, ki so prejeli zdravilo Tredaptive, kot med bolniki, ki so prejeli nikotinsko kislino (pripravek s podaljšanim sproščanjem). Med bolniki, ki so nadaljevali sodelovanje v prvi študiji (24 tednov), se je pogostnost zmerne ali izrazitejšega zardevanja med tistimi, ki so prejeli zdravilo Tredaptive, zmanjšala in se je približala tisti pri bolnikih, ki so dobivali placebo (glejte sliko 1). Pri bolnikih, ki so dobivali nikotinsko kislino (pripravek s podaljšanim sproščanjem), pa se pogostnost zardevanja ni spremenila (po 6. tednu).

Slika 1. Povprečno število dni na teden z zmernimi ali izrazitejšimi* simptomi zardevanja od 1. do 24. tedna

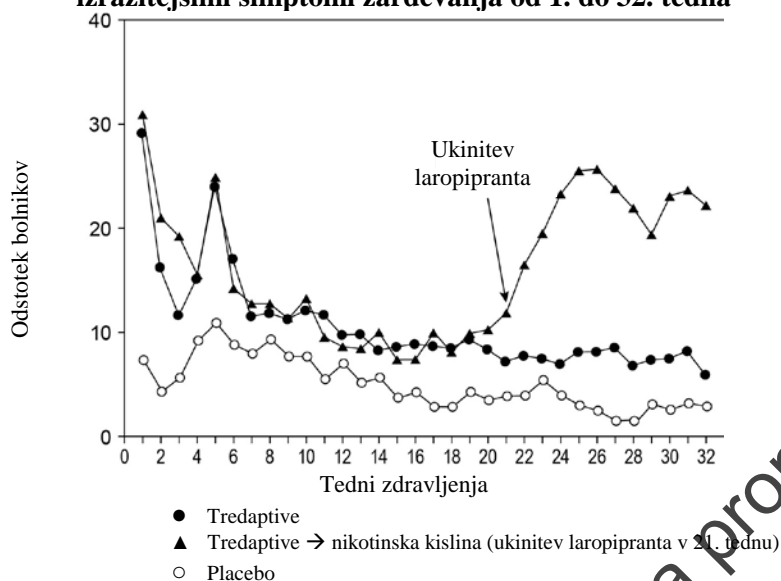


- Tredaptive (1.000 mg/20 mg do 2.000 mg/40 mg 5. teden)
- ▲ Nikotinska kislina (s podaljšanim sproščanjem, 1.000 mg do 2.000 mg 5. teden)
- Placebo
- * Vključuje bolnike z zmernimi, hudimi ali izredno hudimi simptomi zardevanja
- † Povečanje odmerka 5. teden

V drugi študiji (16 tednov), v kateri je bilo dovoljeno uporabljati acetilsalicilno kislino, so bolniki, ki so prejeli zdravilo Tredaptive, doživljali zmerno ali izrazitejša zardevanja značilno manj dni na teden kot bolniki, ki so prejeli nikotinsko kislino (pripravek s podaljšanim sproščanjem, uporabljen v 12-tedenski večstopenjski titraciji od 500 mg do 2.000 mg) ($p < 0,001$).

Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebo nadzorovana 32-tedenska študija za oceno učinka prenehanja jemanja laropiranta je pokazala, da je bilo pri bolnikih z dislipidemijo, ki so po 20 tednih zdravljenja z zdravilom Tredaptive prenehali jemati laropirant, bistveno več zardevanja kot pri bolnikih, ki so nadaljevali z jemanjem zdravila Tredaptive, kar je bilo izraženo s številom dni v tednu z zmernim ali izrazitejšim zardevanjem, $p < 0,001$, Slika 2. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tredaptive, sta se pojavnost in pogostost zmerne ali izrazitejšega zardevanja v času študije zmanjšali.

Slika 2
Odstotek bolnikov z zmernimi ali
izrazitejšimi simptomi zardevanja od 1. do 32. tedna



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tredaptive za vse skupine pediatrične populacije s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tredaptive pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 7-18 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nikotinska kislina

Po peroralni uporabi 2.000 mg nikotinske kisline v obliki dveh tablet nikotinske kisline/laropipranta s prirejenim sproščanjem, zaužitih s hrano, je bila mediana časa do največje koncentracije nikotinske kisline v plazmi (t_{max}) 4 ure, povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC_{0-last}) približno 58,0 $\mu M \cdot h$ in povprečna največja koncentracija v plazmi (C_{max}) približno 20,2 μM . Biološka uporabnost nikotinske kisline, zaužite s hrano ali brez nje, je na podlagi pojavljanja njenega odmerka v urinu vsaj 72 %. Biološka uporabnost nikotinske kisline se ne spremeni, če je zaužita z zelo mastnim obrokom.

