

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett med modifierad frisättning innehåller 1 000 mg nikotinsyra och 20 mg laropiprant.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En tablett innehåller 128,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett med modifierad frisättning.

Kapselformad, vit till benvit tablett, märkt "552" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tredaptive är indicerat för behandling av dyslipidemi, särskilt hos vuxna patienter med kombinerad dyslipidemi (vilken karakteriseras av förhöjda nivåer av LDL-kolesterol och triglycerider och lågt HDL-kolesterol) samt hos vuxna patienter med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär).

Tredaptive bör användas i kombination med HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) när den kolesterolsänkande effekten av HMG-CoA-reduktashämmare i monoterapi är otillräcklig. Tredaptive bör endast användas som monoterapi hos patienter hos vilka HMG-CoA-reduktashämmare anses olämpliga eller inte tolereras. Kost och andra icke-farmakologiska behandlingar (t ex motion, viktnedgång) ska fortsätta under behandling med Tredaptive.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdosen är en tablett med modifierad frisättning (1 000 mg nikotinsyra/20 mg laropiprant) en gång dagligen. Efter fyra veckor rekommenderas att patienten dosjusteras upp till underhållsdosen 2 000 mg/40 mg genom att ta två tabletter med modifierad frisättning (1 000 mg/20 mg vardera) en gång dagligen. En daglig dos över 2 000 mg/40 mg har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Om man missar att ta Tredaptive under färre än 7 dagar i följd, kan patienten fortsätta behandlingen enligt den senaste ordinerade dosnivån. Om man missar att ta Tredaptive under 7 dagar eller mer i följd, bör behandlingen återupptas med doseringen 1 000 mg/20 mg under en vecka, innan doseringen ökas till underhållsdosen 2 000 mg/40 mg.

De patienter som byter från 2 000 mg eller en högre dos av depotpreparat med nikotinsyra kan inleda behandling med Tredaptive med dosen 2 000 mg/40 mg. Patienter som byter från en lägre dos än 2 000 mg av depotpreparat med nikotinsyra bör inleda behandlingen med startdosen 1 000 mg/20 mg och efter 4 veckor dosjusteras upp till underhållsdosen 2 000 mg/40 mg. Hos patienter som byter från

ett nikotinsyraläkemedel med omedelbar frisättning till Tredaptive, bör behandlingen inledas med dosen 1 000 mg/20 mg och efter 4 veckor dosjusteras upp till underhållsdosen 2 000 mg/40 mg.

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tredaptive för barn under 18 år har inte fastställts. Det finns inga data tillgängliga.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Användning av Tredaptive hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte studerats. Liksom andra nikotinsyraläkemedel är Tredaptive kontraindicerat hos patienter med signifikant eller oförklarad leverfunktionsnedsättning. Tredaptive bör användas med försiktighet hos patienter med njurfunktionsnedsättning, då nikotinsyra och dess metaboliter huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Annan samtidig behandling

Acetylsalicylsyra ger ingen ytterligare minskning av flush utöver den som uppnås med Tredaptive. Behandling med acetylsalicylsyra för att mildra flushsymtom är därför inte nödvändig (se avsnitt 5.1).

Då samtidig behandling med gallsyrabindande resiner kan minska biotillgängligheten för sura läkemedel såsom nikotinsyra, bör intag av Tredaptive ske antingen <1 timme före eller >4 timmar efter intag av gallsyrabindande resiner (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Tabletterna ska tas hela, tillsammans med mat, på kvällen eller vid sänggåendet. För att bibehålla egenskaperna av modifierad frisättning, får tabletterna inte delas, brytas, krossas eller tuggas innan de sväljs. För att undvika flush bör intag av alkohol, varma drycker och kryddstark mat undvikas i samband med intag av läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Signifikant eller oförklarad leverfunktionsnedsättning.
- Aktivt magsår.
- Arteriell blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

När Tredaptive ges tillsammans med en statin, hänvisas till produktresumén för det aktuella läkemedlet.

Lever

Byte från nikotinsyra med omedelbar frisättning (kristallin nikotinsyra) till Tredaptive har inte studerats. Fall av svår levertoxicitet, inkluderande fulminant levernekros, har dock förekommit hos patienter som har bytt från nikotinsyra med omedelbar frisättning till depotpreparat med nikotinsyra vid ekvivalenta doser. Patienter som byter från nikotinsyra med omedelbar frisättning till Tredaptive bör därför inleda behandlingen med dosen 1 000 mg/20 mg.

Tredaptive bör användas med försiktighet hos patienter som konsumerar stora mängder alkohol och/eller har leversjukdom i anamnesen.

Nikotinsyraläkemedel har liksom andra lipidsänkande läkemedel associerats med förhöjda levertransaminasvärden (se avsnitt 4.8). Transaminasstegringarna var reversibla vid utsättande av behandlingen.

Leverfunktionstester rekommenderas före påbörjad behandling, var 6-12 vecka under det första året och därefter regelbundna (t ex halvårsvisa) kontroller. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer bör följas till dess att de förhöjda nivåerna har normaliserats. I de fall förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (S-ALAT) eller aspartataminotransferas (S-ASAT) kvarstår vid ≥ 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN), rekommenderas sänkt dos alternativt utsättande av Tredaptive.

Skelettmuskulatur

Sällsynta fall av myopati/rabdomyolys har associerats med samtidig behandling med nikotinsyra ($\geq 1\ 000$ mg dagligen) och HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) (se avsnitt 4.8).

Läkare som överväger en kombinationsbehandling med statiner och Tredaptive bör noga väga de potentiella fördelarna mot riskerna och bör följa patienterna noggrant med avseende på tecken och symtom på muskelsmärta, -ömheter, eller -svaghet. Detta gäller särskilt under de första behandlingsmånaderna och vid upptitrering av någon av läkemedelsdoserna. Regelbunden kontroll av serumkreatinfosfokinas (S-CK) bör övervägas i sådana situationer, men detta är ingen garanti för att förhindra uppkomsten av allvarlig myopati.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med faktorer som predisponerar för rabdomyolys.

- ålder >70 år
- nedsatt njurfunktion
- okontrollerad hypotyreoidism
- egen eller familjär anamnes på ärftlig muskelsjukdom
- anamnes på muskeltoxicitet med en statin eller fibrat
- alkoholmissbruk.

Om muskelvärk, -svaghet eller kramper uppstår då patienten behandlas med Tredaptive tillsammans med en statin, bör CK-värdet kontrolleras. Om detta värde, i frånvaro av ansträngande träning, visar sig kraftigt förhöjt ($>5 \times$ ULN) bör behandlingen avbrytas.

Etniskt ursprung

I en preliminär analys av en pågående klinisk studie har en oberoende säkerhetsövervakningskommitté identifierat en högre än förväntad incidens av myopati hos kinesiska patienter som behandlas med Tredaptive tillsammans med simvastatin 40 mg. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling med Tredaptive och simvastatin eller ezetimib/simvastatin (särskilt simvastatin i doser om 40 mg eller högre) hos kinesiska patienter. Eftersom risken för myopati med statiner är dosrelaterad, rekommenderas inte samtidig användning av Tredaptive och simvastatin 80 mg eller ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg hos kinesiska patienter. Det är okänt om det finns en ökad risk för myopati hos andra asiatiska patienter vid samtidig behandling med Tredaptive och simvastatin eller ezetimib/simvastatin.

Nedsatt njurfunktion

Då nikotinsyra och dess metaboliter utsöndras via njurarna, bör Tredaptive användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Glukosintolerans

Nikotinsyraläkemedel har associerats med öknings av fasteblodglukosnivåer (se avsnitt 4.8). Diabetiker eller potentiella diabetiker bör observeras noga. Justering av kost och/eller hypoglykemisk behandling kan bli nödvändig.

Akut koronarsyndrom

Liksom med andra nikotinsyraläkemedel bör försiktighet iakttas när Tredaptive används hos patienter med instabil angina eller under den akuta fasen av hjärtinfarkt, särskilt när sådana patienter också får vasoaktiva läkemedel, såsom nitrater, kalciumblockerare eller alfa- och/eller betareceptorblockerande medel.

