Тредаптив



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки с модифицированным высвобождением от белого до почти белого цвета, продолговатые двояковыпуклые двухслойные, с тиснением "552" на одной стороне; на изломе от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
ларопипрант	20 мг
никотиновая кислота	1000 мг

Вспомогательные вещества: Слой никотиновой кислоты: гипромеллоза 2208 75 мг, кремния диоксид коллоидный 6.25 мг, натрия стеарилфумарат 18.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая 150 мг
Слой ларопипранта: гипролоза 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая 128.4 мг, натрия кроскармеллоза 12 мг, лактозы моногидрат 128.4 мг, магния стеарат 0.75 мг, натрия стеарилфумарат 1.5 мг

14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (6) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (7) - пачки картонные.

Таблетки с модифицированным высвобождением от белого до почти белого цвета, продолговатые двояковыпуклые двухслойные, с тиснением "552" на одной стороне; на изломе от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
ларопипрант	20 мг
никотиновая кислота	1000 мг

Вспомогательные вещества: Слой никотиновой кислоты: гипромеллоза 2208 75 мг, кремния диоксид коллоидный 6.25 мг, натрия стеарилфумарат 18.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая 150 мг
Слой ларопипранта: гипролоза 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая 128.4 мг, натрия кроскармеллоза 12 мг, лактозы моногидрат 128.4 мг, магния стеарат 0.75 мг, натрия стеарилфумарат 1.5 мг

14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (2) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (4) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (6) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры из ПВХ/Aclar-Алюминия (7) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат Тредаптив представляет собой комбинированный препарат, содержащий действующие вещества: никотиновую кислоту, которая в дозах > 1000 мг/сутки является гиполипидемическим средством, и ларопипрант, мощный селективный антагонист рецептора подтип 1 (DP

1) простагландина D2 (PGD_2). Никотиновая кислота в липиднижающих дозах снижает концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов очень низкий плотности (ХС-ЛПОНП), аполипопротеина В (апо В, основной белок ЛПНП), триглицеридов (ТГ), и липопротеина (а) (Lp(a), модифицированная ЛПНП частица), а также повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-I (апо А-I, основной компонент белка ЛПВП).

Ларопипрант подавляет, вызываемые PGD2 "приливы" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, которые сопровождают прием никотиновой кислоты в липиднижающих дозах. Ларопипрант не влияет на концентрацию липидов и не
оказывает влияние на фармакодинамику никотиновой кислоты.

Механизм действия

Никотиновая кислота: механизмы, посредством которых никотиновая кислота модифицирует профиль плазменных липидов, до конца неясны. Никотиновая кислота в липиднижающих дозах подавляет выход свободных жирных кислот из адипоцитов жировой ткани и транзиторно понижает их плазменную концентрацию. Свободные жирные кислоты (ЖК) далее захватываются гепатоцитами для дальнейшего синтеза триглицеридов в составе ХС-ЛПОНП, что в условиях сниженного количества свободных ЖК сопровождается снижением итогового количества синтезированных ХС-ЛПОНП и-апо В. Поскольку ХС-ЛПНП формируются в результате катаболизма ЛПОНП, то снижение количества продуцируемого печенью ХС-ЛПОНП может сопровождаться снижением плазменных концентраций ХС-ЛПНП и общего холестерина. Помимо указанного механизма, основными путями снижения концентрации ТГ может быть опосредованное никотиновой кислотой подавление липогенеза de novo, а также подавление процесса этерификации, т.е. формирования триглицеридов из жирных кислот в гепатоцитах.

Ларопипрант: "приливы" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, вызванные приемом никотиновой кислоты в липиднижающих дозах, обусловлены высвобождением в коже простагландина D_2. Известны два подтипа связанных с G-протеином рецептора простагландина D_2 - DP_1 и DP_2. Результаты экспериментальных генетических и фармакологических исследований свидетельствуют, что в индуцируемом никотиновой кислотой расширении периферических сосудов задействованы именно DP_1 рецепторы. В отличие от ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных
препаратов (НПВП), неизбирательно подавляющих продукцию многих простагландинов, ларопипрант является селективным антагонистом только простагландина PGD_2, подавляющим индуцированные никотиновой кислотой "приливы" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, избирательно блокируя действие простагландина простагландина D_2 на рецепторы DP_1