Laropiprant

Po peroralni uporabi 40 mg laropipranta v dveh tabletah nikotinske kisline/laropipranta s prirejenim sproščanjem, zaužitih s hrano, se laropiprant hitro absorbira; mediana t_{max} je 1 uro, povprečna $AUC_{0-\infty}$ približno 13 $\mu M \cdot h$ in povprečna C_{max} približno 1,6 μM . Hitrost in obseg absorpcije se z zelo mastnim obrokom ne spremenita. Farmakokinetika laropipranta je linearna. Povečevanje AUC in C_{max} je približno sorazmerno odmerku in znakov časovno odvisnega očistka ni.

Povprečna absolutna biološka uporabnost laropipranta po uporabi 40 mg odmerka (v obliki dveh tablet nikotinske kisline/laropipranta s prirejenim sproščanjem na tešče po noči brez hrane) je približno 71 %.

Porazdelitev

Nikotinska kislina

Manj kot 20 % nikotinske kisline se veže na beljakovine v serumu.

Laropiprant

Pri zdravih preiskovancih je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po posamičnem 40 mg intravenskem odmerku laropipranta približno 70 litrov. Laropiprant je v veliki meri (> 99 %) vezan na beljakovine v plazmi in vezava ni odvisna od koncentracije. Laropiprant pri podganah in kuncih prehaja skozi placento.

Biotransformacija

Nikotinska kislina

Nikotinska kislina je podvržena znatni presnovi prvega prehoda po dveh poteh, ki sta odvisni od odmerka in deleža absorpcije. Po prvi poti nastane nikotinamidadeninindinukleotid (NAD) in nikotinamid. Pri človeku se nikotinamid nato presnovi v glavnem v N-metilnikotinamid (MNA) in N-metil-2-piridon-5-karboxamid (2PY). Po drugi poti se glicin konjugira z nikotinsko kislino in nastane nikotinurična kislina. Med uporabo majhnih odmerkov nikotinske kisline oz. pri majhni absorpciji prevladuje prva pot. Med uporabo večjih odmerkov oz. pri večji absorpciji pa se NAD-pot nasiti in vse večji delež peroralnega odmerka pride v krvni obtok kot nespremenjena nikotinska kislina. Pot konjugacije z glicinom pa se v celotnem razponu klinično pomembnih odmerkov ne nasiti, če presojamo na podlagi odmerku sorazmernega porasta koncentracije nikotinurične kisline v plazmi od odmerka 1.000 mg do 2.000 mg.

V študijah *in vitro* nikotinska kislina in njeni presnovki niso zavrli reakcij, ki potekajo s CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A4, in tudi ne 3-glukuronidacije estradiola, ki poteka z UGT1A1.

Laropiprant

Laropiprant se presnovi predvsem z acilglukuronidacijo, z manjšim deležem oksidativne presnove; temu sledi izločanje glukuronida v blatu (z žolčem) in urinu. Laropiprant in njegov acilglukuronidni konjugat sta pri človeku glavni v plazmi krožeči spojin. Po študijah *in vitro* ima acilglukuronidni konjugat laropipranta vsaj 65-krat manjšo afiniteto za DP₁ kot laropiprant, zato ni pričakovati, da bi prispeval k celotni DP₁-aktivnosti laropipranta. Glavna snov (73 % radioaktivnosti) v blatu je laropiprant (obsega neabsorbirano zdravilo in/ali hidrolizirani konjugat z glukuronsko kislino). V urinu je glavna z zdravilom povezana snov acilglukuronidni konjugat (64 % radioaktivnosti), z manjšim prispevkom matične spojine (7 %). Oksidativno presnovo laropipranta katalizira predvsem CYP3A4, acilglukuronidacijo pa več izoblik UGT (1A1, 1A3, 1A9 in 2B7).

Izločanje

Nikotinska kislina

Nikotinska kislina se v glavnem izloči v urinu v obliki presnovkov.