Hematologi

Liksom med andra nikotinsyraläkemedel är Tredaptive (2 000 mg/40 mg) associerat med liten minskning av antalet blodplättar (se avsnitt 4.8). Patienter som ska genomgå kirurgi bör därför utvärderas nog.

Urinsyra

Liksom med andra nikotinsyraläkemedel är Tredaptive (2 000 mg/40 mg) associerat med lätt förhöjda urinsyranivåer (se avsnitt 4.8). Tredaptive bör därför användas med försiktighet hos patienter med eller predisponerade för gikt.

Hypofosfatemi

Liksom med andra nikotinsyraläkemedel är Tredaptive associerat med små minskningar av fosfornivåerna. Patienter med risk för hypofosfatemi bör därför följas noggrant.

Övrigt

Liksom med andra nikotinsyraläkemedel, bör patienter med anamnes på ikterus, hepatobiliär sjukdom eller magsår övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Hjälpämnen

Tredaptive innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidigt intag av alkohol, varma drycker och kryddstark mat kan förstärka flushsymptom och bör undvikas i samband med intag av Tredaptive.

Nikotinsyra

Effekten av nikotinsyra på andra läkemedel

Blodtryckssänkande behandling: Nikotinsyra kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av ganglieblockerande läkemedel och vasoaktiva läkemedel såsom nitrater, kalciumblockerare och alfa- och/eller betareceptorblockerande läkemedel, vilket kan resultera i postural hypotension.

HMG-CoA-reduktashämmare: När simvastatin kombinerades med nikotinsyra, observerades en modest ökning av AUC och C_{max} för simvastatinsyra (den aktiva formen av simvastatin), vilken inte behöver ha klinisk betydelse. Den farmakokinetiska interaktionen mellan Tredaptive och statiner har endast studerats med simvastatin (se avsnitt 4.4).

Effekten av andra läkemedel på nikotinsyra

Gallsyrabindande resiner: Då samtidig behandling med gallsyrabindande resiner kan minska biotillgängligheten för sura läkemedel såsom nikotinsyra, bör intag av Tredaptive ske antingen >1 timme före eller >4 timmar efter intag av gallsyrabindande resiner.

Nikotinsyrasupplement: Vitaminer eller andra näringssupplement innehållande (≥ 50 mg/dag) nikotinsyra (eller nikotinamid) har inte studerats med Tredaptive. Intag av nikotinsyra från vitaminer och näringssupplement bör tas i beaktande vid förskrivning av Tredaptive.

Läkemedel/laboratorievärden: Nikotinsyra kan också ge falskt positiva reaktioner med kopparsulfatlösning (Benedicts reagens) vid uringlukosprov.

Laropiprant

Effekten av laropiprant på andra läkemedel

Midazolam: Multipla doser av laropiprant 40 mg påverkade inte farmakokinetiken för midazolam, ett känsligt CYP3A4 substrat. Laropiprant är därför inte en inducerare eller hämmare av CYP3A4. Plasmakoncentrationen av en metabolit till midazolam, 1'-hydroximidazolam, ökade dock cirka 2-faldigt med multipla doser av laropiprant. Då 1'-hydroximidazolam är en aktiv metabolit, kan den sedativa effekten av midazolam öka. Försiktighet bör iakttas när laropiprant ges tillsammans med midazolam.

Andra läkemedel: Samtidig behandling med laropiprant 40 mg och midazolam ökade $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} för 1'-hydroximidazolam, en midazolam-metabolit, med 98% respektive 59%. 1'-hydroximidazolam metaboliseras huvudsakligen genom uridindifosfat-glukuryltransferas (UGT) 2B4 och 2B7. Kliniska studier och *in vitro* studier stödjer slutsatsen att laropiprant är en svag till måttlig hämmare av UGT2B4/UGT2B7. Väldigt få läkemedel är kända för att huvudsakligen metaboliseras av UGT2B4 eller UGT2B7. Försiktighet bör iakttas när Tredaptive ges tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av UGT2B4 eller UGT2B7, t ex zidovudin.

I interaktionsstudier sågs ingen kliniskt signifikant effekt av laropiprant på farmakokinetiken för följande läkemedel: simvastatin, warfarin, perorala antikonceptionsmedel, rosiglitazon och digoxin. Baserat på dessa data, förväntas inte laropiprant orsaka några interaktioner med substrat för CYP-isozymer 3A4, 2C9, 2C8 och humant P-glykoprotein (P-gp). I *in vitro* studier hämmade inte laropiprant CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C19-, CYP2D6- eller CYP2E1-medierade reaktioner.

Clopidogrel: I en klinisk studie observerades ingen betydelsefull effekt av laropiprant på hämningen av ADP-inducerad aggregation av blodplättar med clopidogrel, men en modest ökning av hämningen av kollagen-inducerad aggregation av blodplättar med clopidogrel observerades. Det är osannolikt att denna effekt har någon klinisk betydelse eftersom blödningstiden inte ökade vid samtidig behandling med laropiprant och clopidogrel för hela dosintervall.

Acetylsalicylsyra: I en klinisk studie med samtidig behandling med laropiprant och acetylsalicylsyra observerades ingen effekt på kollagen-inducerad aggregation av blodplättar eller på blödningstid jämfört med acetylsalicylsyra i monoterapi (se avsnitt 5.1).

Acetylsalicylsyra och clopidogrel: I en klinisk studie hos patienter med dyslipidemi som fick både acetylsalicylsyra (81 mg) och clopidogrel (75 mg) inducerade laropiprant övergående hämning (4 timmar efter dosering) av trombocytfunktionen *in vivo* (utvärderat i studier avseende blödningstid och trombocyteraggregation), men hade liten effekt över hela doseringsintervallet. Patienter som får Tredaptive tillsammans med acetylsalicylsyra och clopidogrel bör följas noga i enlighet med rekommendation i produktresuméerna för dessa läkemedel och bör informeras att det kan ta längre tid än vanlig att sluta blöda och att de bör rapportera alla ovanliga blödningar (ställe eller duration) till sin läkare.

Effekten av andra läkemedel på laropiprant

CYP3A4 hämmare: Klaritromycin (en potent hämmare av CYP3A4 och P-gp) hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för laropiprant. Laropiprant är inte ett substrat för humant P-gp, vilket betyder att andra hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp inte heller förväntas ha en kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för laropiprant.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tredaptive

Data från samtidig behandling med nikotinsyra och laropiprant saknas hos gravida kvinnor. Inga reproduktionstoxikologiska studier har utförts på kombinationen med nikotinsyra och laropiprant.

Risken för människa är okänd. Tredaptive ska därför inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Nikotinsyra

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med högdos nikotinsyra saknas. Djurstudier har visat toxikologiska effekter på fosterutveckling vid höga doser nikotinsyra (se avsnitt 5.3).

Laropiprant

Data från behandling av gravida kvinnor med laropiprant saknas. Djurstudier har visat toxikologiska effekter på fosterutveckling vid höga doser av laropiprant (se avsnitt 5.3).

Amning

Tredaptive

Inga studier har utförts med Tredaptive hos digivande djur. Ett beslut bör tas om att antingen avstå från amningen eller avstå från behandlingen, med hänsyn taget till barnets behov av amning och moderns behov av behandling.

Nikotinsyra

Nikotinsyra utsöndras i bröstmjolk hos människa.

Laropiprant

Det är inte känt om laropiprant utsöndras i bröstmjolk hos människa. I djurstudier har man påvisat laropiprant i bröstmjolk.

Fertilitet

Djurstudier avseende ev nedsatt fertilitet är ofullständiga (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning eller användning av maskiner bör det tas i beaktande att yrsel har rapporterats (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I kliniska studier har över 5 700 patienter behandlats med Tredaptive i monoterapi eller tillsammans med en HMG-CoA-reduktas-hämmare.