Действие никотиновой кислоты на липиды

Клинические. и эпидемиологические данные свидетельствуют, что высокие концентрации ОХС, ХС-ЛПНП, апо В и ТГ способствуют формированию атеросклеротического поражения сосудов и являются фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний. И наоборот, высокие концентрации ХС-ЛПВП и апо А-I снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение холестерина ЛПНП приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Увеличение соотношения фракций $ЛПВП_2$: $ЛПВП_3$ также снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Предположительно, ЛПВП участвуют в обратном транспорте холестерина из тканей в печень, подавляют в сосудистой стенке воспаление, обусловленное атеросклеротическим процессом, а также обладают антиоксидантным и
антитромботическим действием.

Липопротеины, обогащенные холестерином и триглицеридами, включая ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), так же как и ЛПНП, способствуют формированию, и прогрессированию атеросклероза. Lp(a) представляет собой модифицированную частицу ЛПНП, тоже вносящую свой вклад в повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенная плазменная концентрация триглицеридов зачастую сочетается с низкой концентрацией ХС-ЛПВП и малых частиц ЛПНП и ассоциируется с другими нелипидными метаболическими факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, плазменная концентрация триглицеридов не является независимым фактором риска развития ИБС. Считается, что наибольшим потенциалом атерогенности обладают малые плотные частицы ЛПНП. Никотиновая кислота в дозах > 1000 мг/сутки, снижает концентрацию ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, апо В (основного ЛПНП) и липопротеина (а) (Lp(a)). Никотиновая кислота, в липиднижающих дозах также повышает концентрацию ХС-ЛПВП и его основного белкового компонента - апо А-I. Никотиновая кислота в большей мере увеличивает концентрацию фракции $ЛПВП_2$, чем $ЛПВП_3$, увеличивая таким образом соотношение $ЛПВП_2$: $ЛПВП_3$. Кроме этого, никотиновая кислота в липиднижающих дозах индуцирует смешение в распределении ЛПВП от мелких плотных частиц к частицам более крупного размера. Оценка клинической значимости этого эффекта нуждается в дальнейших исследованиях.

Ларопипрант

Подавление "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, вызываемых никотиновой кислотой в липиднижающих дозах.

"Приливы" крови к коже, вызываемые никотиновой кислотой в липиднижающих дозах, обусловлены расширением поверхностных сосудов кожи и сопровождаются покраснением, ощущением тепла/жара, кожного зуда или покалывания, преимущественно в области головы, шеи и верхней части туловища. "Приливы" крови к коже опосредуется в основном простагландином D_2(PGD_2), выделяемым клетками кожи. После однократного приема

внутрь никотиновой кислоты в липидснижающих дозах начало "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища совпадает со значительным увеличением плазменной концентрации 9α,11β-PGF_2, являющегося метаболитом PGD_2 Применение никотиновой кислоты в липидснижающих дозах не сопровождается увеличением плазменных концентраций метаболитов гистамина и концентраций основных метаболитов простагландина E_2 в моче.

Ларопипрант - эффективный и селективный антагонист 1 подтипа рецепторов PGD_2 -DP_1. В доклинических исследованиях было показано, что воздействие на данные рецепторы является основным механизмом развития "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, обусловленных действием никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Ларопипрант уменьшает выраженность "приливов" крови к коже, вызываемых никотиновой кислотой. Снижение "приливов" крови (по опросникам пациентов) коррелировало с уменьшением симптомов вазодилатации, связанных с действием никотиновой кислоты (по данным измерений интенсивности кровотока в сосудах кожи). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с целью оценки дополнительного эффекта ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг на выраженность "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, вызванных применением препарата Тредаптив (2000 мг/40 мг) принимали участие 77 здоровых добровольцев. Исследование проводили в четырех группах по типам лечения: A - препарат Тредаптив (2000 мг/40 мг) с плацебо; B- препарат Тредаптив (2000 мг/40 мг) с ацетилсалициловой кислотой в дозе 325 мг; C — плацебо; D - препарат Тредаптив(1000 мг/20 мг) с ацетилсалициловой кислотой в дозе 325 мг. У здоровых добровольцев, получавших препарат Тредаптив
(2000 мг/40 мг) предварительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг не оказывал дополнительного эффекта по уменьшению выраженности "приливов" крови к коже, вызванных никотиновой кислотой в липидснижающих дозах.