Laropiprant

Laropiprant se odstrani predvsem z acilglukuronidacijo, sledi pa izločanje glukuronida v blatu (z žolčem) in urinu. Po peroralni uporabi ¹⁴C-laropipranta pri človeku se je 68 % odmerka pojavilo v blatu (predvsem v obliki matične snovi, vključno z neabsorbiranim zdravilom in/ali hidroliziranim konjugatom z glukuronsko kislino), 22 % pa v urinu (predvsem v obliki presnovkov). Večina odmerka se je izločila v 96 urah. Navidezni terminalni razpolovni čas (t_{1/2}) po 40-mg odmerku laropipranta, uporabljenem v dveh tabletah laropipranta/nikotinske kisline s prilagojenim sproščanjem in s hrano, je bil približno 17 ur. farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh uporabe laropipranta enkrat na dan z minimalnim porastom AUC (približno 1,3-krat) in C_{max} (približno 1,1-krat).

Značilnosti pri bolnikih

Ledvična insuficienca

Tredaptive: Uporaba pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana.

Nikotinska kislina: glejte poglavje 4.4.

Laropiprant: Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco, ki niso bili na dializi, uporaba 40 mg laropipranta ni klinično pomembno spremenila AUC in C_{max} laropipranta v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. Ker ni bilo opaznega učinka pri hudi ledvični insuficienci, ga tudi pri blagi in zmerni insuficienci ni pričakovati. Vendar pa na podlagi te študije ni mogoče sklepati, kako na farmakokinetiko laropipranta vplivata končna odpoved ledvic in dializa.

Jetrna insuficienca

Tredaptive: Uporaba pri bolnikih z jetrno insuficienco ni raziskana.

Nikotinska kislina: glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Laropiprant: Zmerna bolezen jeter močno vpliva na farmakokinetiko laropipranta, kar je pri zdravlilu, ki se očisti predvsem s presnovo, pričakovano. AUC se poveča približno 2,8-krat in C_{max} približno 2,2-krat.

Spol

Nikotinska kislina: Odmerka ni treba prilagoditi glede na spol. Spol na farmakokinetiko nikotinske kisline (pripravka s podaljšanim sproščanjem) ne vpliva klinično pomembno. Biološka uporabnost peroralne nikotinske kisline se med moškimi in ženskami, ki so dobivali zdravilo *Tredaptive*, ni razlikovala. Koncentracija nikotinurične in nikotinske kisline v plazmi je pri ženskah zmerno večja kot pri moških.

Laropiprant: Odmerjanja ni treba prilagoditi glede na spol. Spol na farmakokinetiko laropipranta ne vpliva klinično pomembno.

Starejši

Nikotinska kislina: Farmakokinetičnih podatkov za starejše (≥ 65 let) ni. Glede na sestavljeno analizo preiskovancev, starih od 18 do 65 let, starost na farmakokinetiko nikotinske kisline (pripravka s podaljšanim sproščanjem) ne vpliva klinično pomembno. Biološka uporabnost peroralno uporabljene nikotinske kisline se s starostjo ne spremeni.

Laropiprant: Pri starejših odmerjanja ni treba prilagoditi. Starost na farmakokinetiko laropipranta ne vpliva klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Tredaptive: Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Rasa

Nikotinska kislina: Odmerka ni treba prilagoditi glede na raso. Glede na farmakokinetične podatke preiskovancev, med katerimi so bili pripadniki hispanske, belske, črnske in praameriške rasne skupine, rasa na farmakokinetiko nikotinske kisline (pripravka s podaljšanim sproščanjem) ne vpliva klinično pomembno. Pri zdravljenju kitajskih bolnikov, ki jemljejo zdravilo *Tredaptive* skupaj s simvastatinom ali z ezetimibom/simvastatinom (zlasti pri odmerkih simvastatina 40 mg ali več), je potrebna previdnost. (Glejte poglavje 4.4.)

Laropiprant: Odmerjanja ni treba prilagoditi glede na raso. Glede na sestavljeno analizo farmakokinetičnih podatkov, ki je zajela preiskovance belske, hispanske, črnske, azijske in praameriške rasne skupine, rasa na farmakokinetiko laropipranta ne vpliva klinično pomembno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tredaptive

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presejala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za uporabo pri ljudeh.

