

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tredaptive® 1 000 mg/20 mg tablety s řízeným uvolňováním.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 1 000 mg acidum nicotinicum a 20 mg laropirantum.

Pomocná látka

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 128,4 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně s vyraženým "552".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tredaptive je určen k léčbě dyslipidémie, zejména u pacientů s kombinovanou smíšenou dyslipidémií (vyznačující se zvýšenými hladinami LDL cholesterolu a triglyceridů a nízkými hladinami HDL cholesterolu) a u pacientů s primární hypercholesterolémií (heterozygotní familiární a nefamiliární).

Přípravek Tredaptive je nutno u pacientů používat v kombinaci s inhibitory reduktázy HMG-CoA (statiny), kdy monoterapie inhibitorem HMG-CoA reduktázy nemá odpovídající účinek snižující hladinu cholesterolu. Lze jej použít v monoterapii pouze u pacientů, pro které jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy nevhodné nebo kteří je nesnášejí. Během léčby přípravkem Tredaptive je nutno pokračovat v dietních opatřeních a nefarmakologických postupech (např. cvičení, snižování hmotnosti).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Zahajovací dávka je jedna (1 000 mg kyseliny nikotinové/20 mg laropirantu) tableta s řízeným uvolňováním denně. Doporučuje se, aby po čtyřech týdnech pacienti přešli na udržovací dávku 2 000 mg/40 mg užívanou jako dvě tablety s řízeným uvolňováním (jedna 1 000 mg/20 mg) jednou denně. Denní dávky vyšší než 2 000 mg/40 mg nebyly hodnoceny a tudíž se nedoporučují.

Pokud se přípravek Tredaptive vynechá po dobu méně než 7 po sobě jdoucích dnů, mohou pacienti pokračovat v léčbě takovou dávkou, jaká byla poslední užitá dávka. Pokud se přípravek Tredaptive vynechá po dobu 7 a více po sobě jdoucích dnů, musí být, dříve než se přistoupí k udržovací dávce 2 000 mg/40 mg, léčba obnovena dávkou 1 000 mg/20 mg po dobu 1 týdne.

Pacienti, kteří přecházejí z léčby kyselinou nikotinovou s prodlouženým uvolňováním o obsahu 2 000 mg nebo více, mohou léčbu přípravkem Tredaptive zahájit v dávce 2 000 mg/40 mg. Pacienti, kteří přecházejí z léčby přípravkem s prodlouženým uvolňováním kyseliny nikotinové o obsahu méně než 2 000 mg, mohou léčbu přípravkem Tredaptive zahájit zahajovací dávkou 1 000 mg/20 mg a po 4 týdnech přejít na udržovací dávku 2 000 mg/40 mg. Pacienti, kteří přecházejí z léčby přípravkem s okamžitým uvolňováním kyseliny nikotinové na léčbu přípravkem Tredaptive, musí léčbu zahájit dávkou 1 000 mg/20 mg a na udržovací dávku 2 000 mg/40 mg mohou přejít po 4 týdnech.

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky potřebná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tredaptive u dětských pacientů nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater nebo ledvin

Použití přípravku Tredaptive u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin nebylo studováno. Jako jiné léčivé přípravky s obsahem kyseliny nikotinové je přípravek Tredaptive kontraindikován u pacientů s významnou nebo neobjasněnou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce ledvin se musí používat opatrně, protože kyselina nikotinová a její metabolity jsou vylučovány především ledvinami (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Kombinovaná léčba

Kyselina acetylsalicylová neposkytuje žádné dodatečné snížení zrudnutí, které by přesahovalo snížení dosažené pomocí přípravku Tredaptive. Léčba kyselinou acetylsalicylovou ke zmírnění symptomů zrudnutí není tudíž nezbytná (viz bod 5.1).

Jelikož současné podávání sekvestrantů žlučových kyselin může snižovat biologickou dostupnost kyselých léčiv, jako je kyselina nikotinová, doporučuje se podávat přípravek Tredaptive více než 1 hodinu před nebo více než 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin (viz bod 4.5).

Způsob podání

Tablety je nutno užívat vcelku, spolu s jídlem, večer nebo před ulehnutím. Před polknutím se nesmí tableta dělit, rozlamovat, drtit ani žvýkat, aby nedošlo k narušení vlastností zajišťujících řízené uvolňování. V době užití přípravku je nutno se vyhybat pití alkoholu a horkých nápojů nebo požívání kořeněných jídel, čímž se sníží možnost vzniku návalů zrudnutí a pocitu horka (flushing).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.
- Významná nebo neobjasněná porucha funkce jater.
- Aktivní peptická vředová choroba.
- Arteriální krvácení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud se přípravek Tredaptive podává spolu se statiny, obraťte se prosím na příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Vliv na játra

Přechod z přípravků s kyselinou nikotinovou s okamžitým uvolňováním (krystalická forma) na přípravek Tredaptive nebyl studován. U pacientů, kteří přešli z kyseliny nikotinové s okamžitým uvolňováním na dlouhodobě působící kyselinu nikotinovou ve stejných dávkách, se však vyskytly případy závažné jaterní toxicity, včetně fulminantní nekrózy jater. Pacienti, kteří přecházejí z přípravků s kyselinou nikotinovou s okamžitým uvolňováním na přípravek Tredaptive musí proto léčbu zahajovat dávkou 1 000 mg/20 mg.

Přípravek Tredaptive je u pacientů, kteří požívají větší množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze chorobu jater, nutno používat opatrně.

Stejně jako jiné terapie snižující lipidy byly léčivé přípravky obsahující kyselinu nikotinovou spojeny s abnormálními testy jaterních funkcí (viz bod 4.8). Zvýšení transamináz byla po ukončení léčby reverzibilní.

Testy jaterních funkcí se doporučují před zahájením léčby, každých 6 až 12 týdnů během prvního roku a poté pravidelně (např. dvakrát ročně). Pacienty, u kterých se zvýšení hladin transamináz objeví, je nutno sledovat do vymizení abnormalit. Pokud zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) dosahující ≥ 3 násobku horní hranice normálu (ULN) přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení přípravku Tredaptive.

Vliv na kosterní svalstvo

S kombinovanou léčbou kyselinou nikotinovou v dávkách ovlivňujících lipidy ($\geq 1\ 000$ mg/den) a inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny) byly spojeny vzácné případy myopatie/rhabdomyolýzy (viz bod 4.8).