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Flush är den vanligaste biverkningen av Tredaptive. Flush är mest framträdande på huvud, hals och övre bål. I en sammanslagen analys av fyra aktivt- eller placebokontrollerade studier (N=4 747, n=2 548 som behandlades med Tredaptive), rapporterades flush hos 12,3% av patienterna som behandlades med Tredaptive. I dessa studier var procentandelen patienter som behandlades med Tredaptive, nikotinsyra eller placebo/simvastatin som avbröt behandlingen på grund av flushrelaterade symtom (dvs rodnad, värmekänsla, klåda och stickningar) 7,2%, 16,6% respektive 0,4% (analys gjord genom sammanslagning av depotpreparat med nikotinsyra respektive placebo/simvastatin).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier och/eller användning av Tredaptive efter godkännandet (med eller utan en statin).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt följande indelning:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Biverkning
Infektioner och infestationer	<i>Sällsynta</i> : rinit
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga</i> : överkänslighetsreaktion (se nedan) <i>Sällsynta</i> : angioödem, typ-1 överkänslighet <i>Ingen känd frekvens</i> : anafylaktisk chock
Metabolism och nutrition	<i>Mindre vanliga</i> : gikt <i>Sällsynta</i> : nedsatt glukostolerans
Psykiska störningar	<i>Mindre vanliga</i> : insomni <i>Sällsynta</i> : ångest
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i> : huvudvärk, parestesi <i>Mindre vanliga</i> : yrsel <i>Sällsynta</i> : migrän, synkope
Hjärtat	<i>Mindre vanliga</i> : palpitationer <i>Sällsynta</i> : förmaksflimmer och andra hjärtarytmier, takykardi
Blodkärl	<i>Mycket vanliga</i> : flush <i>Mindre vanliga</i> : hypotension <i>Sällsynta</i> : ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mindre vanliga</i> : dyspné
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i> : buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående, kräkning <i>Sällsynta</i> : munödem, rapningar, peptiskt sår
Lever och gallvägar	<i>Ingen känd frekvens</i> : ikterus
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga</i> : erytem, klåda, utslag, urticaria <i>Mindre vanliga</i> : torr hud, makulära utslag <i>Sällsynta</i> : acanthosis nigricans, hyperpigmentering, svettningar (nattliga- eller kallsvettningar) <i>Ingen känd frekvens</i> : vesikulära eller vesikulobullösa utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Mindre vanliga</i> : myalgi <i>Sällsynta</i> : muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga</i> : värmekänsla <i>Mindre vanliga</i> : frossa, smärta, perifert ödem <i>Sällsynta</i> : asteni, ansiktsödem, generaliserat ödem
Undersökningar	<i>Vanliga</i> : stegringar av ALAT och/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$ i följd), fasteglukos (se nedan) <i>Mindre vanliga</i> : stegringar av CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), LDH, urinsyra (se nedan) <i>Sällsynta</i> : stegringar i totalbilirubin, amylas, sänkningar av fosfatvärden och antalet blodplättar (se nedan)

Överkänslighetsreaktioner

En uppenbar överkänslighetsreaktion har rapporterats ($< 1\%$). Denna kännetecknas av flera symtom som kan innefatta: angioödem, klåda, erytem, parestesier, medvetandeförlust, kräkningar, urtikaria, flush, dyspné, illamående, urin- och avföringsinkontinens, kallsvettning, rysningar, frossa, förhöjt

blodtryck, svullnad av läppar, brännande känsla, utslag orsakade av läkemedel, artralgi, bensvullnad och takykardi.

Undersökningar

I sällsynta fall har markanta och kvarstående förhöjningar av serumtransaminasnivåer rapporterats (se avsnitt 4.4). I kontrollerade kliniska studier, var förekomsten av kliniskt betydelsefulla stegringar av serumtransaminaser (S-ALAT och/eller S-ASAT ≥ 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) i följd) 1,0% hos patienter som behandlades med Tredaptive med eller utan en statin. Dessa stegringar var generellt asymtomatiska och återgick till utgångsvärdet efter utsättande av behandlingen eller vid fortsatt behandling.

Kliniskt betydelsefulla stegringar av CK ($\geq 10 \times$ ULN) sågs hos 0,3% av patienterna som behandlades med Tredaptive med eller utan en statin (se avsnitt 4.4).

Andra rapporterade avvikande laboratoriefynd var stegringar av LDH, fasteglukos, urinsyra, totalbilirubin, amylas och sänkningar av fosfatvärden och antalet blodplättar (se avsnitt 4.4).

Liksom med andra nikotinsyraläkemedel har öknings av fasteblodglukosnivåer (en medianökning med cirka 0,2 mmol/l), urinsyra (en genomsnittlig förändring från utgångsvärdet med +14,7%) och sänkningar av antalet blodplättar (en genomsnittlig förändring från utgångsvärdet med -14,0%) rapporterats i kontrollerade kliniska studier med Tredaptive (2 000 mg/20 mg) (se avsnitt 4.4). Hos diabetiker observerades en medianökning av HbA_{1c} med 0,2% (i de fall där korrigering av hypoglykemisk behandling var tillåten).

Ytterligare biverkningar som rapporterats med andra nikotinsyraläkemedel

Ytterligare biverkningar som rapporterats med andra nikotinsyraläkemedel (med eller utan en statin) vid användning efter godkännandet eller i kliniska studier utgörs av:

Ögon: cystoid maculaödem, toxisk amblyopi.

4.9 Överdoser

Tredaptive

I händelse av överdos ska vanliga symptomatiska och understödande åtgärder vidtagas. Fall av överdos har rapporterats; den högsta dosen av Tredaptive som intagits är 5 000 mg/100 mg. Samtliga patienter återhämtade sig utan kvarstående men. De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter som fick den högsta dosen överensstämde med dem vid hög dos nikotinsyra och inkluderade: flush, huvudvärk, klåda, illamående, yrsel, kräkningar, diarré, epigastrisk och abdominell smärta/obehag och ryggsmärk. Avvikande laboratoriefynd inkluderade förhöjda amylas- och lipasvärden, minskad hematokrit och ockult blod i avföringen.

Nikotinsyra

Vid överdosering av nikotinsyra ska understödande åtgärder vidtagas.

Laropiprant

I kontrollerade kliniska studier med friska individer tolererades enskilda doser på upp till 900 mg av laropiprant väl, liksom multipla doser upp till 450 mg en gång dagligen under 10 dagar. Erfarenhet saknas av doser högre än 900 mg hos människa. Man observerade en förlängd kollagen-inducerad trombocyttaggregation hos individer som fick multipla doser om 300 mg eller högre (se avsnitt 5.1).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lipidmodifierande läkemedel, nikotinsyra och derivat, ATC-kod C10AD52.

Tredaptive innehåller nikotinsyra som vid terapeutiska doser är en lipidmodifierande substans, samt laropiprant, en potent, selektiv antagonist av prostaglandin D₂ (PGD₂)-receptor subtyp 1 (DP₁). Nikotinsyra sänker LDL (low density lipoprotein)-kolesterolnivåerna, totalkolesterol, VLDL (very low density lipoprotein)-kolesterol, apolipoprotein B (apoB, det främsta LDL-proteinet), triglycerider och lipoprotein(a) (Lp(a), en modifierad LDL-partikel). Nikotinsyra höjer HDL (high density lipoprotein)-kolesterolnivåerna och apolipoprotein A-I (apoA-I, den främsta proteinkomponenten av HDL). Laropiprant minskar den PGD₂-medierade flushen som är associerad med behandling med nikotinsyra. Laropiprant har ingen effekt på lipidnivåer och interfererar inte med nikotinsyras effekt på lipider.

Nikotinsyra

Verkningsmekanism

Den verkningsmekanism genom vilken nikotinsyra modifierar lipidprofilen i plasma har inte helt klarlagts. Nikotinsyra hämmar frisättningen av fria fettsyror (FFA) från fettvävnad, vilket kan bidra till sänkningen av LDL-kolesterol, totalkolesterol, VLDL-kolesterol, apoB, triglycerider och Lp(a) i plasma, men även öknings av HDL-kolesterol och apoA-I, vilka alla är förenade med en lägre risk för hjärt-kärlsjukdom. Ytterligare förklaringar, som inte innefattar sänkningar av fria fettsyror i plasma som den huvudsakliga orsaken till lipidprofilmodifikation, inkluderar nikotinsyramedierad hämning av *de novo* lipogenesen eller esterifiering av fettsyror till triglycerider i levern.