Varnost sočasne uporabe nikotinske kisline in laropipranta so ocenili pri psih in podganah. Toksikološki izsledki v teh študijah sočasne uporabe so se skladali z izsledki uporabe same nikotinske kisline in samega laropipranta.

Nikotinska kislina

Pri podganah so po 6-mesečni uporabi pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na podlagi AUC vsaj 179-krat večja od izpostavljenosti med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku, opazili degeneracijo v želodcu in vakuolacijo. Pri psih so po 6-mesečni uporabi pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila na podlagi AUC vsaj 240-krat večja od izpostavljenosti med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku, opazili retinopatijo in/ali spremembe na roženici.

Nikotinska kislina ni bila kancerogena pri miših, ki so jo dobivale vse življenje. Miši v tej študiji so (glede na mg/m²) dobivale približno 9- do 12-kratnik človeškega odmerka 2.000 mg nikotinske kisline na dan. V preizkusih *in vitro* nikotinska kislina ni učinkovala mutageno.

Pri samcih in samicah podgan pri izpostavljenostih, ki so bile do približno 391-kratnik vrednosti AUC nikotinske kisline pri človeku, niso opazili nobenih neželenih učinkov na plodnost.

Nikotinska kislina ni imela teratogenih učinkov pri podganah in kuncih pri izpostavljenostih, ki so bile do približno 253- oz. 104-kratnik vrednosti AUC nikotinske kisline pri človeku pri priporočenem dnevnem odmerku za človeka. Pri podganah so pri izpostavljenostih, ki so bile približno 959-kratnik vrednosti AUC nikotinske kisline pri človeku pri priporočenem dnevnem odmerku, opazili škodljive učinke na plod (pomembno zmanjšanje telesne mase zarodkov, povezano z zmanjšanjem števila okostenelih križnih in trtičnih vretenc in s povečanjem pojavnosti plodov z mesti nepopolnega okostenevanja), pri tem pa niso opazili nobenih znakov škodljivih maternalnih učinkov. Podobne, z zdravlilom povezane spremembe, so pri izpostavljenostih, ki so bile približno 629-kratnik vrednosti AUC nikotinske kisline pri človeku pri priporočenem dnevnem odmerku, opazili pri plodih kuncev, vendar so bili pri kuncih prisotni tudi škodljivi maternalni učinki.

Laropiprant

Pri podganah so v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov med uporabo do 6 mesecev opazili ketonurijo in centrilobularno hipertrofijo jetrnih celic. Centrilobularna hipertrofija jetrnih celic se je skladala z indukcijo encimov, specifično za glodalce. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (NOAEL) je bila vsaj 118-krat tolikšna, kot je (na podlagi AUC) izpostavljenost med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku.

Zvišanje serumske alanin-aminotransferaze (ALT) so opazili v vseh študijah na psih pri izpostavljenosti, ki je bila vsaj 14-krat tolikšna, kot je (na podlagi AUC) izpostavljenost med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku. V študijah na psih pri vsaj 100-krat tolikšni izpostavljenosti, kot je (na podlagi AUC) med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku, niso opazili nobenih drugih učinkov.

Laropiprant ni bil kancerogen v 2-letnih študijah pri miših in podganah v največjih testiranih odmerkih, ki pomenijo vsaj 218- oz. 289-krat tolikšno izpostavljenost, kot je (na podlagi AUC) izpostavljenost med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku.

Laropiprant v vrsti genetskih toksikoloških študij ni bil ne mutagen ne klastogen.

Pri podganjih samcih in samicah niso opazili neželenih učinkov na plodnost, ko so živali dobivale laropiprant pred parjenjem in med parjenjem v sistemski izpostavljenosti, vsaj 289-krat tolikšni, kot je (na podlagi AUC) izpostavljenost med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku.