Lékaři zvažující kombinovanou léčbu statiny a přípravkem Tredaptive musí pečlivě zvážit potenciální přínosy a rizika, a musí pacienty bedlivě sledovat s ohledem na projevy a symptomy svalové bolesti, napětí nebo slabosti svalů, zejména během prvních měsíců léčby a při zvyšování dávky kteréhokoli z přípravků. V takové situaci je nutno pravidelně sledovat sérovou kreatinkinázu (CK), nicméně takovéto monitorování s jistotou nezabrání vzniku závažné myopatie.

U pacientů s faktory predisponujícími k rhabdomyolýze je nutno postupovat opatrně.

- věk > 70 let
- porucha funkce ledvin
- léčbou neupravená hypotyreóza
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze
- svalová toxicita statinů nebo fibrátů v anamnéze
- nadměrné užívání alkoholu.

Pokud se u pacienta léčeného přípravkem Tredaptive a statinem objeví bolesti svalů, svalová slabost nebo křeče, je nutno u něj změřit hladiny CK. Pokud se zjistí, že jsou bez vyčerpávající zátěže výrazně zvýšeny ($> 5 \times$ ULN), je nutno léčbu ukončit.

Rasa

V předběžné analýze probíhající studie klinických výsledků identifikovala nezávislá komise monitorující bezpečnost vyšší než očekávanou incidenci myopatie u pacientů čínského původu užívajících přípravků Tredaptive a simvastatin 40 mg. Proto je při léčení pacientů čínského původu přípravkem Tredaptive v kombinaci se simvastatinem nebo ezetimibem/simvastatinem (zejména při dávkách simvastatinu 40 mg nebo vyšších) třeba opatrnosti. Jelikož riziko myopatie je u statinů závislé na dávce, nedoporučuje se u pacientů čínského původu užívání přípravku Tredaptive se simvastatinem v dávce 80 mg nebo s ezetimibem/simvastatinem v dávkách 10/80 mg. Zda je riziko myopatie zvýšeno i u jiných pacientů asijského původu léčených přípravkem Tredaptive kombinaci se simvastatinem nebo ezetimibem/simvastatinem není známo.

Porucha funkce ledvin

Jelikož kyselina nikotinová a její metabolity jsou vylučovány ledvinami, přípravek Tredaptive je nutno u pacientů s poruchou funkce ledvin používat opatrně.

Vliv na glukózu

Léčivé přípravky obsahující kyselinu nikotinovou jsou spojovány se zvýšenými krevními hladinami glukózy na lačno (viz bod 4.8). Diabetické nebo potenciálně diabetické pacienty je nutno pečlivě sledovat. Může být nezbytné upravit dietu a/nebo hypoglykemickou léčbu.

Akutní koronární syndrom

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou je při používání přípravku Tredaptive potřeba postupovat opatrně u pacientů s nestabilní anginou nebo v akutní fázi infarktu myokardu, zejména pokud jsou takoví pacienti dále léčení vazoaktivními léčivy, jako jsou nitráty, blokátory kalciových kanálů, nebo adrenergními blokátory.

Hematologické účinky

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou byl přípravek Tredaptive (2 000 mg/40 mg) spojen s malými sníženími počtu krevních destiček (viz bod 4.8). Pacienty podstupující chirurgický zákrok je tudíž nutno pečlivě vyhodnocovat.

Vliv na kyselinu močovou

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou byl přípravek Tredaptive (2 000 mg/40 mg) spojen s malými zvýšeními hladin kyseliny močové (viz bod 4.8). Přípravek Tredaptive je tedy nutno u pacientů se dnou nebo s predispozicí k dně používat opatrně.

Hypofosfatémie

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou byl přípravek Tredaptive spojen s malým poklesem hladin fosforu. Pacienty s rizikem hypofosfatémie je tudíž nutno pečlivě sledovat.

Další informace

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou je nutno pacienty se žloutenkou, poruchami jater a žlučových cest nebo peptickým vředem v anamnéze pečlivě sledovat (viz body 4.2 a 4.3).

Pomocná látka

Přípravek Tredaptive obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, s vrozeným deficitem laktázy nebo s malabsorpcí glukózy-galaktózy nesmějí tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pití alkoholických nebo horkých nápojů či požívání kořeněných jídel může zesílit zrudnutí, proto je nutno se těmito nápoji v době kolem užití přípravku Tredaptive vyhnout.

Kyselina nikotinová

Vliv kyseliny nikotinové na jiné léčivé přípravky

Antihypertenzní léčba: Kyselina nikotinová může potencovat účinky gangliových blokátorů a vazodilatorů, jako jsou nitráty, blokátory kalciových kanálů nebo adrenergní blokátory, což může vést k posturální hypotenzi.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: Při kombinaci simvastatinu s kyselinou nikotinovou byl pozorován mírný vzestup AUC a C_{max} simvastatinové kyseliny (aktivní forma simvastatinu), což může být klinicky bezvýznamné. Farmakokinetické interakce přípravku Tredaptive se statiny byly studovány pouze se simvastatinem (viz bod 4.4).

Vliv jiných léčivých přípravků na kyselinu nikotinovou

Sekvestranty žlučových kyselin: Jelikož současné podávání sekvestrantů žlučových kyselin může snižovat biologickou dostupnost kyselých léčiv, jako je kyselina nikotinová, doporučuje se podávat přípravek Tredaptive více než 1 hodinu před nebo více než 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

Doplňky obsahující kyselinu nikotinovou: Vitaminové přípravky nebo jiné doplňky stravy obsahující kyselinu nikotinovou (nebo nikotinamid) (≥ 50 mg/den) nebyly s přípravkem Tredaptive studovány. Lékaři musí při předepisování přípravku Tredaptive zvážit příjem kyseliny nikotinové z vitamínových přípravků a doplňků stravy.

Interakce lék / výsledky laboratorních testů: V testech na obsah glukózy v moči může kyselina nikotinová rovněž dát falešně pozitivní reakce s roztokem síranu měďnatého (Benedictovo činidlo).