Farmakodynamiska effekter

Nikotinsyra förskjuter LDL-sammansättningen från små, täta (främst aterogena) LDL-partiklar till större LDL-partiklar. Nikotinsyra ökar också HDL₂-subfraktionen i större utsträckning än HDL₃-subfraktionen och därmed ökas kvoten HDL₂/HDL₃, vilket är förenat med en minskad risk för hjärt-kärlsjukdom. HDL antas bidra till transporten av kolesterol från vävnaden tillbaka till levern, hämma vaskulär inflammation förenad med ateroskleros och inneha antioxidativa och antitrombotiska effekter.

Liksom LDL kan kolesterolrika triglyceridrika lipoproteiner, inklusive VLDL, IDL (intermediate-density lipoproteins) och s k remnanter, också främja ateroskleros. Ökade plasmatriglyceridnivåer observeras ofta i en kombination av låga HDL-kolesterolnivåer och små LDL-partiklar samt även i association med metabola, icke-lipidberoende, riskfaktorer för koronar hjärtsjukdom.

Behandling med nikotinsyra minskar risken för död och kardiovaskulära händelser och minskar progressionen eller främjar regressionen av aterosklerotiska lesioner. The Coronary Drug Project, en femårig studie som avslutades 1975, visade att nikotinsyra hade en statistiskt signifikant positiv effekt i att minska icke-fatala, återkommande hjärtinfarkter hos män i åldern 30-64 år med hjärtinfarkt i anamnesen. Trots att totalmortaliteten var likvärdig i de båda grupperna efter 5 år, visade en 15-årig kumulativ uppföljning 11% färre dödsfall i gruppen som fått nikotinsyra jämfört med placebo.

Laropiprant

Verkningsmekanism

Nikotinsyrainducerad flush medieras huvudsakligen genom frisättning av prostaglandin D₂ (PGD₂) i huden. Genetiska och farmakologiska studier i djurmodeller har påvisat att PGD₂, genom DP₁, en av de två receptorerna för PGD₂, spelar en nyckelroll för nikotinsyra-inducerad flush. Laropiprant är en potent och selektiv DP₁-antagonist. Laropiprant förväntas inte hämma prostaglandinproduktionen.

Farmakodynamiska effekter

Laropiprant har visats vara effektiv i att minska nikotinsyra-inducerade flushsymtom. Minskningen av flushsymtom (utvärderad genom patientenkät) var korrelerad med en minskning i nikotinsyra-inducerad vasodilatation (utvärderad genom att mäta blodflödet i huden). Hos friska individer som fick Tredaptive och förbehandling med acetylsalicylsyra 325 mg, observerades inga ytterligare positiva effekter på minskningen av nikotinsyra-inducerade flushsymtom jämfört med Tredaptive i monoterapi (se avsnitt 4.8).

Laropiprant har också affinitet till tromboxan A₂-receptorn (TP) (även om den har väsentligt svagare bindning till TP jämfört med DP₁). TP medverkar i blodplättarnas funktion, terapeutiska doser av laropiprant hade dock ingen kliniskt relevant effekt på blödningstid och kollageninducerad aggregation av blodplättar (se avsnitt 4.5).

Kliniska studier

Effekt på lipider

Tredaptive var genomgående effektiv i alla förspecifierade patient-subgrupper definierade efter etnisk bakgrund, kön, utgångsvärde för LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglyceridnivåer, ålder samt diabetesstatus.

I en multicenter, dubbel-blind, 24-veckors placebokontrollerad studie visade patienter som behandlades med Tredaptive (2 000 mg/40 mg) med eller utan en statin, signifikanta sänkningar av LDL-kolesterol (-18,9% respektive -0,5%), triglycerider (-21,7% respektive 3,6%), kvoten LDL-kolesterol/HDL-kolesterol (-28,9% respektive 2,3%), non-HDL-kolesterol (-19,0% respektive 0,8%), apoB (-16,4% respektive 2,5%), totalkolesterol (-9,2% respektive -0,6%), Lp(a) (-17,6% respektive 1,1%) och kvoten totalkolesterol/HDL-kolesterol (-41,2% respektive 1,9%) jämfört med placebo. Likaså visades signifikanta ökningar av HDL-kolesterol (18,8% respektive -1,2%) och apoA-I (11,2% respektive 4,3%) mätt som procentuell förändring från utgångsvärdet. Skillnaden i behandlingseffekt mellan grupperna, avseende samtliga lipidparametrar, överrensstämde i allmänhet i alla patient-subgrupper som undersöktes. Patienter som fick Tredaptive, nikotinsyra (depotpreparat) eller placebo fick också statiner (29% atorvastatin [5-80 mg], 54% simvastatin [10-80 mg], 17% andra statiner [2,5-180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), av vilka 9% också fick ezetimib [10 mg]. Effekten på lipider var likvärdig oavsett om Tredaptive gavs i monoterapi eller gavs som tilläggsbehandling till pågående statinbehandling, med eller utan ezetimib.

De placebojusterade svaren för LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider visade sig vara större hos kvinnor jämfört med män och visade sig vara större hos äldre patienter (≥65 år) jämfört med yngre patienter (<65 år).

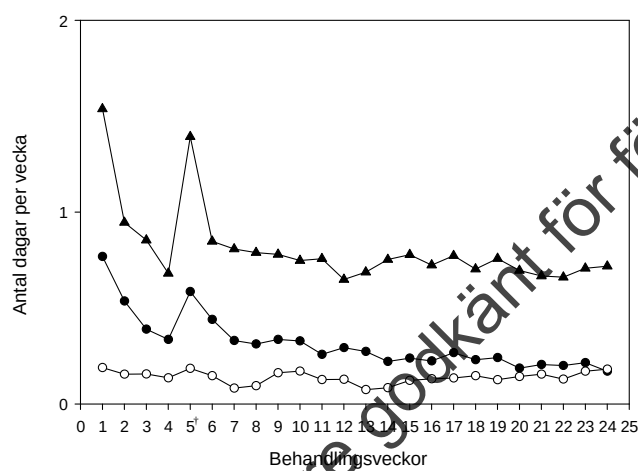
I en dubbel-blind, 12-veckors faktoriell multicenterstudie sänkte Tredaptive 1 000 mg/20 mg i kombination med simvastatin, jämfört med simvastatin i monoterapi eller Tredaptive 1 000 mg/20 mg i monoterapi under fyra veckor, signifikant LDL-kolesterol (-44,2%, -37,4% respektive -8,2%), triglycerider (-25,8%, -15,7% respektive -18,7%) totalkolesterol (-27,9%, -25,8% respektive -4,9%) och ökade signifikant HDL-kolesterol (19,2%, 4,2% respektive 12,5%).

Tredaptive 2 000 mg/40 mg i kombination med simvastatin jämfört med simvastatin i monoterapi eller Tredaptive 2 000 mg/40 mg i monoterapi under 12 veckor, sänkte signifikant LDL-kolesterol (-47,9%, -37,0% respektive -17,0%), triglycerider (-33,3%, -14,7% respektive -21,6%), apoB (-41,0%, -28,8% respektive -17,1%) och totalkolesterol (-29,6%, -24,9% respektive -9,1%) och även kvoten LDL-kolesterol/HDL-kolesterol (-57,1%, -39,8% respektive -31,2%), non-HDL-kolesterol (-45,8%, -33,4% respektive -18,1%) och kvoten totalkolesterol/HDL-kolesterol (-43,0%, -28,0% respektive -24,9%) och ökade signifikant HDL-kolesterol (27,5%, 6,0% respektive 23,4%). Ytterligare analyser visade att Tredaptive 2 000 mg/40 mg i kombination med simvastatin i jämförelse med simvastatin i monoterapi, signifikant ökade apoA-I (8,6% respektive 2,3%) och signifikant minskade Lp(a) (-19,8% respektive 0,0%). Säkerhet och effekt med Tredaptive i kombination med simvastatin >40 mg ingick inte i denna studie.