Laropiprant pri podganah oz. kuncih ni bil teratogen pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila vsaj 153- oz. 438-krat tolikšna, kot je (na podlagi AUC) izpostavljenost med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku. Študije reproduktivne toksičnosti so pri podganah pokazale majhno z zdravlilom povezano zmanjšanje povprečnega povečanja telesne mase samice matere in plodu, rahlo povečanje

umrljivosti mladičev ter večjo incidenco nadštevilnih reber in nepopolnega zakostenevanja sternebre pri plodu pri sistemske izpostavljenosti, ki je bila vsaj 513-krat tolikšna, kot je (na podlagi AUC) izpostavljenost med uporabo priporočenega dnevnega odmerka pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza (E464)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
natrijev stearilfumarat
hidroksipropilceluloza (E463)
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karmelozat, premreženi
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz PVC/Aclarja: 2 leti
Aluminijsko/aluminijski pretisni omoti: 18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozoren pretisni omot iz PVC/Aclarja z aluminijskim prekritjem, skozi katerega se potisne tableta; omot vsebuje 14 tablet s prirejenim sproščanjem. Velikosti pakiranj: 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tablet s prirejenim sproščanjem, multi pakiranje po 196 (2 pakiranj po 98) tablet s prirejenim sproščanjem ter 49 x 1 tableta s prirejenim sproščanjem v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Aluminijsko/aluminijski pretisni omot s prekritjem, skozi katerega se potisne tableta; omot vsebuje 7 tablet s prirejenim sproščanjem. Velikosti pakiranj: 14, 28, 56, 168 tablet s prirejenim sproščanjem ter 32 x 1 tableta s prirejenim sproščanjem v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima rešā dovoljenja za promet

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, reden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP v soglasju z Odborom za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

V skladu s smernico CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj za zdravila za uporabo v humani medicini je treba posodobljen RMP predložiti hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- po prejemu novih informacij, ki lahko vplivajo na trenutne specifikacije varnosti zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla (z alu/alu pretisnimi omoti)

1. IME ZDRAVILA

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
nikotinska kislina/laropiprant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 1.000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropipranta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet s prirejenim sproščanjem
28 tablet s prirejenim sproščanjem
56 tablet s prirejenim sproščanjem
168 tablet s prirejenim sproščanjem
32 x 1 tableta s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/459/009 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/010 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/011 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/013 168 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/014 32 x 1 tableta s prirejenim sproščanjem

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tredaptive

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla (s PVC/Aclar pretisnimi omoti)****1. IME ZDRAVILA**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
nikotinska kislina/laropiprant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 1.000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropipranta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 tablet s prirejenim sproščanjem
28 tablet s prirejenim sproščanjem
56 tablet s prirejenim sproščanjem
84 tablet s prirejenim sproščanjem
98 tablet s prirejenim sproščanjem
168 tablet s prirejenim sproščanjem
196 tablet s prirejenim sproščanjem
Multi pakiranje po 196 (2 pakiranji po 98) tablet s prirejenim sproščanjem
49 x 1 tableta s prirejenim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/459/001 14 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/002 28 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/003 56 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/004 84 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/005 98 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/006 168 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/007 196 tablet s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/008 49 x 1 tableta s prirejenim sproščanjem
EU/1/08/459/012 196 (2 pakiranji po 98) tablet s prirejenim sproščanjem

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tredaptive

PODATKI NA SEKUNDARNI OVOJNINI

Multi pakiranje po 196 (2 zavoja po 98 tablet s prirejenim sproščanjem) – brez blue box-a (s PVC/Aclar pretisnimi omoti)

1. IME ZDRAVILA

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
nikotinska kislina/laropiprant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 1.000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropipranta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 tablet s prirejenim sproščanjem. Del multi pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/459/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tredaptive

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem
nikotinska kislina/laropirant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Tredaptive 1.000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem nikotinska kislina/laropiprant

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Tredaptive in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tredaptive
3. Kako jemati zdravilo Tredaptive
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tredaptive
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tredaptive in za kaj ga uporabljamo

Vaše zdravilo se imenuje Tredaptive. Vsebuje dve različni zdravilni učinkovini:

- nikotinsko kislino, ki je zdravilo z vplivom na maščobe (lipide), in
- laropiprant, ki zmanjša simptome zardevanja, pogostega neželenega učinka nikotinske kisline.

Kako deluje zdravilo Tredaptive

Zdravilo Tredaptive se uporablja poleg diete za:

- znižanje "slabega" holesterola. Ta učinek zdravilo doseže tako, da v krvi zniža raven celotnega holesterola, LDL holesterola, maščobnih snovi, imenovanih trigliceridi, in apo B (ki je del LDL).
- zvišanje "dobrega" holesterola (HDL holesterola) in apo A-I (ki je del HDL).

Kaj morate vedeti o holesterolu in trigliceridih?