Laropiprant

Vliv laropiprantu na jiné léčivé přípravky

Midazolam: Opakované podávání laropiprantu v dávce 40 mg nemělo vliv na farmakokinetiku midazolamu, což je citlivý substrát CYP3A4. Laropiprant tudíž není ani induktorem, ani inhibítorem CYP3A4. Plazmatické koncentrace metabolitu midazolamu, 1'-hydroxymidazolamu, však byly opakovaným podáváním laropiprantu přibližně dvojnásobně zvýšeny. Jelikož 1'-hydroxymidazolam je účinným metabolitem, může být sedativní účinek midazolamu zesílen, a je tedy nutno při současném podávání laropiprantu s midazolamem postupovat opatrně.

Jiná léčiva: Současné podávání laropiprantu v dávce 40 mg s midazolamem zvyšuje $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} 1'-hydroxymidazolamu, což je aktivní metabolit midazolamu, o 98 %, respektive 59 %. 1'-Hydroxymidazolam je metabolizován převážně uridindifosfátglukuronosyltransferázami (UGT) 2B4 a 2B7. Klinické studie a studie *in vitro* podporují závěr, že laropiprant je mírným až středně silným inhibítorem UGT2B4/UGT2B7. Pouze o velmi malém počtu léčiv je známo, že jsou metabolizována převážně UGT2B4 nebo UGT2B7. Při současném podávání přípravku

Tredaptive s léčivými metabolizovanými převážně UGT2B4 nebo UGT2B7, např. zidovudinem, je třeba postupovat opatrně.

Ve studiích interakcí neměl laropiprant klinicky významné účinky na farmakokinetiku následujících léčivých přípravků: simvastatin, warfarin, perorální kontraceptiva, rosiglitazon a digoxin. Na základě těchto údajů se neočekává, že by laropiprant způsoboval interakce se substráty izoenzymů CYP 3A4, 2C9, 2C8 a lidského P-glykoproteinu (P-gp). V *in vitro* studiích laropiprant neinhiboval reakce zprostředkované CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP2E1.

Klopidogrel: V klinickém hodnocení nebyl pozorován žádný významný vliv laropiprantu na inhibiční účinek klopidogrelu na agregaci destiček indukovanou ADP, nicméně bylo pozorováno mírné zesílení inhibičního účinku klopidogrelu na agregaci destiček indukovanou kolagenem. Tento vliv není pravděpodobně klinicky významný, protože nedošlo ke zvýšení času krvácení, pokud byl laropiprant současně podáván s klopidogrelem po celou dobu užívání.

Kyselina acetylsalicylová: V klinickém hodnocení nemělo současné podávání laropiprantu s kyselinou acetylsalicylovou v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou samotnou žádný vliv na kolagenem indukovanou agregaci destiček ani na čas krvácení (viz bod 5.1).

Kyselina acetylsalicylová a klopidogrel: V klinickém studiu u dyslipidemických pacientů, kterým se podávala jak kyselina acetylsalicylová (81 mg), tak klopidogrel (75 mg), indukoval laropiprant přechodnou (4 hodiny po dávce) inhibiční funkci destiček *in vivo* (hodnoceno pomocí studií doby krvácivosti a agregace destiček), nicméně jeho účinek byl v rámci celého dávkovacího intervalu malý. Pacienti, kterým je současně podáván přípravek Tredaptive s kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelem, musí být pečlivě sledováni v souladu s doporučeními uvedenými v souhrnech údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky - a musí být poučeni, že zastavit krvácení může trvat déle, než je obvyklé a že musí každé neobvyklé krvácení (místo nebo trvání) hlásit svému lékaři.

Vliv jiných léčiv na laropiprant

Inhibitor CYP3A4: Klarithromycin (což je účinný inhibitor CYP3A4 a P-gp) neměl na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv. Laropiprant není substrátem lidského P-gp, takže ani u jiných inhibitorů CYP3A4 a/nebo P-gp se rovněž neočekává, že by měly na farmakokinetiku laropiprantu klinicky významný vliv.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Tredaptive

O kombinovaném použití kyseliny nikotinové a laropiprantu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Tato kombinace nebyla ve studiích reprodukční toxicity testována. Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek Tredaptive tudíž nemá být během těhotenství užíván, pokud to není zcela nezbytné.

Kyselina nikotinová

O použití vysokých dávek kyseliny nikotinové u těhotných žen nejsou k dispozici žádné odpovídající údaje. Studie na zvířatech prokázaly fetální vývojovou toxicitu kyseliny nikotinové ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Laropiprant

O použití laropiprantu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly fetální vývojovou toxicitu laropiprantu ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

Kojení

Tredaptive

S přípravkem Tredaptive nebyly provedeny žádné studie u kojících zvířat. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat v kojení nebo je přerušit či zda pokračovat nebo nepokračovat v léčbě musí být učiněno s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos přípravku Tredaptive pro ženu.

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová se vylučuje do lidského mléka.

Laropiprant

Není známo, zda se laropiprant vylučuje do lidského mléka. Studie na zvířatech vylučování laropiprantu do mateřského mléka prokázaly.

Fertilita

Studie na zvířatech zaměřené na poškození fertility jsou nedostačující (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů je nutno vzít v úvahu, že byla hlášena závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních dostávalo 2 500 pacientů přípravek Tredaptive samotný nebo v kombinaci s inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné povahy.

Zrudnutí

Zrudnutí je nejčastější nežádoucí reakcí na přípravek Tredaptive. Zrudnutí je nejvýraznější na hlavě, krku a horní části trupu. Ve čtyřech klinických hodnoceních kontrolovaných buď aktivním komparátorem nebo placebem (N = 4 747, n = 2 548 užívajících přípravek Tredaptive) bylo zkoušejícími zrudnutí hlášeno jako nežádoucí účinek možná, pravděpodobně nebo určitě související s léčbou u 12,3 % pacientů užívajících přípravek Tredaptive. V těchto studiích bylo procento pacientů užívajících přípravek Tredaptive, kyselinu nikotinovou (souhrnně pro formulace s prodlouženým uvolňováním) nebo souhrnně placebo/simvastatin, kteří ukončili léčbu v důsledku jakýchkoli symptomů souvisejících se zrudnutím (zčervenání, teplo, svědění a brnění) 7,2 %, 16,6 % a 0,4 %, v uvedeném pořadí. Ukončení léčby v důsledku jiných specifických nežádoucích účinků u pacientů užívajících přípravek Tredaptive byla zřídka (< 1 %).