Flush

I tre stora kliniska studier där man utvärderade patienter som rapporterade flushsymtom, upplevde patienter som behandlades med Tredaptive mindre flush än de som behandlades med nikotinsyra (depotpreparat). Hos patienter som behandlades med Tredaptive och som fortsatte i den första studien (24 veckor) minskade förekomsten av måttlig till kraftig flush och närmade sig den för patienter som fick placebo (se Bild 1). Hos patienter som behandlades med nikotinsyra (depotpreparat) förblev frekvensen flush konstant (efter Vecka 6).

Bild 1. Antal dagar, i genomsnitt per vecka, med måttliga till kraftiga* flushsymtom Vecka 1-24

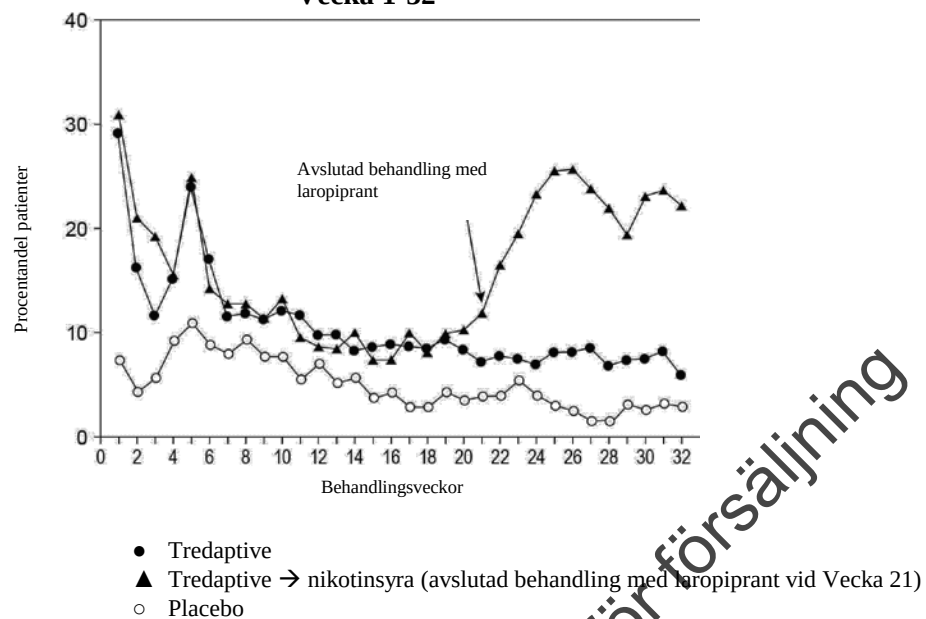


- Tredaptive (1 000 mg/20 mg till 2 000 mg/40 mg vid vecka 5)
- ▲ Nikotinsyra (depotpreparat 1 000 mg till 2 000 mg vid vecka 5)
- Placebo
- * Inkluderat patienter med måttliga, svåra eller extrema flushsymtom
- † Dosjustering vid vecka 5

I den andra studien (16 veckor) i vilken acetylsalicylsyra var tillåten, upplevde patienter som behandlades med Tredaptive signifikant färre dagar per vecka med måttlig till kraftig flush jämfört med patienter som behandlades med nikotinsyra (depotpreparat med nikotinsyra tagen som en 12 veckors flerstegstitrering från 500 mg till 2 000 mg) ($p < 0,001$).

En multicenter, randomiserad, dubbel-blind, 32-veckors placebokontrollerad studie för att utvärdera effekterna av avslutad behandling med laropirant visade att patienter med dyslipidemi, som efter 20 veckors behandling med Tredaptive avslutade behandling med laropirant, upplevde signifikant mer flush jämfört med patienter som fortsatte behandling med Tredaptive avseende antal dagar per vecka med måttlig till kraftig flush, $p < 0,001$, Bild 2. För patienter behandlade med Tredaptive under hela studieperioden minskade incidensen och frekvensen av måttlig till kraftig flush.

Bild 2
Procentandel patienter, med måttliga till kraftiga flushsymtom
Vecka 1-32



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tredaptive, för alla grupper av den pediatrika populationen för homozygot familjär hyperkolesterolemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Tredaptive för pediatrika patienter i åldersgruppen 7-18 år för heterozygot familjär hyperkolesterolemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Nikotinsyra

Efter peroral administration av 2 000 mg nikotinsyra taget som två tabletter med modifierad frisättning med nikotinsyra/laropiprant tillsammans med mat, absorberades nikotinsyra med ett medianvärde på tid till högsta plasmakoncentration (T_{max}) på 4 timmar, ett medelvärde på ytan under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC_{0-last}) på cirka $58,0 \mu M \times tim$ och ett medelvärde på högsta plasmakoncentration (C_{max}) på cirka $20,2 \mu M$. Biotillgängligheten med eller utan mat är minst 72% baserat på nikotinsyrados återfunnen i urin. Den perorala biotillgängligheten för nikotinsyra förändras inte i samband med en fettrik måltid.

Laropiprant

Efter peroral administration av 40 mg laropiprant taget som två tabletter med modifierad frisättning med nikotinsyra/laropiprant tillsammans med mat, absorberas laropiprant snabbt med ett medianvärde på T_{max} på 1 timme, ett medelvärde på $AUC_{0-\infty}$ på cirka $13 \mu M \times tim$ och ett medelvärde på C_{max} på cirka $1,6 \mu M$. Absorptionshastigheten och absorptionsgraden förändras inte i samband med en fettrik måltid. Farmakokinetiken för laropiprant är linjär, uppvisar ungefärliga dosproportionella öknings av AUC och C_{max} och visar inga tecken på tidsberoende clearance.

Medelvärdet på absolut biotillgänglighet är cirka 71% efter en 40 mg dos administrerat som två tabletter med modifierad frisättning med nikotinsyra/laropiprant efter en natts fasta.

Distribution

Nikotinsyra

Proteinbindningsgraden för nikotinsyra är mindre än 20%.

Laropiprant

Medelvärde för distributionsvolymen vid steady-state efter en enkeldos av 40 mg laropiprant, administrerat intravenöst till friska individer, är cirka 70 liter. Laropiprant binds i hög grad (>99%) till plasmaproteiner och dess bindning är oberoende av koncentration. Laropiprant passerar placenta hos råttor och kanin.

Metabolism

Nikotinsyra

Nikotinsyra genomgår en omfattande första-passage-metabolism genom två metabolismvägar som är dos och doshastighetsberoende. Den första metabolismvägen leder till bildandet av nikotinamid-adenindinukleotid (NAD) och nikotinamid. Hos människa metaboliseras nikotinamid vidare till framför allt N-metylnikotinamid (MNA) och N-metyl-2-pyridon-5-karboxamid (2PY). I den andra metaboliseringsvägen konjugerar nikotinsyra med glycin och bildar nikotinaminsyra (NUA). Vid låga doser av nikotinsyra eller låga absorptionshastigheter överväger den första metabolismvägen. Vid höga doser eller höga absorptionshastigheter är metabolismvägen för NAD mättnadsbar och en ökad andel av den orala dosen når blodbanan oförändrad som nikotinsyra. Metabolismvägen för glycinokjugeringen är inte mättnadsbar inom det kliniskt relevanta dosintervall, baserat på dosproportionella ökning av plasmakoncentrationer av NUA från 1 000 mg till 2 000 mg.

I *in vitro* studier hämmade inte nikotinsyra och dess metaboler CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A4-medierade reaktioner eller UGT1A1-medierad 3-glukuronidering av estradiol.