Holesterol je ena od maščob v krvi. Celotni holesterol v glavnem sestavljata "slabi" holesterol (LDL) in "dobri" holesterol (HDL).

LDL holesterol pogosto imenujemo "slabi" holesterol, ker se lahko kopiči v stenah arterij in tako povzroči nastanek leh. Naraščanje leh lahko sčasoma zoži arterije. Zožitve lahko upočasnijo ali prekinijo dotok krvi v življenjsko pomembne organe, kot so srce in možgani. Prekinitev dotoka krvi lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

HDL holesterol pogosto imenujemo "dobri" holesterol, ker pomaga preprečevati kopičenje "slabega" holesterola v arterijah in ker varuje pred boleznijo srca.

Druga vrsta maščob v krvi so trigliceridi. Ti lahko povečajo vaše tveganje za težave s srcem.

Pri večini ljudi nenormalna raven holesterola sprva ne povzroča nobenih bolezenskih znakov. Zdravnik vam lahko holesterol izmeri s preprosto preiskavo krvi. Redno obiskujte svojega zdravnika, da boste spremljali raven holesterola in se z zdravnikom pogovorili o ciljnih zdravljenjih.

Zdravilo Tredaptive se uporablja poleg diete in telesne vadbe pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo ali z mešano dislipidemijo:

- če holesterola ne morete obvladati samo s statinom (statini so skupina zdravil za zniževanje holesterola, ki delujejo v jetrih).
- če statinov ne prenesete ali za vas niso priporočljivi.

Bolniki s kombinirano mešano dislipidemijo imajo v krvi visoke vrednosti "slabega" LDL holesterola in trigliceridov (vrsta maščobe) in nizke vrednosti "dobrega" HDL holesterola. Za primarno hiperholesterolemijo je značilna visoka vrednost holesterola v krvi, primarna pa se imenuje zato, ker niso ugotovili nobenega vzroka za nastanek.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tredaptive

Ne jemljite zdravila Tredaptive:

- če ste alergični na nikotinsko kislino, laropiprant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno težave z jetri.
- če imate razjedo na želodcu.
- če krvavite iz arterije.

Ne vzemite zdravila Tredaptive, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se, preden vzamete zdravilo Tredaptive, posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniku morate povedati za vse svoje zdravstvene težave. Preden vzamete in če že jemljete zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

- če imate kakšne alergije.
- če ste kdaj imeli bolezen jeter, zlatenico (bolezen jeter, ki povzroči porumenitev kože in očesne beločnice) ali bolezen jeter in žolčnih vodov.
- če imate težave z ledvicami.
- če imate težave s ščitnico.
- če pijete veliko alkohola.
- če imate vi ali vaš ožji družinski član dedno bolezen mišic, ali ste kdaj tekom zdravljenja z zdravili za zniževanje holesterola, imenovanimi statini ali fibrati, imeli težave z mišicami.
- če imate nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljive ali šibke mišice. Če imate katerega od teh simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- če imate visok krvni sladkor ali sladkorno bolezen.
- če imate težave s srcem.
- če imate predvideno operacijo.
- če imate protin.
- če imate nizko raven fosforja.
- če ste starejši od 70 let.
- če jemljete simvastatin (statin) ali zdravilo, ki vsebuje simvastatin, in ste Kitajec.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se, preden vzamete zdravilo Tredaptive, posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Preiskave krvi in spremljanje

- Redno obiskujte zdravnika, da boste preverili raven LDL holesterola (slabi holesterol), HDL holesterola (dobri holesterol) in trigliceridov.
- Pred začetkom uporabe zdravila Tredaptive vas mora zdravnik poslati na preiskavo krvi, da bo preveril delovanje vaših jeter.
- Morda vas bo zdravnik na preiskave krvi napotil tudi med zdravljenjem z zdravilom Tredaptive,

da bo preveril delovanje vaših jeter in druge neželene učinke.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Tredaptive ni raziskano pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Zato se zdravila Tredaptive ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tredaptive

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, za vitamine in zeliščne dodatke.

Še zlasti morate svojemu zdravniku ali farmacevtu povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za zniževanje krvnega tlaka.
- zdravila za zniževanje holesterola, ki jih imenujemo "adsorbenti žolčnih kislin", npr. holestiramin.
- zidovudin, ki je zdravilo za HIV.
- midazolam, ki je zdravilo za uspavanje pred nekaterimi zdravstvenimi posegi.
- vitamine ali dodatke, ki vsebujejo nikotinsko kislino.
- klopidoarel in acetilsalicilno kislino, ki sta zdravila za preprečevanje škodljivih krvnih strdkov.
- zdravila za zniževanje holesterola, ki jih imenujemo "statini".