Влияние на функцию тромбоцитов

Ларопипрант является эффективным и селективным антагонистом 1 подтипа рецепторов PGD_2 (DP_1). Ларопипрант также обладает сродством к рецепторам тромбоксана A_2 (TP), которое в 190 раз слабее сродства к рецепторам DP_1.

Влияние ларопипранта на функции тромбоцитов было изучено в серии исследований. В терапевтических дозах ларопипрант не оказывал клинически значимого влияния на функции тромбоцитов, включая время кровотечения и индуцируемую коллагеном агрегацию тромбоцитов. Продемонстрировано, что ларопипрант не снижал антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты и не оказывал влияния на время кровотечения на фоне приема ацетилсалициловой кислоты.

Клинические исследования

В группах пациентов, получавших лечение препаратом Тредаптив в дозе 2000 мг/40 мг в комбинации с или без ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы по сравнению с плацебо, наблюдалось существенное снижете концентраций ХС - ЛПНП (-18.9%, -0.5% соответственно), ТГ (-21.7%, 3.6% соответственно), соотношения ХС - ЛПНП:ХС - ЛПВП (-28.9%, 2.3% соответственно), ХС не-ЛПВП (холестерин не-липопротеинов высокой плотности) (- 19.0%, 0.8% соответственно), апо В (- 16.4%, 2.5% соответственно), ОХС (-9.2%, -0.6% соответственно), Lp(a) (-17.6%, 1.1% соответственно) и соотношения ОХС:ХС - ЛПВП (- 21.2 %, 1.9% соответственно) и в то же время существенно увеличивался ХС - ЛПВП (18.8% - 1.2% соответственно), и апо A-I (11.2%, 4.3% соответственно) по отношению к исходным значениям. В целом, лечебный эффект по всем параметрам липидпого профиля был постоянным во всех подгруппах пациентов. Среди пациентов, получавших лечение препаратом Тредаптив или никотиновой кислотой в форме с замедленным высвобождением, или плацебо, и принимавшие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (29% аторвастатин [5 - 80 мг], 54% симвастатин [10-80 мг], 17% другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [2.5-180 мг] (правастатин, флувастатин, розувастатип, ловастатин)) 9% дополнительно принимали эзетимиб [10 мг]. Эффект, оказываемый на липидный профиль, был одинаков, независимо от того, получали ли пациенты монотерапию препаратом Тредаптив или в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и/или с эзетимнбом.

В многоцентровом двойном слепом 12 недельном факториалыум исследовании сравнивалась группа пациентов, получавших лечение препаратом Тредаптив (1000 мг/20 мг) в комбинации с симвастатином, с группами пациентов, получавших монотерапию симвастатином и монотерапига препаратом Тредаптив (1000 мг/20 мг) на протяжении 4 недель. Было показано существенное снижение копценлраций ХС-ЛПНП (-44.2%, -37.4%, -8.2% соответственно), ТГ (-25.8%, -15.7%, -18.7% соответственно), ОХС (- 27.9 %, - 25.8 %, - 4.9 % соответственно) и существенное увеличение концентрации ХС-ЛПВП (19.2%, 4.2%, 12.5% соответственно). При сравнении групп пациентов, принимавших препарат Тредаптив(2000 мг/40 мг) в комбинации с симвастатином с группой пациентов, получавших монотерапию симвастатином и ионотерапию препаратом Тредаптив (2000 мг/40 мг) па протяжении 12 недель наблюдалось существенное снижение концентраций ХС-ЛПНП (-47.9%, - 37.0 %, -17.0 % соответственно), ТГ (- 33.3 %, -14.7 %, - 21.6 % соответственно), апо В (- 41.0 %, - 28.8 %, - 17.1 % соответственно) и ОХС (- 2.6 %, - 24.9 %, - 9.1 % соответственно), так же как соотношений ХС-ЛПНП : ХС-ЛПВП (-57.1%, -39.8% -31.2% соответственно) и ОХС: ХС - ЛПВП (-43.0%, -28.0%, -24.9% соответственно), ХС не - ЛПВП (-45.8%, -33.4%, -18.1% соответственно), и наблюдалось существенное увеличение концентрации ХС-ЛПВП (27.5 %, 6.0 %, 23.4 % соответственно). Дальнейший анализ данных показал, что применение препарата Тредаптив (2000 мг/40 мг) в комбинации с симвастатином по сравнению с ионотерапией симвастатином, существенно повышало концентрацию апо A-I (8.6 %, 2.3% соответственно) и существенно снижало концентрацию Lp(a) (-19.8%, 0.0% соответственно). Исследование эффективности и безопасности применения препарата Тредаптив в комбинации с симвастатином в дозах больше 40 мг не проводилось.