Laropiprant

Laropiprant metaboliseras huvudsakligen via acyl-glukuronidering, med en mindre andel av oxidativ metabolism, följt av utsöndring av glukuroniden i feces (via gallan) och urin. Laropiprant och dess acyl-glukuronidkonjugat är de huvudsakliga komponenter som cirkulerar i plasma hos människa. *In vitro* studier har visat att acyl-glukuronidkonjugatet av laropiprant hade åtminstone en 65-faldig minskad affinitet för DP₁ jämfört med laropiprant, vilket betyder att den inte förväntas bidra till den totala DP₁-aktiviteten för laropiprant. Den huvudsakliga komponenten (73% av radioaktivitet) i feces är laropiprant (utgjort av oabsorberad aktiv substans och/eller hydrolyserat glukuronidsyrakonjugat). I urin är den primära komponenten acyl-glukuronidkonjugatet (64% av radioaktivitet) med mindre bidrag från modersubstansen (5%). Den oxidativa metabolismen av laropiprant katalyseras primärt av CYP3A4, medan flera isoformer av UGT (1A1, 1A3, 1A9 och 2B7) katalyserar acyl-glukuronideringen.

Eliminering

Nikotinsyra

Nikotinsyra utsöndras huvudsakligen i urinen som metaboliter.

Laropiprant

Laropiprant elimineras primärt via acyl-glukuronidering, följt av utsöndring av glukuroniden i feces (via gallan) och urin. Efter peroral administrering av ¹⁴C-laropiprant hos människa, återfanns cirka 68% av dosen i feces (huvudsakligen som modersubstans, utgjort av oabsorberad aktiv substans och/eller hydrolyserat glukuronidsyrakonjugat) och 22% återfanns i urinen (huvudsakligen som metaboliter). Huvuddelen av dosen utsöndrades inom 96 timmar. Den apparenta terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) efter en dos av 40 mg laropiprant administrerat som två tabletter med modifierad frisättning med nikotinsyra/laropiprant tillsammans med mat, var cirka 17 timmar. Steady-state uppnås

inom 2 dagar vid dosering en gång dagligen av laropirant, med minimal ackumulering av AUC (cirka 1,3-faldig) och $C_{\max}$ (cirka 1,1-faldig).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tredaptive: Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nikotinsyra: se avsnitt 4.4.

Laropirant: Administrering av laropirant 40 mg till icke dialyserade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull förändring av AUC och $C_{\max}$ för laropirant jämfört med hos friska individer. Då ingen påverkan observerades hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, förväntas inte någon påverkan hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Man kan dock inte dra några slutsatser från denna studie huruvida terminal njursvikt och dialys påverkar farmakokinetiken för laropirant.

Nedsatt leverfunktion

Tredaptive: Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Nikotinsyra: se avsnitt 4.3 och 4.4.

Laropirant: I överensstämmelse med egenskaper för läkemedel som primärt elimineras via metabolism, har en måttligt nedsatt leverfunktion påverkan på farmakokinetiken för laropirant, med en ökning av AUC och $C_{\max}$ med cirka 2,8 respektive 2,2 gånger.

Könsskillnader

Nikotinsyra: Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön. Kön har ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för nikotinsyra (depotpreparat). Det finns ingen skillnad i oral biotillgänglighet för nikotinsyra hos män och kvinnor som intar *Tredaptive*. Kvinnor får en liten ökning av plasmakoncentrationen av nikotin-*trinsyra* och nikotinsyra jämfört med män.

Laropirant: Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön. Kön har ingen kliniskt betydelsefull påverkan på laropirants farmakokinetik.

Äldre

Nikotinsyra: Farmakokinetikdata för äldre (≥ 65 år) saknas. Ålder har ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för nikotinsyra (depotpreparat) baserat på en sammanslagen analys av patienter i åldern 18–65 år. Ingen förändring i oral biotillgänglighet sker för nikotinsyra med stigande ålder.

Laropirant: Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på ålder. Ålder har ingen kliniskt betydelsefull påverkan på laropirants farmakokinetik.

Pediatrik population

Tredaptive: Användning hos pediatrika patienter har inte studerats.

Etniskt ursprung

Nikotinsyra: Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på etniskt ursprung. Etniskt ursprung har ingen kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetiken för nikotinsyra (depotpreparat) baserat på farmakokinetikdata inkluderande latinamerikanska, vita, svarta och inhemska amerikanska etniska grupper. Försiktighet bör iakttas vid samtidig behandling av *Tredaptive* och simvastatin eller ezetimib/simvastatin hos kinesiska patienter (särskilt med simvastatin i doser om 40 mg eller högre) (Se avsnitt 4.4).

Laropiprant: Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på etniskt ursprung. Etniskt ursprung har ingen kliniskt betydelsefull påverkan på laropiprants farmakokinetik baserat på en sammanslagen analys av farmakokinetikdata inkluderande vita, latinamerikanska, svarta, asiatiska och inhemska amerikanska etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tredaptive

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha liten klinisk relevans.

Säkerhet vid samtidig behandling med nikotinsyra och laropiprant utvärderades i hund och råtta. Toxikologiska fynd i dessa studier med kombinationsbehandling överensstämde med de som observerades för nikotinsyra och laropiprant givet var för sig.

Nikotinsyra

Degeneration i magen och vakuolisering av hepatocyter observerades i råtta efter 6 månaders dosering vid systemiska exponeringsnivåer på minst 179 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa. Retinopati och/eller korneala lesioner observerades i hund efter 6 månaders dosering vid systemiska exponeringsnivåer på minst 240 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa.

Nikotinsyra var inte cancerogen i mus vid behandling under total livstid. I denna studie fick mössen cirka 9 till 13 gånger den nikotinsyrados för människa om 2 000 mg/dag, vid beräkning baserad på mg/m^2 . Nikotinsyra uppvisade inga mutagena effekter i *in vivo* analyserna.

Inga nikotinsyrelaterade biverkningar avseende fertilitet sågs hos han- och honrättor vid exponeringsnivåer som var ca 391 gånger humant AUC (area under the curve) för nikotinsyra baserat på AUC vid rekommenderad human dygnsdos.

Nikotinsyra var inte teratogent hos råtta och kanin vid exponeringsnivåer upp till ca 253 respektive 104 gånger humant AUC för nikotinsyra vid den rekommenderade humana dygnsdosen. Hos råtta sågs fostertoxiska effekter (signifikant minskad fostervikt tillsammans med minskat antal sakrokaudala ryggkotor som förbenats och ökad incidens av foster med ställen där benbildningen var ofullständig) vid exponering som var ca 959 gånger humant AUC för nikotinsyra vid rekommenderad human dygnsdos. Här sågs ingen påverkan på moderdjuren. Liknande behandlingsrelaterade förändringar observerades hos kaninfoster vid exponeringsnivåer om ca 629 gånger humant AUC för nikotinsyra vid rekommenderad human dygnsdos, hos kanin sågs däremot toxiska effekter på moderdjuren.

Laropiprant

Ketonuri och hepatocellulär centrilobulär hypertrofi observerades i råtta i toxicitetsstudier med upprepade doser och upp till 6 månaders dosering. Den hepatocellulära centrilobulära hypertrofin var överensstämmande med gnagarspecifik enzyminducering. Exponeringsnivån för icke-observerade-biverkningar (no-observed-adverse-effect level, NOEL) var minst 118 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa.

Ökningar av serumalanintransferas (S-ALAT)-nivåer observerades i alla hund-studier vid systemiska exponeringsnivåer på minst 14 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa. Inga andra biverkningar observerades i hundstudierna vid exponeringsnivåer på minst 100 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa.

Laropiprant var inte cancerogen i 2-års-studier på mus och råtta vid den högsta testade dosen, vilken motsvarade minst 218 till 289 gånger exponeringsnivån för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa.

Laropiprant var inte mutagen eller klastogen i ett antal genotoxiska studier.

Inga biverkningar observerades på fertilitet hos hon- eller hanråtta som behandlades med laropiprant före och under parning vid systemiska exponeringsnivåer på minst 289 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa.

