

1. IME ZDRAVILA

Tredaptive 1000 mg/20 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 1000 mg nikotinske kisline in 20 mg laropipranta.

Pomožna snov

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 bolnikih s kombinirano mešano dislipidemijo (za katero so značilni zvišani LDL holesterol in trigliceridi in nizek HDL holesterol), in pri 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 (1000 mg nikotinske kisline/20 mg laropipranta) enkrat na dan. Po štirih tednih je bolnike priporočljivo prevesti na vzdrževalni odmerek 2000 mg/40 mg v obliki dveh tablet s prirejenim sproščanjem (vsaka 1000 mg/20 mg) enkrat na dan. Dnevni odmerki, večji od 2000 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 1000 mg/20 mg 1 teden. Šele potem sme nadaljevati z vzdrževalnim odmerkom 2000 mg/40 mg.

Če bolnik preide na zdravilo Tredaptive s pripravka nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem, ki ga je jemal v odmerku 2000 mg ali več, lahko zdravilo Tredaptive začne jemati v odmerku 2000 mg/40 mg. Če pa je jemal manj kot 2000 mg nikotinske kisline s podaljšanim sproščanjem, mora zdravljenje z zdravilom Tredaptive začeti z odmerkom 1000 mg/20 mg in po 4 tednih preiti na vzdrževalni odmerek 2000 mg/40 mg. Pri bolnikih, ki preidejo na zdravilo Tredaptive z nikotinske kisline s takojšnjim sproščanjem, morate zdravljenje začeti z odmerkom 1000 mg/20 mg. Po štirih tednih ta odmerek povečajte na vzdrževalni odmerek 2000 mg/40 mg.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerjanja ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tredaptive pri pediatričnih bolnikih 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 za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.
- 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 odmere 1000 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 (≥ 1000 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 (2000 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 (2000 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. Izmed 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).

Laropiprant

Vplivi laropipranta na druga zdravila

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

Druga zdravila: Pri sočasni uporabi 40 mg laropipranta 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 laropiprant 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 laropiprant ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko naslednjih zdravil: simvastatina, varfarina, peroralnih kontraceptivov, roziglitazona in digoksina. Glede na te podatke ni pričakovati medsebojnega delovanja laropipranta s substrati izoencimov 3A4, 2C9 in 2C8 CYP ali humanega glikoproteina P (P-gp). V študijah *in vitro* laropiprant ni zaviral reakcij, ki potekajo s CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP2E1.

Klopidogrel: V klinični študiji laropiprant 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 laropiprant v kombinaciji s klopidogrelom tekom uporabe ni podaljšal časa krvavitve.

Acetilsalicilna kislina: V klinični študiji sočasna uporaba laropipranta in acetilsalicilne kisline ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano s kolagenom, ali na čas krvavitve v primerjavi z uporabo same acetilsalicilne kisline (glejte poglavje 5.1).

Acetilsalicilna kislina in klopidogrel: V klinični študiji pri bolnikih z dislipidemijo, ki so prejeli acetilsalicilno kislino (81 mg) in klopidogrel (75 mg), je laropiprant 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 laropiprant

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tredaptive

O kombinirani uporabi nikotinske kisline in laropipranta pri nosečnicah ni podatkov. Vpliv kombinacije na sposobnost razmnoževanja v študijah ni bil raziskan. Možno tveganje za ljudi ni znano. Zato zdravila Tredaptive ne smete uporabljati med nosečnostjo, 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

Pri doječih živalih študije z zdravilom Tredaptive niso bile izvedene. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja morate upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravila Tredaptive za žensko.

Nikotinska kislina

Nikotinska kislina se izloča v materino mleko pri človeku.

Laropiprant

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

Plodnost

Študije pri živalih glede prizadete plodnosti so pomanjkljive.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar pa je treba pri vožnji oz. upravljanju s stroji 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 2.500 bolnikov. Neželeni učinki so bili ponavadi blagi in prehodni.

Zardevanje

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 raziskovalci o zardevanju poročali kot o možno, verjetno ali zagotovo z zdravilom povezanem neželenem učinku 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. Prekinitev uporabe zaradi drugih specifičnih neželenih učinkov je bila med uporabniki zdravila Tredaptive redka (< 1 %).

Vsi neželeni učinki zdravil Tredaptive

Spodaj so naštetih klinični neželeni učinki, o katerih so poleg zardevanja raziskovalci poročali kot o možno, verjetno ali zagotovo povezanih z zdravilom Tredaptive pri ≥ 1 % bolnikov, zdravljenih samo z zdravilom Tredaptive (n = 945) ali hkrati s statinom (n = 1.601), ter klinično pomembni neželeni učinki (< 1 %) za obdobje do enega leta.