Фармакокинетика

Всасывание

Никотиновая кислота: после одновременного приема никотиновой кислоты с нищей в дозе 2 г в составе двух таблеток препарата Тредаптив с замедленным высвобождением никотиновой кислоты, время достижения

максимальной плазменной концентрации (TC_{max}) составило в среднем 4 ч, среднее значение площади под кривой "концентрация — время" ($AUC_{0-\infty}$) составило 58.0 мкмоль/л×ч, а среднее значение максимальной плазменной концентрации (C_{max}) составило около 20.2 мкмоль/л. Биодоступность (с пищей и без) составляет не менее 72%, исходя из количества никотиновой кислоты, выделяемой почками. Биодоступность никотиновой кислоты не снижается при одновремешюм приеме внутрь с жирной пищей.

Ларопипрант: после одновременного приема ларопипранта с пищей в количестве 40 мг в составе, двух таблеток препарата Тредаптив ларопипрант быстро всасывался и TC_{max}, составило в среднем 1 ч, среднее значение $AUC_{0-\infty}$ составило примерно 13 мкмоль/л×ч, а среднее значение C_{max} - около 1.6 мкмоль/л. Скорость и интенсивность всасывания не изменялись при одновременном приеме с жирной пищей. Фармакокинетика ларопипранта имеет линейный характер, значения AUC и C_{max} увеличиваются приблизительно пропорционально увеличению дозы. Среднее значение абсолютной биодоступности ларопипранта составляло примерно 71% после приема двух таблеток препарата Тредаптив (40 мг ларопипранта) натощак.

Распределение

Никотиновая кислота: с белками плазмы связывается менее 20% введенной дозы.

Ларопипрант: средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного внутривенного введения 40 мг ларопипранта здоровым добровольцам составил примерно 70 л. Ларопипрант практически полностью (>99%) связывается с белками плазмы, независимо от значения плазменной концентрации. Ларопипрант проходит через плацентарный барьер у крыс и кроликов.

Метаболизм

Никотиновая кислота: никотиновая кислота метаболизируется двумя путями в зависимости от дозы и скорости введения. Первый путь завершается формированием, никотинамидадениндинуклеотнда (НАД) и никотинамида. У людей никотинамид далее метаболизируется до N-метилникотинамида (МНА) и N-4-метил-2-пиридон-5-карбоксамида (2PY). Второй путь завершается конъюгацией глицина и никотиновой кислоты с образованием никотинуроновой кислоты. При введении низких доз никотиновой кислоты или сниженной скорости абсорбции метаболизм проходит преимущественно первым путем. При введении высоких доз или высокой скорости абсорбции по мере насыщения никотинуроновой кислотой (первый путь метаболизма) большее количество принимаемой внутрь никотиновой - кислоты попадает в системный кровоток в виде никотиновойкислоты (т.е. в неизмененном виде). При введении никотиновой кислоты в дозах 1 -2 г увеличение плазменной концентрации никотинуроновой кислоты происходит дозозависимо, и это свидетельствует о том, что при втором пути метаболизма не происходит насыщения при приеме препарата в терапевтических дозах.

Ларопипрант: ларопипрант метаболизируется преимущественно путем ацилглюкуронидизации и лишь незначительная часть подвергается окислению. Далее ацилглюкуронид выводится через кишечник (с желчью) и почками. Ларопипрант и его ацилглюкуронид являются основными компонентами, циркулирующими в системном кровотоке у человека.