Laropiprant var inte teratogen hos råtta eller kanin vid systemiska exponeringsnivåer på minst 153 respektive 438 gånger exponeringsnivån för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa. Reproduktionstoxikologiska studier visade en liten behandlingsrelaterad minskning av medelvärde på maternell viktuppgång och kroppsvikt hos fostret, en liten ökning av mortalitet hos ungar och en ökad förekomst av extra revben och ofullständig ossifikation av sternebra hos råttfostret observerades vid systemiska exponeringsnivåer på minst 513 gånger den för människa, baserat på AUC för den dagliga rekommenderade dosen för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos (E464)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)
Natrium stearylfumarat
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/Aclar blister: 2 år
Aluminium/Aluminium blister: 18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinlig PVC/Aclar blister, med genomtryckbar aluminiumförlutning, innehållande 14 tabletter med modifierad frisättning. Förpackningsstorlekar om 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletter med modifierad frisättning, multipelförpackning innehållande 196 (2 förpackningar med 98) tabletter med modifierad frisättning och 49 x 1 tabletter med modifierad frisättning i en perforerad endosblister.

Aluminium/Aluminium blister med genomtryckbar förlutning, innehållande 7 tabletter med modifierad frisättning. Förpackningsstorlekar om 14, 28, 56, 168 tabletter med modifierad frisättning och 32 x 1 tabletter med modifierad frisättning i en perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3 juli 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de farmakovigilansaktiviteter som finns beskrivna i farmakovigilansplanen, som överenskomits i riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande uppdateringar av riskhanteringsplanen som Kommittén för humanläkemedel (CHMP) kommit överens om.

Enligt CHMPs riktlinje för riskhanteringsystem för humanläkemedel ska uppdaterade riskhanteringsplaner lämnas in samtidigt som nästa periodiska säkerhetsrapport (PSUR).

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- när ny information erhålls som kan påverka läkemedlets befintliga riskprofil (Safety Specification), farmakovigilansplan eller riskminimeringsåtgärder,
- inom 60 dagar efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har uppnåtts,
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG (för Alu/Alu blister)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
nikotinsyra/laropiprant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett med modifierad frisättning innehåller 1 000 mg nikotinsyra och 20 mg laropiprant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter med modifierad frisättning
28 tabletter med modifierad frisättning
56 tabletter med modifierad frisättning
168 tabletter med modifierad frisättning
32 x 1 tabletter med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/459/009 14 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/010 28 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/011 56 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/013 168 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/014 32 x 1 tabletter med modifierad frisättning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tredaptive

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (för PVC/Aclar blister)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
nikotinsyra/laropiprant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett med modifierad frisättning innehåller 1 000 mg nikotinsyra och 20 mg laropiprant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 tabletter med modifierad frisättning
28 tabletter med modifierad frisättning
56 tabletter med modifierad frisättning
84 tabletter med modifierad frisättning
98 tabletter med modifierad frisättning
168 tabletter med modifierad frisättning
196 tabletter med modifierad frisättning
Multipelförpackning innehållande 196 (2 förpackningar med 98) tabletter med modifierad frisättning
49 x 1 tabletter med modifierad frisättning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/459/001 14 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/002 28 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/003 56 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/004 84 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/005 98 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/006 168 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/007 196 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/008 49 x 1 tabletter med modifierad frisättning
EU/1/08/459/012 196 (2 förpackningar med 98) tabletter med modifierad frisättning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tredaptive

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNING

Multipelförpackning innehållande 196 (2 förpackningar med 98) tabletter med modifierad frisättning – utan "Blue box" (för PVC/Aclar blister)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
nikotinsyra/laropiprant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett med modifierad frisättning innehåller 1 000 mg nikotinsyra och 20 mg laropiprant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSSÖRLEK

98 tabletter med modifierad frisättning. Del av multipelförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/459/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning
nikotinsyra/laropiprant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

Tredaptive 1 000 mg/20 mg tabletter med modifierad frisättning nikotinsyra/laropirant

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tredaptive är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tredaptive
3. Hur du tar Tredaptive
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tredaptive ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tredaptive är och vad det används för

Namnet på ditt läkemedel är Tredaptive och det innehåller två olika aktiva substanser:

- nikotinsyra, ett lipidmodifierande läkemedel och
- laropirant, som minskar symtom på flush (hudrodnad, värmekänsla, klåda eller stickningar, särskilt på huvud, hals, bröst och övre rygg), vilket är en vanlig biverkning av nikotinsyra.

Hur Tredaptive fungerar

Tredaptive används som tillägg till kost

- för att sänka nivån av ditt "onda" kolesterol. Läkemedlet gör detta genom att sänka nivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol, fettsubstanser som kallas triglycerider och apoB (en del av LDL) i blodet
- för att öka nivåerna av det "goda" kolesterolet (HDL-kolesterol) och apoA-I (en del av HDL).

Vad bör jag veta om kolesterol och triglycerider?

Kolesterol är ett av dina fetter som finns i ditt blod. Ditt totalkolesterol består huvudsakligen av det "onda" (LDL) och det "goda" (HDL) kolesterolet.

LDL-kolesterol kallas ofta det "onda" kolesterolet eftersom det orsakar fetthinlagring i dina kärlväggar och bildar plack. Denna plack-inlagring kan så småningom leda till förträngningar av dina kärl. Denna förträngning kan minska eller blockera blodflödet till viktiga organ som hjärta och hjärna. Blockad av blodflödet kan resultera i en hjärtinfarkt eller stroke.

HDL-kolesterol kallas ofta det "goda" kolesterolet eftersom det hjälper till att förhindra det "onda" kolesterolet från att lagras in i kärlen och för att det skyddar mot hjärt-kärlsjukdom.

Triglycerider är en annan typ av fett i ditt blod. Dessa kan öka din risk för hjärtbesvär.

Hos de flesta ger högt kolesterol inga omedelbara symtom. Din läkare kan mäta dina kolesterolvärden med ett enkelt blodprov. Besök din läkare regelbundet, följ upp dina kolesterolvärden och diskutera vilka värden du bör ha med din läkare.

Tredaptive används som tillägg till kost och motion hos patienter med primär hyperkolesterolemi eller kombinerad dyslipidemi:

- när du inte uppnår tillfredsställande kontroll av dina kolesterolnivåer med enbart en statin (en grupp kolesterolsänkande läkemedel som verkar i levern)
- när du inte tolererar en statin eller en statin inte rekommenderas.

Patienter med kombinerad dyslipidemi (rubbnings av blodfetter) har höga blodvärden av det "onda" LDL-kolesterolet och triglycerider (en typ av fett) och låga nivåer av det "goda" HDL-kolesterolet. Vid primär hyperkolesterolemi är kolesterolnivåerna i blodet höga. Med primär menas att hyperkolesterolemin inte har någon identifierbar orsak.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tredaptive

Ta inte Tredaptive om

- du är allergisk mot nikotinsyra, mot laropirant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- du har leverbesvär
- du har magsår
- du har någon blödning från en artär.

Ta inte Tredaptive om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Tredaptive.

Varningar och försiktighet

Informera läkaren om alla dina medicinska besvär. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal före och under behandling med ditt läkemedel om:

- du har allergier
- du har eller tidigare har haft någon leversjukdom, ikterus (gulsot; ett tillstånd i levern som orsakar gulfärgning av hud och ögonvita) eller hepatobiliär (lever och gallgång) sjukdom.
- du har njurbesvär
- du har besvär med sköldkörteln
- du har hög alkoholkonsumtion
- du eller någon nära släkting har en ärftlig muskelsjukdom eller om du tidigare har haft muskelbesvär under behandling med kolesterolsänkande läkemedel, så kallade statiner eller fibrater
- du har oförklarlig muskelsmärta, muskelömheter eller muskelsvaghet. Om du har dessa symtom tala med din läkare omedelbart.
- du har högt blodsocker eller diabetes
- du har hjärtbesvär
- du ska genomgå ett kirurgiskt ingrepp
- du har gikt
- du har låga fosfatvärden
- du är äldre än 70 år
- du tar simvastatin (en statin) eller ett läkemedel som innehåller simvastatin och du är av kinesiskt ursprung.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Tredaptive.