Zdravniku povejte tudi, če jemljete simvastatin (statin) ali zdravilo, ki vsebuje simvastatin, in ste Kitajec.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se preden vzamete zdravilo Tredaptive, posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Tredaptive skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Da zmanjšate možnost zardevanja, v času zaužitja zdravila Tredaptive (ter malo pred tem in po tem) ne pijte alkohola ali vročih pijač in ne jejte začinjene hrane.
- Pomembno je, da upoštevate navodila v poglavju 3 **Kako jemati zdravilo Tredaptive**.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Tredaptive v nosečnosti ne priporočamo, razen če je nujno potrebno.

Preden vzamete zdravilo Tredaptive, se posvetujte z zdravnikom:

- če ste noseči ali nameravate zanositi. Ni znano, ali zdravilo Tredaptive škoduje nerojenemu otroku.
- če dojite ali nameravate dojiti. Ni znano, ali zdravilo Tredaptive prehaja v materino mleko. Znano pa je, da v materino mleko prehaja nikotinska kislina, sestavina zdravila Tredaptive.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik bo odločil, ali je zdravilo Tredaptive primerno za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje po zaužitju zdravila Tredaptive postanejo omotični. Če postanete omotični, se med jemanjem zdravila Tredaptive izogibajte vožnji ali upravljanju strojev.

Zdravilo Tredaptive vsebuje laktozo

Tredaptive vsebuje sladkor, imenovan laktoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Tredaptive

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

- Na začetku morate jemati po eno tableto na dan.
- Po 4 tednih vam zdravnik lahko odmerek poveča na dve tableti na dan.
- Če prehajate z zdravila, ki vsebuje 2.000 mg nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem ali več, vam zdravnik lahko predpiše, da začnete jemati dve tableti zdravila Tredaptive na dan. Če prehajate z zdravila, ki vsebuje manj kot 2.000 mg nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem, morate na začetku jemati po eno tableto zdravila Tredaptive na dan. Po 4 tednih vam zdravnik lahko odmerek poveča na dve tableti zdravila Tredaptive na dan.

Kako morate jemati zdravilo

- Zdravilo Tredaptive vzemite enkrat na dan, zvečer ali pred spanjem.
- Vzemite ga s hrano.
- Tablete morate pogoltniti cele. Da bo zdravilo delovalo tako kot mora, tablet ne razpolavljajte, ne lomite, ne drobite in ne grizite, preden jih pogoltnete.
- Ne pijte alkohola ali vročih pijač in ne jejte začinjene hrane malo pred zaužitjem odmerka zdravila Tredaptive ali kmalu po njem. Tako bo manjša možnost, da se pojavi zardevanje (pordelost kože, občutek toplote, srbenje ali mravljinčenje, še zlasti v predelu glave, vratu, prsi in zgornjega dela hrbta).
- Jemanje acetilsalicilne kisline pred zaužitjem zdravila Tredaptive ne bo bolj zmanjšalo zardevanja, kot če vzamete samo zdravilo Tredaptive. Zato jemanje acetilsalicilne kisline za zmanjšanje zardevanja ni potrebno. Če jemljete acetilsalicilno kislino zaradi drugih vzrokov, še naprej upoštevajte navodila zdravnika.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tredaptive, kot bi smeli

- V primeru prevelikega odmerjanja so poročali o naslednjih neželenih učinkih: zardevanje, glavobol, srbenje, siljenje na bruhanje, omotica, bruhanje, driska, bolečine/nelagodje v trebuhu, bolečine v hrbtu.
- Če vzamete več zdravila, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tredaptive

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ne vzemite dodatnega. Nadaljujte z običajnim odmerkom naslednji dan zvečer ali pred spanjem. Če pa se zgodi, da zdravila Tredaptive niste vzeli 7 ali več dni zapored, se pred ponovnim začetkom jemanja posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tredaptive