Основным компонентом, выделяемым с калом (73% радиоактивности), являлся ларопипрант (состоящий из собственно неабсорбировавшегося ларопипранта и/или его гидролизованного конъюгата с глюкуроновой кислотой). В моче ларопипрант определялся в основном в виде ацилглюкуронида (64% радиоактивности) и лишь 5 % радиоактивности приходилось на неизмененный ларопипрант. Окисление ларопипрапта происходит с участием изофермента CYP3A4, а в процессе глюкуронидизации задействованы несколько изоформ уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (1A1, 1A3, 1A9 и 2B7).

Выведение

Никотиновая кислота: никотиновая кислота выводится преимущественно почками в виде метаболитов.

Ларопипрант: ларопипрант выводится преимущественно путем ацилглюкоуронидизации с последующей элиминацией глюкуронида через кишечник (с желчью) и почки. После приема внутрь меченного ^{14}C лароиипранта примерно 68 % введенной радиоактивности обнаруживали в кале (преимущественно в неизмененном виде). Практически вся введенная доза выводилась в течение 96 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) после одновременного приема с пищей 40 мг ларопипранта (в составе двух таблеток препарата Тредаптив) составил примерно 17 ч. Равновесное состояние достигалось в течение 2 дней при однократном режиме дозирования с признаками минимальной кумуляции (увеличение AUC примерно в 1.3 раза и C_{max} примерно в 1.1 раза).

Дети

Исследования препарата Тредаптив у детей не проводили.

Пациенты пожилого возраста

Никотиновая кислота: фармакокинетическис данные для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отсутствуют. У пациентов 18-65 лет возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику никотиновой кислоты в липидснижающих дозах. Нет изменений биодоступности никотиновой кислоты при приеме внутрь в зависимости от возраста.

Ларопипрант: коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ларопипранта.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Изучение препарата Тредаптив у пациентов с нарушением функции печени не проводили.

Никотиновая кислота: (см. раздел "Противопоказания").

Ларопипрант: поскольку препарат выводится преимущественно в виде метаболитов, умеренная печеночная недостаточность оказывает существенное влияние на фармакокинетику ларопипранта, увеличивая значения AUC и C_{max} примерно в 2.8 и 2.2 раза соответственно.

Пациенты с почечной недостаточностью

Изучение препарата Тредаптив у пациентов с нарушением функции почек не проводили.

Никотиновая кислота: (см. раздел "С осторожностью").

Ларопипрант: По сравнению со здоровыми добровольцам у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (не проходивших процедуру гемодиализа) прием ларопипранта в дозе 40 мг не сопровождался клинически значимыми изменениями значений AUC и C_{max}. Соответственно, у пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности изменения фармакокинетики не ожидаются, однако это не распространяется на пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе.

Половая принадлежность

Никотиновая кислота: коррекции дозы никотиновой кислоты по половому признаку не требуется. Половая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния.на фармакокинетику никотиновой кислоты. Биодоступность при приеме внутрь никотиновой кислоты в липиднижающих дозах у мужчин и женщин одинакова. У женщин возможно незначительное увеличение плазменных концентраций никотинуроновой и никотиновой кислоты.

Ларопипрант: коррекции дозы у мужчин и женщин не требуется. Половая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ларопипранта.

Расовая принадлежность

Никотиновая кислота: коррекции дозы никотиновой кислоты по расовой принадлежности не требуется. Расовая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику никотиновой кислоты замедленного высвобождения (основано на данных фармакокинетики для европеоидной и негроидной рас, а также выходцев из стран Южной Америки и коренного индейского населения Северной Америки). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тредаптив одновременно с симвастатином или симвастатином/эзетимибом (особенно в дозе симвастатина 40 мг и выше) пациентам китайской национальности.

Ларопипрант: коррекции дозы ларопипранта по расовой принадлежности не требуется. Расовая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ларопипранта (основано на данных фармакокинетики для
европеоидной, монголоидной и негроидной рас, а также выходцев из стран Южной Америки и коренного индейского населения Северной Америки).

Показания к применению:

— лечение дислипидемии, особенно у пациентов со смешанной дислипидемией (повышение концентрации холестерина ЛПНП и
триглицеридов, снижение концентрации ЛПВП в крови), первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная).

Препарат Тредаптив следует применять у пациентов в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, когда ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в монотерапии неэффективны. Препарат может применяться у пациентов в монотерапии только при непереносимости ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Во время лечения препаратом Тредаптив следует продолжать соблюдение диеты и применения нефармакологических методов лечения (например, физические нагрузки, снижение массы тела).