Nežádoucí účinky přípravku Tredaptive celkově

Kromě zrudnutí jsou dále uvedeny klinické nežádoucí účinky hlášené po dobu až jednoho roku zkoušejícími jako možná, pravděpodobně nebo určitě související s přípravkem Tredaptive u ≥ 1 % pacientů léčených přípravkem Tredaptive samotným (n = 947) nebo v kombinaci se statinem (n = 1 601) a klinicky významné nežádoucí účinky (< 1 %).

Četnosti nežádoucích účinků jsou seříděny podle následujícího schématu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy imunitního systému	Reakce hypersenzitivity (viz dále)	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať, bolest hlavy, parestezie	Časté
Cévní poruchy	Zrudnutí	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém, pruritus, vyrážka, kopřivka	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit horka	Časté
Vyšetření	Zvýšení ALT a/nebo AST (několik po sobě jdoucích měření, $\geq 3 \times \text{ULN}$), glukózy na lačno, kyseliny močové (viz dále)	Časté
	Zvýšení CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), celkového bilirubinu, snížení fosforu a počtu krevních destiček (viz dále)	Méně časté

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny zjevné hypersenzitivní reakce ($< 1\%$). Ty se vyznačují mnohočetnými symptomy, které mohou zahrnovat: angioedém, pruritus, erytém, parestézii, ztrátu vědomí, zvracení, kopřivku, zrudnutí, dušnost, nauzeu, inkontinenci moči a stolice, studený pot, třesavku, zimnici, zvýšení krevního tlaku, otok rtů, pocit pálení, polékové kožní erupce, artralgie, otok nohou a tachykardii.

Vyšetření

Výrazná a přetrvávající zvýšení sérových transamináz byla hlášena zřídka (viz bod 4.4). V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, nepřetržitě) 1,0 % u pacientů léčených přípravkem Tredaptive v kombinaci se statinem nebo v monoterapii. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická a po vysazení léčby nebo při jejím pokračování došlo k návratu na výchozí hodnoty.

Klinicky významná zvýšení kreatinkinázy (≥ 10 násobek horní hranice normálu) byla pozorována u 0,3 % pacientů léčených přípravkem Tredaptive v kombinaci se statinem nebo v monoterapii (viz bod 4.4).

Dalšími hlášenými abnormálními laboratorními hodnotami byly zvýšení LDH, glukózy na lačno, kyseliny močové, celkového bilirubinu a amylázy a snížení hladin fosforu a počtu krevních destiček (viz bod 4.4).

Jako u jiných léčivých přípravků obsahujících kyselinu nikotinovou, byla v kontrolovaných klinických studiích provedených s přípravkem Tredaptive (2 000 mg/40 mg) hlášena zvýšení glukózy na lačno (medián zvýšení přibližně 4 mg/dl) a kyseliny močové (průměrná hodnota změny výchozích hodnot +14,7 %) a snížení počtu krevních destiček (průměrná hodnota změny výchozích hodnot -14,0 %) (viz bod 4.4). U diabetických pacientů byl zjištěn medián zvýšení HbA1c 0,2 % (tam, kde byla umožněna změna hypoglykemické léčby).

Zkušenosti po uvedení na trh a další zkušenosti z klinických hodnocení

Další nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku Tredaptive nebo jiných přípravků s kyselinou nikotinovou (se statinem nebo bez něj) na trh s neznámou četností nebo v klinických hodnoceních přípravku Tredaptive (< 1 % pacientů) nebo jiných léčivých přípravků s kyselinou nikotinovou (se statinem nebo bez něj) zahrnují následující:

Infekce a infestace: rhinitida.

Poruchy imunitního systému: anafylaktický šok, angioedém, hypersenzitivita typu I.

Poruchy metabolismu a výživy: zhoršená glukózová tolerance, dna.

Psychiatrické poruchy: úzkost, insomnie.

Poruchy nervového systému: migréna, synkopa.

Poruchy oka: cystoidní makulární edém, toxická amblyopie.

Srdeční poruchy: fibrilace síní a další srdeční arytmie, palpitace, tachykardie.

Cévní poruchy: hypotenze, ortostatická hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dušnost.

Gastrointestinální poruchy: bolesti břicha, otok úst, říhání, peptický vřed.

Poruchy jater a žlučových cest: žloutenka.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: acanthosis nigricans, suchá kůže, hyperpigmentace, makulární exantém, pocení (noční pocení nebo studený pot), vezikulární nebo vazikulobulózní vyrážka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: svalová slabost, myalgie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: astenie, zimnice, otok obličeje, generalizovaný edém, bolest, periferní edém.

4.9 Předávkování

Tredaptive

V případě předávkování je rozumné použít obvyklá symptomatická a podpůrná opatření. Případy předávkování byly hlášeny; maximální užitá dávka přípravku Tredaptive byla 5 000 mg/100 mg. Všichni pacienti se uzdravili bez následků. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů, kteří tuto vyšší dávku dostali, souvisely s vysokou dávkou kyseliny nikotinové a zahrnovaly: zrudnutí, bolest hlavy, pruritus, nauzeu, závrať, zvracení, průjem, bolest/dyskomfort v podbříšku a v břiše a bolest v zádech. Laboratorní abnormality zahrnovaly zvýšení amylázy a lipázy, snížení hematokritu a okultní krvácení do stolice.

Kyselina nikotinová

Při předávkování kyselinou nikotinovou je nutno zavést podpůrná opatření.

Laropiprant

Při kontrolovaných klinických hodnoceních provedených na zdravých dobrovolnících byly jednotlivé dávky až 900 mg laropiprantu a opakované dávky až 450 mg jednou denně po dobu 10 dní obecně dobře snášeny. S dávkami laropiprantu nad 900 mg nejsou u lidí žádné zkušenosti. U jedinců užívajících opakované dávky 300 mg nebo vyšší bylo pozorováno prodloužení kolagenem indukované agrepace destiček (viz bod 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kyselina nikotinová a deriváty, ATC kód: C10AD52.

Přípravek Tredaptive obsahuje kyselinu nikotinovou, která je v terapeutických dávkách látkou modifikující lipidy, a laropiprant, což je účinný, selektivní antagonist receptoru prostaglandinu D₂ (PGD₂), podtyp receptoru 1 (DP₁). Kyselina nikotinová snižuje hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C), celkového cholesterolu (TC), VLDL-cholesterolu (VLDL-C), apolipoproteinu B (apo B, hlavní protein LDL), triglyceridů (TG) a lipoproteinu (a) (Lp(a), modifikovaná částice LDL) a zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu (HDL-C) a apolipoproteinu A-I (apo A-I, hlavní proteinová složka HDL). Laropiprant potlačuje zrudnutí zprostředkované PGD₂, které je spojeno s podáváním kyseliny nikotinové. Laropiprant nemá na hladiny lipidů žádný vliv, ani neinterferuje s účinky kyseliny nikotinové na lipidy.