Ne nehajte jemati zdravila Tredaptive, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Nenormalna raven holesterola se lahko ponovi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki zdravila Tredaptive so:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zardevanje (ki ponavadi vključuje pordelost kože, občutek toplote, srbenje ali mravljinčenje, še zlasti v predelu glave, vratu, prsi in zgornjega dela hrbta). Če se pojavi zardevanje, so simptomi ponavadi najbolj izraziti na začetku jemanja in se sčasoma praviloma zmanjšajo.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- mravljinčenje in omrtvelost dlani ali stopal
- bolečine v trebuhu
- driska
- razdražen želodec ali zgaga
- siljenje na bruhanje (slabost v želodcu)
- slabost (bruhanje)
- srbež
- izpuščaji
- koprivnica

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- putika
- nespečnost
- omotica
- palpitacije (razbijanje srca)
- nizek krvni tlak
- težko dihanje
- suha koža
- izpuščaji z neprivzdignjenimi, rdečimi lisami
- bolečine v mišicah ali njihova občutljivost
- mrzlica
- bolečina
- oteklost prstov na rokah in nogah ali gležnjevi

Kot del alergijske reakcije na zdravilo Tredaptive so poročali še o enem ali večih od naslednjih simptomov:

- oteklost obraza, ustnic, jezika in/ali žrela (ki lahko povzroči težave z dihanjem in požiranjem (angioedem, ki lahko zahteva takojšnje zdravljenje)
- omedlevica
- težko dihanje
- izguba nadzora nad zadrževanjem urina in blata
- hladno znojenje
- drgetanje
- mrzlica
- zvišan krvni tlak
- otekanje ustnic
- pekoč občutek
- izpuščaji po celem telesu
- bolečine v sklepih
- otekanje nog
- hitro bitje srca

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- izcedek iz nosu
- zmanjšana toleranca za glukozo (sladkor)
- tesnoba
- migrena
- omedlevica
- hitro ali nepravilno bitje srca
- omotica, ko vstanete
- spahovanje

- želodčna razjeda
- bolezen kože s temnimi, žametastimi lehami, ki se imenuje *acanthosis nigricans*
- temne lise na koži
- znojenje
- šibkost mišic
- šibkost
- generalizirano otekanje

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Poleg tega so v obdobju trženja zdravila Tredaptive in/ali drugih zdravil z nikotinsko kislino (samostojno in/ali skupaj z določenimi drugimi zdravili za zniževanje ravni holesterola) poročali o:

- nenadni resni alergijski reakciji (anafilaktičnem šoku). Simptomi so zajemali omedlevico, kratko sapo, piskanje ali težko dihanje, otekanje obraza, ustnic, jezika, srbenje ali koprivnico. **To stanje zahteva takojšnjo zdravniško pomoč.**
- očesnih boleznih, in sicer toksični ambliopiji in cistoidnem makularnem edemu, ki lahko povzročita zameglitev, zmanjšano ali izgubo vida,
- porumenelosti kože in/ali oči (zlatenici),
- mehurčastem izpuščaju.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Tredaptive

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP/Uporabno do.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 30 °C. Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tredaptive

- Zdravilo učinkovini sta nikotinska kislina in laropirant. Vsaka tableta vsebuje 1.000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropiranta.
- Pomožne snovi so: hipromeloza (E464), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), natrijev stearilfumarat, hidroksipropilceluloza (E463), mikrokristalna celuloza (E460), premreženi natrijev karmelozat, laktoza monohidrat in magnezijev stearat.

Zdravilo je v obliki tablet s prirejenim sproščanjem. To pomeni, da se ena ali več zdravilnih učinkovin iz tablet počasi sprošča daljši čas.

Izgled zdravila Tredaptive in vsebina pakiranja

Tablete s prirejenim sproščanjem so v obliki kapsul, bele do kremaste barve in imajo na eni strani vtisnjeno oznako "552".

Neprozoren pretisni omot iz PVC/Aclarja z aluminijskim prekritjem, skozi katerega se potisne tableta, v pakiranjih s 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletami s prirejenim sproščanjem, multi pakiranje s 196 (2

pakiranji po 98) tabletami s prirejenim sproščanjem in z 49 x 1 tableto s prirejenim sproščanjem v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Aluminijsko/aluminijski pretisni omot s prekritjem, skozi katerega se potisne tableta, v pakiranjih s 14, 28, 56, 168 tabletami s prirejenim sproščanjem ter z 32 x 1 tableto s prirejenim sproščanjem v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

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 0247
msd_lietuva@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.