Относится к болезням:

- Гиперхолестеринемия
- Холера

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;

— тяжелая печеночная недостаточность или заболевание печени неясного генеза;

— пептическая язва в активной фазе;

— артериальное кровотечение;

— детский возраст до 18 лет;

— беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с заболеваниями печени в анамнезе и/или чрезмерно употребляющим алкоголь. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений или с семейным анамнезом мышечных заболеваний (миотоксичность). Для всех пациентов при одновременном назначении препарата Тредаптив с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы необходимо отслеживать появление симптомов миопатии/рабдомиолиза.

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с нарушением функции почек; сахарным диабетом или риском его развития; нестабильной стенокардией или в острой стадии инфаркта миокарда, особенно пациентам, получающим нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов и α-адреноблокаторы; пациентам с подагрой или предрасположенностью к ней (гиперурикемия); при одновременном назначении с фибратами.

При применении препарата Тредаптив протромбиновое время не увеличивается, однако при необходимости хирургического вмешательства необходима тщательная оценка параметров свертывания крови.

Способ применения и дозы:

Внутрь, вечером во время еды. Таблетки не разжевывать. Начальная доза препарата - одна таблетка один раз в сутки (1000 мг/20 мг). Через 4 недели пациентам рекомендуется переходить на поддерживающую дозу - две таблетки один раз в сутки (2000 мг/40 мг). Изучение доз выше 2000 мг/40 мг не проводилось и применение не рекомендуется. Для уменьшения проявлений основного побочного эффекта "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, во время приема препарата не следует употреблять алкоголь, горячие напитки и острую пищу.

Если пациент прекратил прием препарата Тредаптив на срок менее 7 дней, лечение можно возобновить в обычной дозе. Если перерыв превысил 7 дней, возобновлять лечение следует с начальной дозы одна таблетка (1000 мг/20 мг), а через неделю можно снова перейти на поддерживающую дозу две таблетки (2000 мг/40 мг).

Пациенты, переходящие от лечения препаратом никотиновой кислоты с замедленным высвобождением в дозе ≥ 2000 мг на лечение препаратом Тредаптив, могут начать прием препарата Тредаптив с двух таблеток (2000 мг/40 мг). Пациенты, переходящие от лечения препаратом никотиновой кислоты с замедленным высвобождением в дозе ≤2000 мг на лечение препаратом Тредаптив, должны начинать прием препарата Тредаптив с одной таблетки (1000 мг/20 мг). Пациенты, переходящие от лечения препаратом никотиновой кислоты с немедленным высвобождением на лечение препаратом Тредаптив, должны начинать прием препарата Тредаптив с одной таблетки (1000 мг/20 мг), а затем через 4 недели перейти на поддерживающую дозу - две таблетки (2000 мг/40 мг).

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Применение у детей

Так как безопасность и эффективность препарата Тредаптив у детей не изучена, не рекомендуется назначать препарат детям.

Применение у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью

Изучение применения препарата Тредаптив у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью не проводилось. Как и другие препараты на основе никотиновой кислоты, препарат Тредаптив противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, в том числе неясной этиологии. Препарат Тредаптив следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, поскольку никотиновая кислота и его метаболиты выводятся преимущественно почками.

Комбинированное лечение

Препарат Тредаптив® можно комбинировать с ингибиторами ГМГ-КоЛ-редуктазы для усиления гипогликемического действия. В клинических исследованиях среди 1072 пациентов, получавших лечение препаратом Тредаптив, никотиновой кислотой в форме с замедленным высвобождением или плацебо и получавших ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (29% аторвастатин, 54% симвастатин, 17% другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (правастатин, флувастатин, розувастатин, ловастатин)) 9% принимали еще и эзетимиб.

Ацетилсалициловая кислота не устраняет "приливы" крови к коже ГОЛОВЫ, шеи или верхней части туловища, вызванные приемом никотиновой кислоты в липидснижающих дозах, поэтому совместное назначение не обосновано.

Поскольку секвестранты желчных кислот снижают биодоступность никотиновой кислоты, препарат Тредаптив рекомендуется принимать не позднее, чем за 1 ч до, и не ранее чем через 4 ч после приема препаратов из группы секвестрантов желчных кислот.