Kyselina nikotinová

Mechanismus účinku

Mechanismy, kterými kyselina nikotinová modifikuje profil plazmatických lipidů, nejsou zcela objasněny. Kyselina nikotinová inhibuje uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně, což může přispívat ke snížení plazmatických LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG a Lp(a), stejně jako ke zvýšení HDL-C a apo A-I, což všechno je spojeno s nižším kardiovaskulárním rizikem. Další vysvětlení, která se neodvolávají na snížení hladin volných mastných kyselin v plazmě jako hlavní mechanismus změny profilu lipidů, zahrnují inhibici *de novo* lipogeneze zprostředkovanou kyselinou nikotinovou nebo esterifikaci mastných kyselin na triglyceridy v játrech.

Farmakodynamické účinky

Kyselina nikotinová způsobuje relativní posun v distribuci podtříd LDL od malých, denzních (nejvíce aterogenních) LDL částic k větším LDL částicím. Kyselina nikotinová rovněž zvyšuje subfrakci HDL₂ větší měrou než subfrakci HDL₃, čímž zvyšuje poměr HDL₂:HDL₃, což je spojeno se snížením rizika kardiovaskulární choroby. Existují hypotézy, že HDL se účastní transportu cholesterolu z tkání zpět do jater, že potlačuje zánět cév spojený s aterosklerózou a že má antioxidační a antitrombotické účinky.

Podobně jako LDL mohou cholesterolem obohacené na triglyceridy bohaté lipoproteiny, včetně VLDL, lipoproteinů se střední hustotou (IDL) a jejich zbytků, aterosklerózu rovněž usnadňovat. Zvýšené plazmatické hladiny triglyceridů jsou často nalézány v triádě s nízkými hladinami HDL-C a malých částic LDL, stejně jako ve spojení s nelipidovými metabolickými rizikovými faktory koronární srdeční choroby.

Léčba kyselinou nikotinovou snižuje riziko smrti a kardiovaskulárních příhod a zpomaluje progresi nebo usnadňuje regresi aterosklerotických lézí. Studie Coronary Drug Project, trvající 5 let a dokončená v roce 1975, ukázala, že kyselina nikotinová má u mužů ve věku od 30 do 64 let s infarktem myokardu v anamnéze statisticky významný přínos při snižování nefatálních, recidivujících infarktů myokardu. Ačkoliv celková mortalita byla po pěti letech v obou skupinách podobná, při patnáctiletém následném sledování bylo v porovnání s kohortou léčenou placebem o 11 % méně úmrtí ve skupině léčené kyselinou nikotinovou.

Laropiprant

Mechanismus účinku

Kyselinou nikotinovou indukované zrudnutí je zprostředkováno především uvolňováním prostaglandinu D₂ (PGD₂) do kůže. Genetické a farmakologické studie na zvířecích modelech poskytly důkazy, že PGD₂, působící prostřednictvím DP₁, což je jeden ze dvou receptorů pro PGD₂, hraje při zrudnutí indukovaném kyselinou nikotinovou klíčovou roli. Laropiprant je účinným a selektivním antagonistou DP₁. Nepředpokládá se, že by laropiprant inhiboval tvorbu prostaglandinů.

Farmakodynamické účinky

Ukázalo se, že laropiprant je účinný při omezování symptomů zrudnutí indukovaných kyselinou nikotinovou. Potlačení symptomů zrudnutí (hodnoceno pomocí patientských dotazníků) bylo korelováno s potlačením vazodilatace indukované kyselinou nikotinovou (hodnoceno měřením průtoku krve kůží). U zdravých subjektů léčených přípravkem Tredaptive neměla předchozí léčba kyselinou acetylsalicylovou v dávce 325 mg v porovnání s přípravkem Tredaptive samotným na omezování symptomů zrudnutí indukovaných kyselinou nikotinovou žádný další přínosný vliv (viz bod 4.8).

Laropiprant má rovněž afinitu k tromboxanovému receptoru A₂ (TP) (i když je v porovnání s DP₁ na TP podstatně méně účinný). TP hraje roli při funkci destiček; terapeutické dávky laropiprantu však neměly klinicky relevantní účinky na čas krvácení a kolagenem indukovanou agregaci destiček (viz bod 4.5).

Klinické studie

Vliv na lipidy

Přípravek Tredaptive byl rovnoměrně účinný napříč všemi předem specifikovanými subpopulacemi pacientů definovanými podle rasy, pohlaví, výchozí hodnoty LDL-C, HDL-C a triglyceridů, věku a stupně diabetu.

V multicentrické, dvojitě zaslepené, 24 týdnů trvající placebem kontrolované studii byly u pacientů užívajících přípravky Tredaptive (2 000 mg/40 mg) v kombinaci se statiny nebo v monoterapii, v porovnání s placebem, významně sníženy hladiny LDL-C (-18,9 % vs. -0,5 %), triglyceridů (-21,7 % vs. 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % vs. 2,3 %), non-HDL-C (-19,0 % vs. 0,8 %), apo B (-16,4 % vs. 2,5 %), TC (-9,2 % vs. -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % vs. 1,1 %) a TC:HDL-C (-21,2 % vs. 1,9 %) a rovněž významně zvýšeny hladiny HDL-C (18,8 % vs. -1,2 %) a apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %), měřeno procentem změny výchozích hodnot. Obecně platí, že vliv léčby mezi skupinami na všechny lipidové parametry byl ve všech hodnocených podskupinách pacientů konzistentní. Pacienti léčení přípravkem Tredaptive, kyselinou nikotinovou (formulace s prodlouženým uvolňováním) nebo placebem rovněž užívali statiny (29 % atorvastatin [5 až 80 mg], 54 % simvastatin [10 až 80 mg], 17 % jiné statiny [2,5 až 180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), z nichž 9 % rovněž užívalo ezetimib [10 mg]. Účinek na lipidy byl podobný, ať již byl přípravek Tredaptive podáván v monoterapii nebo přidán ke stávající léčbě statiny s ezetimibem nebo bez něj.