Blodprov och kontroller

- Träffa din läkare regelbundet för att kontrollera dina kolesterolnivåer, det "onda" (LDL) och det "goda" (HDL), samt dina triglyceridvärden.
- Din läkare bör ta ett blodprov för att kontrollera din leverfunktion innan du börjar ta Tredaptive.

- Din läkare kan också regelbundet behöva ta blodprov för att kontrollera din leverfunktion och för andra biverkningar efter att du börjat ta Tredaptive.

Barn och ungdomar

Tredaptive har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 års ålder. Tredaptive bör därför inte användas hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Tredaptive

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, inkluderande vitaminer och naturmedel.

Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- blodtryckssänkande läkemedel
- kolesterolsänkande läkemedel, såsom k statiner, såsom kolestyramin
- zidovudin, ett läkemedel mot HIV
- midazolam, ett läkemedel som får dig att somna innan vissa medicinska ingrepp
- vitaminer eller tillägg som innehåller nikotinsyra
- clopidogrel och acetylsalicylsyra, blodproppsförebyggande läkemedel
- kolesterolsänkande läkemedel, såsom k statiner.

Tala också om för din läkare om du tar simvastatin (en statin) eller ett läkemedel som innehåller simvastatin och du är av kinesiskt ursprung.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Tredaptive.

Tredaptive med mat, dryck och alkohol

- För att minska risken för flush, undvik intag av alkohol, varma drycker och kryddstark mat i samband med intag av Tredaptive.
- Det är viktigt att följa råden som ges under avsnitt 3 **Hur du tar Tredaptive**.

Graviditet och amning

Tredaptive bör inte användas av gravida om det inte är helt nödvändigt.

Tala med din läkare innan du tar Tredaptive om:

- du är gravid eller planerar att bli gravid. Det är okänt om Tredaptive är skadligt för ditt ofödda barn.
- du ammar eller planerar att amma. Det är okänt om Tredaptive utsöndras i bröstmjolk. Nikotinsyra, som ingår i Tredaptive, utsöndras dock i bröstmjolk.

Rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Din läkare avgör om Tredaptive är rätt för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa personer blir yra då de tagit Tredaptive. Kör inte bil eller använd maskiner om du känner dig yr efter att ha tagit Tredaptive.

Tredaptive innehåller laktos

Tredaptive innehåller en sockerart som kallas laktos. Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Tredaptive

Ta alltid detta läkemedel enligt din läkares anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- Du ska börja med att ta en tablett dagligen.
- Efter fyra veckor kan din läkare höja din dos till två tabletter en gång dagligen.
- Om du byter från ett läkemedel som innehåller 2 000 mg eller mer nikotinsyra med långsam frisättning, kan din läkare inleda din behandling med två tabletter Tredaptive per dag. Om du byter från ett läkemedel som innehåller mindre än 2 000 mg nikotinsyra med långsam frisättning, bör du inleda din behandling med en tablett Tredaptive per dag. Efter fyra veckor kan din läkare höja dosen av Tredaptive till två tabletter per dag.

Hur du ska ta Tredaptive

- Ta Tredaptive en gång dagligen, på kvällen eller vid sänggåendet.
- Ta Tredaptive tillsammans med mat.
- Svälj varje tablett hel. För att ditt läkemedel ska fungera som avsett, ska tabletten inte delas, brytas, krossas eller tuggas innan den sväljs.
- Undvik intag av alkohol, varma drycker och kryddstark mat i samband med intag av Tredaptive. På så sätt minskar risken för flush (hudrodnad, värmekänsla, klåda eller stickningar, särskilt på huvud, hals, bröst och övre rygg).
- Att ta acetylsalicylsyra före du tar Tredaptive minskar inte risken för flush mer än när du tar Tredaptive ensamt. Att ta acetylsalicylsyra för att minska flush är därför inte nödvändigt. Om du tar acetylsalicylsyra av någon annan orsak, fortsätt att följa din läkares råd.

Om du har tagit för stor mängd av Tredaptive

- I händelse av överdos rapporteras följande biverkningar: flush, huvudvärk, pruritus (klåda), illamående, yrsel, kräkningar, diarré, magont/besvär och ryggvärk.
- Om du fått i dig för stor mängd läkemedel kontakta genast läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Tredaptive

- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Fortsätt med din vanliga dos nästa kväll eller vid sänggåendet. Om du inte tar Tredaptive under 7 dagar eller mer i rad, tala med din läkare innan du åter börjar ta Tredaptive.

Om du slutar att ta Tredaptive

Sluta inte att ta Tredaptive utan att ha rådfrågat din läkare. Dina kolesterolnivåer kan öka igen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar med Tredaptive är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- flush (vilken vanligtvis inkluderar hudrodnad, värmekänsla, klåda eller stickningar särskilt på huvud, hals, bröst och övre rygg). Om flush uppkommer är symtomen ofta märkbara i början och avtar sedan efter en tid.

Vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- stickningar eller domning i händer eller fötter
- buksmärta
- diarré
- magbesvär eller halsbränna

- illamående
- kräkningar
- pruritus (klåda)
- utslag
- nässelfeber

Mindre vanliga (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare)

- gikt
- sömnlöshet
- yrsel
- palpitation (hjärtklappning)
- lågt blodtryck
- andfåddhet
- torr hud
- utslag med platta, röda prickar
- muskelsmärta eller ömhet
- frossa
- smärta
- svullnad av fingrar, tår eller vrist

En eller flera av följande symtom har dessutom rapporterats som en del av en allergisk reaktion mot Tredaptive.

- svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg som kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter (angioödem, vilket kan kräva omedelbar behandling)
- svimning
- andnöd
- oförmåga att hålla urin och avföring
- kallsvettning
- rysningar
- frossa
- ökat blodtryck
- svullnad av läppar
- brännande känsla
- utslag på hela kroppen
- ledvärk
- bensvullnad
- ökad hjärtrytm

Sällsynta (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 användare)

- rinnande näsa
- nedsatt glukostolerans (sockertolerans)
- ångest
- migrän
- svimning
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- yrsel vid stående
- rapning
- magsår
- hudproblem med mörka, sammetslika plack som kallas acanthosis nigricans
- mörka hudfläckar
- svettning
- muskelsvaghet
- svaghet

- generell svullnad

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Efter godkännandet finns dessutom följande rapporterat med Tredaptive och/eller andra nikotinsyraprodukter (med eller utan vissa andra kolesterolsänkande läkemedel):

- en plötslig och allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk chock). Symtomen bestod i svimning, andnöd, väsande andning eller svårighet att andas, svullnad i ansikte, läppar, tunga, hudbesvär som klåda eller nässelfeber. **Detta tillstånd kräver omedelbar sjukvård.**
- ögonsjukdom som kallas toxisk amblyopi och cystoid maculaödem som kan leda till dimsyn, försämrad eller förlorad syn
- gulfärgning av huden och/eller ögonen (gulsot)
- utslag med blåsor

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Tredaptive ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret (Utg. dat. respektive EXP). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är nikotinsyra och laropiprant. Varje tablett innehåller 1 000 mg nikotinsyra och 20 mg laropiprant.
- Övriga innehållsämnen är: hypromellos (E464), vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551), natriumstearyl fumarat, hydroxipropylcellulosa (E463), mikrokristallin cellulosa (E460), kroscarmellosnatrium, laktosmonohydrat och magnesiumstearat.

Detta läkemedel är en tablett med modifierad frisättning. Det betyder att en eller flera aktiva substanser långsamt frisätts över en tidsperiod.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Varje tablett med modifierad frisättning är kapselformad, vit till benvit tablett, märkt "552" på ena sidan.

Ogenomskinlig PVC/Aclar blister med genomtryckbar aluminiumförslutning i förpackningsstorlekar om 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletter med modifierad frisättning, multipelförpackning innehållande 196 (2 förpackningar med 98) tabletter med modifierad frisättning och 49 x 1 tabletter med modifierad frisättning i perforerad endosblister.

Aluminium/Aluminium blister med genomtryckbar förslutning i förpackningsstorlekar om 14, 28, 56, 168 tabletter med modifierad frisättning och 32 x 1 tabletter med modifierad frisättning i perforerad endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Portugal

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.