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 ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije (glejte spodaj)	občasni
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, parestezije	pogosti
Žilne bolezni	zardevanje	zelo pogosti
Bolezni prebavil	driska, dispepsija, navzea, bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	eritem, srbenje, izpuščaji, urtikarija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občutek vročine	pogosti

Laboratorijski izvidi	zvišanje ALT in/ali AST (zaporedno, $\geq 3 \times$ ZMN), glukoze na tešče, sečne kisline (glejte spodaj)	pogosti
	zvišanje CK ($\geq 10 \times$ ZMN), celotnega bilirubina, znižanje fosforja in števila trombocitov (glejte spodaj)	občasni

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, artralgijo, 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 vrnile na izhodiščne vrednosti.

Klinično pomembno zvišanje CK ($\geq 10 \times$ ZNM) 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 (2000 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).

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila in ostale izkušnje iz kliničnih preskušanj

Dodatni neželeni učinki, o katerih so z neznano pogostnostjo poročali v obdobju trženja zdravila Tredaptive ali drugih zdravil z nikotinsko kislino (z ali brez statina) ali v kliničnih preskušanjih z zdravilom Tredaptive (pri $< 1 \%$ bolnikov) ali z drugimi zdravili z nikotinsko kislinsko (z ali brez statina) vključujejo:

Infekcijske in parazitske bolezni: rinitis.

Bolezni imunskega sistema: anafilaktični šok, angioedem, preobčutljivost tipa I.

Presnovne in prehranske motnje: motena toleranca za glukozo, protin.

Psihiatrične motnje: anksioznost, nespečnost.

Bolezni živčevja: migrena, sinkopa.

Očesne bolezni: cistoiden edem makule, toksična ambliopija.

Srčne bolezni: atrijska fibrilacija in druge motnje srčnega ritma, palpitanje, tahikardija.

Žilne bolezni: hipotenzija, ortostatska hipotenzija.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: dispneja.

Bolezni prebavil: bolečine v trebuhu, edem v ustih, spahovanje, peptična razjeda.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: zlatenica.

Bolezni kože in podkožja: *acanthosis nigricans*, suha koža, hiperpigmentacija, makularni izpuščaji, znojenje (ponoči ali hladno znojenje), vezikularni ali vezikulobulozni izpuščaji.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: šibkost mišic, mialgija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija, mrzlica, edem obraza, generaliziran edem, bolečine, periferni edemi.

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: 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 petnajst-letnim 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 povzroča 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

laropiranta 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 (2000 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 1000 mg/20 mg skupaj s simvastatinom v primerjavi s simvastatinom samim oz. z zdravilom Tredaptive 1000 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 2000 mg/40 mg, uporabljen sočasno s simvastatinom, je v primerjavi s samim simvastatinom ali samim zdravilom Tredaptive 2000 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 2000 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.

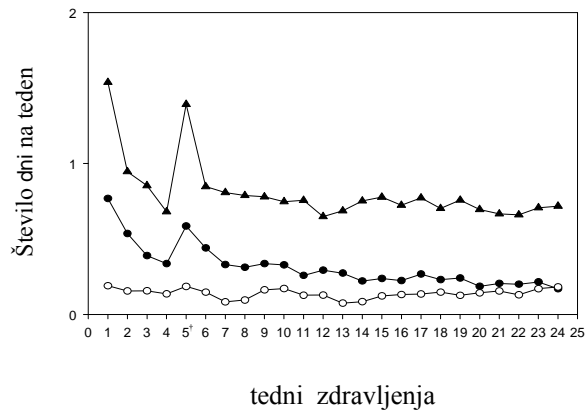
Zardevanje

V dveh velikih kliničnih preskušanjih, ki sta 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

bolnikov, 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).

Učinkovitosti laropipranta glede zardevanja po 24 tednih niso preučevali.

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



- Tredaptive (1000 mg/20 mg do 2000 mg/40 mg 5. teden)
- ▲ Nikotinska kislina (s podaljšanim sproščanjem, 1000 mg do 2000 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 izrazitejše zardevanje 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 2000 mg) ($p < 0,001$).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Tredaptive za vse skupine pediatrične populacije s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo in pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, mlajših od 7 let.

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 nikotinamidadeninukleotid (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 1000 mg do 2000 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 spojini. 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 (5 %). Oksidativno presnovo

laropipranta katalizira predvsem CYP3A4, acilglukuronidacijo pa več izooblik 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.

Jetрна 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 zdravilu, 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.

Pediatrični bolniki

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.

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 izpostavljenostih, bistveno večjih od največje izpostavljenosti pri človeku. To 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 2000 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 zdravilom 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 opažali 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 opažali 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 zdravilom povezano zmanjšanje povprečnega povečanja telesne mase samice matere in plodu, rahlo povečanje umrljivosti mladičev ter večjo incidenco nadštevilnih reber in nepopolnega zakostenevanja sternerbe pri plodu pri sistemski 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 zavoja 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 ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

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

3. julij 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. avgust 2011

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