Odpovědi LDL-C, HDL-C a triglyceridů upravené podle placeba se u žen zdály v porovnání s muži větší a u starších pacientů (≥ 65 let věku) výraznější než u mladších (< 65 let věku).

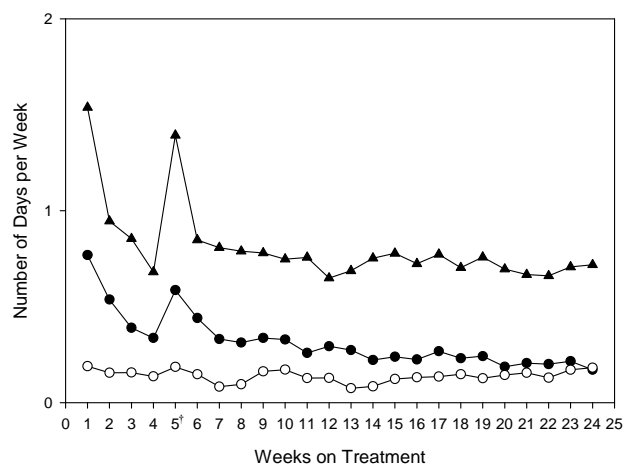
V multicentrické, dvojitě zaslepené, 12týdenní faktoriální studii přípravek Tredaptive 1 000 mg/20 mg v kombinaci se simvastatinem, v porovnání se simvastatinem samotným nebo přípravkem Tredaptive 1 000 mg/20 mg samotným, po dobu 4 týdnů, významně snižoval LDL-C (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 %, v uvedeném pořadí), triglyceridy (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 %, v uvedeném pořadí), TC (-27,9 %, -25,8 %, -4,9 %, v uvedeném pořadí) a významně zvyšoval HDL-C (19,2 %, 4,2 %, 12,5 %, v uvedeném pořadí). Přípravek Tredaptive 2 000 mg/40 mg v kombinaci se simvastatinem v porovnání se simvastatinem samotným nebo s přípravkem Tredaptive 2 000 mg/40 mg samotným podávanými po dobu 12 týdnů významně snižoval LDL-C (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 %, v uvedeném pořadí), TG, (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 %, v uvedeném pořadí), apo B (-41,0 %, -28,8 %, 17,1 %, v uvedeném pořadí), a TC (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 %, v uvedeném pořadí), stejně jako LDL-C:HDL-C (-57,1 %, -39,8 %, -31,2 %, v uvedeném pořadí), non-HDL-C, apo B, TC (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 %, v uvedeném pořadí) a TC:HDL-C (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 %, v uvedeném pořadí) a významně zvyšoval HDL-C (27,5 %, 6,0 %, 23,4 %, v uvedeném pořadí). Další analýzy ukázaly, že přípravek Tredaptive 2 000 mg/40 mg v kombinaci se simvastatinem při srovnání se simvastatinem samotným významně zvyšoval apo A-I (8,6 %, respektive 2,3 %) a významně snižoval Lp(a) (-19,8 %, respektive 0,0 %). Účinnost a bezpečnost přípravku Tredaptive v kombinaci se simvastatinem v dávce vyšší než 40 mg nebyla v této studii sledována.

Návaly zrudnutí a pocitu horka

Ve dvou velkých klinických hodnoceních měřících pacienty hlášené symptomy zrudnutí, se u pacientů užívajících přípravek Tredaptive, vyskytlo méně zrudnutí než u pacientů užívajících kyselinu nikotinovou (léková forma s prodlouženým uvolňováním). U pacientů setrvávajících v první studii (24 týdnů) se četnost středně závažného nebo silnějšího zrudnutí u pacientů léčených přípravkem Tredaptive snižovala a dosáhla četnosti u pacientů léčených placebem (viz Obr. 1), kdežto u pacientů léčených kyselinou nikotinovou (léková forma s prodlouženým uvolňováním) zůstala četnost zrudnutí konstantní (po 6. týdnu).

Účinnost laropirantu proti zrudnutí nebyla po 24 týdnech studována.

Obr. 1. Průměrný počet dnů v týdnu se středně závažnými nebo výraznějšími* symptomy zrudnutí v 1. až 24. týdnu



- Přípravek Tredaptive (1 000 mg/20 mg až 2 000 mg/40 mg v 5. týdnu)
- ▲ Kyselina nikotinová (prodloužené uvolňování 1 000 mg až 2 000 mg v 5. týdnu)
- Placebo
- * zahrnuje pacienty se středně silnými, závažnými nebo extrémními symptomy zrudnutí
- † Zvýšení dávky v 5. týdnu

Ve druhé studii (16 týdnů), kde bylo připuštěno podávání kyseliny acetylsalicylové, se u pacientů užívajících přípravek Tredaptive vyskytlo zrudnutí v porovnání s kyselinou nikotinovou (léková forma s prodlouženým uvolňováním užívaná jako 12týdenní víceokrová titrace od 500 mg do 2 000 mg) významně méně dnů v týdnu se středně závažným nebo silnějším zrudnutím ($p < 0,001$).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií přípravku Tredaptive u všech podsouborů pediatrické populace u homozygotní familiární hypercholesterolemie a u pediatrických pacientů mladších 7 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií přípravku Tredaptive u pediatrických pacientů ve věku 7 až 18 let s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kyselina nikotinová

Po 2 000mg dávce kyseliny nikotinové podané perorálně s jídlem jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropirantu s jídlem, byla kyselina nikotinová absorbována s mediánem času 4 hodiny do dosažení maximální plazmatické koncentrace (T_{max}), s průměrnou hodnotou plochy pod křivkou průběhu plazmatické koncentrace v čase (AUC_{0-last}) přibližně $58,0 \mu M \cdot hod$ a průměrnou hodnotou maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně $20,2 \mu M$. Biologická dostupnost s jídlem nebo bez jídla je alespoň 72 %, zjištěno na základě stanovení množství kyseliny nikotinové z podané dávky v moči. Perorální biologická dostupnost kyseliny nikotinové není současným příjmem vysoce tučného jídla ovlivněna.

Laropiprant

Po 40mg dávce laropiprantu podané perorálně s jídlem jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu, se laropiprant rychle absorbuje s mediánem T_{max} 1 hodina, průměrnou hodnotou $AUC_{0-\infty}$ přibližně 13 $\mu\text{M}\cdot\text{hod}$ a průměrnou hodnotou C_{max} přibližně 1,6 μM . Rychlost a rozsah absorpce nejsou jídlem s vysokým obsahem tuku ovlivněny. Farmakokinetika laropiprantu je lineární, přičemž vykazuje přibližně na dávce závislá zvýšení AUC a C_{max} a není zde žádný důkaz clearance závislé na čase.

Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti laropiprantu je přibližně 71 % po 40mg dávce podané jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu po celonočním hladovění.

Distribuce

Kyselina nikotinová

Na sérové proteiny se váže méně než 20 % kyseliny nikotinové.

Laropiprant

Průměrná hodnota distribučního objemu v rovnovážném stavu po jediné 40mg intravenózní dávce laropiprantu podané zdravým dobrovolníkům je přibližně 70 litrů. Laropiprant se silně váže na plazmatické proteiny (> 99 %), přičemž jeho vazba je na koncentraci nezávislá. Laropiprant prostupuje placentou potkanů a králíků.

Biotransformace

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová prochází rozsáhlým metabolismem prvního průchodu játry, a to dvěma cestami, které jsou závislé na dávce. První cesta vede ke vzniku nikotinamídenindinukleotidu (NAD) a nikotinamidu. U lidí je nikotinamid dále převážně metabolizován na N-methylnikotinamid (MNA) a na N-methyl-2-pyridon-5-karboxamid (2PY). Druhou cestou je s kyselinou nikotinovou konjugován glycin za vzniku nikotinmočové kyseliny (NUA). Při nízkých dávkách kyseliny nikotinové nebo nižších rychlostech vstřebávání převažuje první metabolická cesta. Při vyšších dávkách nebo vyšších rychlostech vstřebávání se cesta NAD nasycuje a zvyšující se podíl perorální dávky dosahuje krevního oběhu nezměněn jako kyselina nikotinová. Cesta konjugace s glycinem není v klinicky relevantním dávkovém rozmezí nasycena, jak bylo zjištěno na základě na dávce závislého nárůstu plazmatických koncentrací NUA v rozmezí od 1 000 do 2 000 mg.

V *in vitro* studiích kyselina nikotinová a její metabolity neinhibovala reakce zprostředkované CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4, ani 3-glukuronidaci estradiolu zprostředkovanou UGT1A1.

Laropiprant

Laropiprant je metabolizován převážně acylglukuronidací, přičemž menší část metabolizace představuje oxidace, načež následuje vyloučení glukuronidu do stolice (žlučí) a moči. Laropiprant a jeho acylglukuronidový konjugát jsou hlavními složkami obíhajícími v lidské plazmě. *In vitro* studie ukázaly, že acylglukuronidový konjugát laropiprantu měl alespoň 65krát sníženou afinitu k DP₁ v porovnání s laropiprantem; neočekává se tedy, že by k celkové aktivitě laropiprantu na DP₁ nějak přispíval. Hlavní složku (73 % radioaktivity) ve stolici představuje laropiprant (zahrnuje nevstřebanou léčivou látku a/nebo hydrolyzovaný konjugát s kyselinou glukuronovou). V moči je primární složkou acylglukuronidový konjugát (64 % radioaktivity) s malou částí mateřské sloučeniny (5 %). Oxidační metabolismus laropiprantu je katalyzován převážně CYP3A4, zatímco acylglukuronidaci katalyzuje několik isoforem UGT (1A1, 1A3, 1A9 a 2B7).

Eliminace

Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová se vylučuje převážně močí ve formě metabolitů.

Laropiprant

Laropiprant se eliminuje převážně acylglukuronidací, po níž následuje vyloučení glukuronidu do stolice (žlučí) a do moči. Po perorálním podání laropiprantu značeného ¹⁴C lidem bylo přibližně 68 % podané dávky zjištěno ve stolici (převážně jako mateřská sloučenina, která zahrnuje nevstřebanou léčivou látku a/nebo hydrolyzovaný konjugát s kyselinou glukuronovou) a 22 % bylo zjištěno v moči (převážně ve formě metabolitů). Většina dávky byla vyloučena do 96 hodin. Zjevný terminální poločas (t_{1/2}) po 40mg dávce laropiprantu podané jako dvě tablety s řízeným uvolňováním kyseliny nikotinové/laropiprantu s jídlem byl přibližně 17 hodin. Farmakokineticky rovnovážný stav se dosáhne za 2 dny podávání laropiprantu jednou denně, s minimální kumulací v AUC (přibližně 1,3násobek) a C_{max} (přibližně 1,1násobek).

Zvláštní skupiny pacientů

Ledvinová nedostatečnost

Přípravek Tredaptive: Použití u pacientů s nedostatečností ledvin nebylo studováno.

Kyselina nikotinová: Viz bod 4.4.

Laropiprant: Podávání 40 mg laropiprantu nedialyzovaným pacientům se závažnou ledvinovou nedostatečností nevedlo v porovnání se zdravými kontrolními dobrovolníky k žádným klinicky významným změnám AUC a C_{max} laropiprantu. Jelikož při závažné nedostatečnosti ledvin nebyl pozorován žádný vliv, neočekává se ani u pacientů s mírnou až středně závažnou nedostatečností ledvin; vliv selhání ledvin v terminálním stádiu a vliv dialýzy na farmakokinetiku laropiprantu však z této studie nelze odvodit.

Jaterní nedostatečnost

Přípravek Tredaptive: Použití u pacientů s jaterní nedostatečností nebylo studováno.

Kyselina nikotinová: Viz body 4.3 a 4.4.

Laropiprant: V souladu s charakteristikami léčiv primárně odstraňovaných metabolizací má středně závažná porucha jater na farmakokinetiku laropiprantu významný vliv, s nárůstem AUC a C_{max} přibližně 2,8násobným, respektive 2,2násobným.

Pohlaví

Kyselina nikotinová: S ohledem na pohlaví není žádná úprava dávky potřebná. Pohlaví nemá na farmakokinetiku kyseliny nikotinové (léková forma s prodlouženým uvolňováním) žádný klinicky významný vliv. Neexistuje žádný rozdíl mezi perorální biologickou dostupností kyseliny nikotinové u mužů a žen léčených přípravkem Tredaptive. U žen dochází v porovnání s muži k mírnému nárůstu plazmatických koncentrací kyseliny nikotinmočové a kyseliny nikotinové.

Laropiprant: S ohledem na pohlaví není žádná úprava dávky potřebná. Pohlaví nemá na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv.

Starší pacienti

Kyselina nikotinová: Pro starší pacienty (≥ 65 let věku) nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje. Věk nemá na farmakokinetiku kyseliny nikotinové (formulace s prodlouženým uvolňováním) žádný klinicky významný vliv, jak bylo zjištěno na základě složené analýzy subjektů ve věku 18 až 65 let. S věkem se perorální biologická dostupnost kyseliny nikotinové nemění.

Laropiprant: U starších pacientů není žádná úprava dávky potřebná. Věk nemá na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv.

Dětsí pacienti

Přípravek Tredaptive: U pediatrických pacientů nebyly provedeny žádné studie.

Rasa

Kyselina nikotinová: S ohledem na rasu není žádná úprava dávky potřebná. Rasa nemá na farmakokinetiku kyseliny nikotinové (formulace s prodlouženým uvolňováním) žádný klinicky významný vliv, jak bylo zjištěno na základě dat zahrnujících osoby hispánského, bělošského, černošského a indiánského původu.

Laropiprant: S ohledem na rasu není žádná úprava dávky potřebná. Rasa nemá na farmakokinetiku laropiprantu žádný klinicky významný vliv, jak bylo zjištěno na základě dat zahrnujících subjekty bělošského, hispánského, černošského, asijského a indiánského původu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Tredaptive

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích považovaných za dostatečně přesahující maximální lidskou expozici, což ukazuje na jejich malou relevanci pro použití u lidí.

Bezpečnost současného podávání kyseliny nikotinové a laropiprantu byla hodnocena na psech a potkanech. Toxikologická zjištění těchto studií kombinovaného podání byla v souladu se zjištěními pozorovanými u kyseliny nikotinové a laropiprantu podávanými jednotlivě.

Kyselina nikotinová

U potkanů byla po 6 měsících podávání při systémové expozici alespoň 179krát přesahující expozici u lidí, vztaheno k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorována degenerace žaludku a vakuolizace hepatocytů. U psů byla po 6 měsících podávání při systémové expozici nejméně 240krát přesahující expozici u lidí, vztaheno k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorována retinopatie a/nebo léze rohovky.

Kyselina nikotinová nebyla u myší při celoživotním podávání kancerogenní. Myším byl v této studii podáván 9- až 13násobek lidské dávky kyseliny nikotinové 2 000 mg/den, stanoveno na základě mg/m². Kyselina nikotinová nevykázala v *in vitro* testech žádné mutagenní účinky.

U samců a samic potkanů s hladinami expozice dosahujícími až přibližně 391násobku lidské AUC kyseliny nikotinové, vztaženo k AUC doporučené denní dávky pro člověka nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s kyselinou nikotinovou na fertilitu.

Kyselina nikotinová nebyla teratogenní u potkanů a králíků až do hladin expozice dosahujících přibližně 253-, respektive a 104násobku AUC kyseliny nikotinové při doporučené denní dávce pro lidi. U potkanů byly zaznamenány fetotoxické účinky (významně snížené hmotnosti těl plodů spojené s poklesem počtu osifikovaných sakrokaudálních obratlů a zvýšenou incidencí plodů s místy nekompletní osifikace) za nepřítomnosti jakýchkoli známek toxicity pro matku při hladinách expozice dosahujících přibližně 959násobku AUC kyseliny nikotinové při doporučené denní dávce pro lidi. Podobné změny související s léčbou byly pozorovány u plodů králíků, ale za přítomnosti toxicity pro matku při hladinách expozice dosahujících přibližně 629násobku AUC kyseliny nikotinové při doporučené denní dávce pro lidi.

Laropiprant

U potkanů byla ve studii toxicity při opakovaném podání po dobu až 6 měsíců pozorována ketonurie a hepatocelulární centrilobulární hypertrofie. Hepatocelulární centrilobulární hypertrofie byla v souladu s indukcí enzymů specifickou pro hlodavce. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (no-observed-adverse-effect level – NOAEL) byla nejméně 118násobkem expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí.

Zvýšení sérových hladin alaninaminotransferázy (ALT) bylo pozorováno ve všech studiích na psech, při systémové expozici alespoň 14krát přesahující expozici u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí. Ve studiích na psech s expozicí dosahující nejméně 100násobku expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, nebyly žádné jiné účinky pozorovány.

Laropiprant nebyl ve studiích na myších a potkanech trvajících 2 roky v nejvyšší testované dávce, která představuje alespoň 218- až 289násobek expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, kancerogenní.

Laropiprant nebyl v řadě genetických toxikologických studií ani mutagenní, ani klastogenní.

Ani u samců, ani u samic potkanů, kterým byl laropiprant podáván před pářením a v době páření, nebyly při systémové expozici, která byla nejméně 289násobkem expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorovány žádné účinky na plodnost.

Laropiprant nebyl ani u potkanů, ani u králíků při hladinách systémové expozice dosahujících nejméně 153-, respektive 438násobku expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, teratogenní. Studie reprodukční toxicity prokázaly mírný s léčbou související pokles průměrné hodnoty příbytku na váze matky a tělesné hmotnosti plodu, mírný nárůst mortality mláďat, přičemž u potkanů byla při systémové expozici dosahující nejméně 513násobku expozice u lidí, vztaženo k AUC při doporučené denní dávce u lidí, pozorována zvýšená incidence nadpočetných žeber a neúplné osifikace sternebra plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelosa (E464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Sodná sůl stearyl-fumarátu
Hydroxypropylcelulosa (E463)
Mikrokrytalická celulosa (E460)
Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/Aclar blistry: 2 roky.
Hliníkové/hliníkové blistry: 18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro používání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Neprůhledný blistr z PVC/Aclaru s protlačovací hliníkovou uzavírací fólií obsahující 14 tablet s řízeným uvolňováním. Velikosti balení po 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletách s řízeným uvolňováním, vícenásobná balení (multi-pack) obsahující 196 tablet s řízeným uvolňováním (2 balení po 98 tabletách) a 49 × 1 tableta s řízeným uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Hliníkový/hliníkový blistr s protlačovací fólií obsahující 7 tablet s řízeným uvolňováním. Velikosti balení po 14, 28, 56 nebo 168 tabletách s řízeným uvolňováním a 32 x 1 tableta s řízeným uvolňováním v perforovaném jednodávkovém blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

03/07/2008

10. DATUM REVIZE TEXTU: 25/08/2011

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.