Побочное действие:

Препарат Тредаптив в целом хорошо переносится. Побочные реакции, как правило, легкие и быстро проходящие после отмены препарата.

"Приливы" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища - это наиболее частая побочная реакция препарата Тредаптив.В четырех объединенных плацебо-контролируемых и исследованиях с активным контролем (4747 пациентов) у 12.3 % пациентов из 2548, принимавших препарат Тредаптив, "приливы" крови были расценены, как возможно, вероятно или связанные с приемом препарата. В этих исследованиях количество пациентов, принимавших препарат Тредаптив, никотиновую кислоту (с замедленным высвобождением) или плацебо/симвастатин, и прекративших прием в связи с выявлением "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, сопровождающихся покраснением, чувством жара, кожным зудом или покалыванием, составило 7.2%, 16.6% и 0.4%, соответственно. Количество пациентов, прекративших прием препарата Тредаптив в связи с возникновением других специфических нежелательных явлений, составило < 1 %.

Во время лечения препаратом Тредаптив продолжительностью до 1 года в комбинации с ингибиторами ГМК-КоА-редуктазы и без них, помимо "приливов" крови к коже головы, шеи и верхней части туловища, у пациентов отмечали следующие (возможно, вероятно и определенно связанные с применением препарата) побочные реакции с частотой >1 %:

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, зуд, сыпь, крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: чувство жара.

Реакции гиперчувствительности:

выраженная реакция гиперчувствитслыюсти наблюдалась с частотой < 1 % и характеризовалась множественными симптомами: ангионевротический отек, кожный зуд, эритема, парестезия, потеря сознания, крапивница, "приливы" крови, одышка, тошнота, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, холодный пот, озноб и дрожь, повышение артериального давления (АД), отек губ, жжение, кожные высыпания, артралгии, периферические отеки нижних конечностей и тахикардия.

Лабораторные параметры

Выраженное и персистирующее увеличение активности трансаминаз наблюдали редко. Частота клинически значимого увеличения активностей сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и/или аспартатаминотрансфераза (АСТ)) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы, составила 1.0% у пациентов, принимавших препарат Тредаптив в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или без. Эти отклонения обычно не сопровождались какими-либо клиническими симптомами, а после отмены препарата показатели возвращались к норме самостоятельно.

Клинически значимое повышение активности креатинфосфокиназы, превышающее верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, наблюдали у 0.3 % пациентов, получавших препарат Тредаптив в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или без. Помимо указанных отклонений лабораторных параметров также наблюдали повышение активности лактатдегидрогиназы (ЛДГ), глюкозы натощак, мочевой кислоты, общего билирубина и амилазы, и снижение сывороточного содержания фосфора и числа тромбоцитов.

Дополнительные неблагоприятные побочные реакции были зарегистрированы в период применения препарата Тредаптив или других препаратов никотиновой кислоты (в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или без них) или во время клинических исследований препарата Тредаптив с частотой < 1%:

Инфекционные и паразитарные заболевания: ринит.

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности 1 типа.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение толерантности к глюкозе, обострение течения подагры.

Нарушения психики: возбуждение, бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: мигрень, синкопы.

Нарушения со стороны органа зрения: кистозный отек макулы, токсическая амблиопия.

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий и другие виды аритмии, сердцебиение, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: выраженное снижение АД, оргостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе, отек слизистой полости рта, отрыжка, пептическая язва.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани: слабость и боль в мышцах.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: акантокератодермия, сухость кожи, гиперпигментация, макулярная сыпь, повышенное потоотделение (ночные и холодные поты), везикулярная и везикулезно-буллезная сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, озноб, отек лица, генерализованные отеки, боль, периферические отеки.

Передозировка:

В случае передозировки препаратом Тредаптив рекомендуется проводить симптоматическое и поддерживающее лечение. Имели место случаи передозировки. Максимальная доза препарата Тредаптив составила 5000 мг/100 мг (пять таблеток) без каких-либо последствий для пациентов.

Никотиновая кислота

В случае передозировки никотиновой кислотой рекомендуется проводить поддерживающее лечение.

Ларопипрант

При однократном приеме ларопипранта здоровыми добровольцами в дозе до 900 мг и многократном приеме в дозах до 450 мг/сут в течение 10 дней препарат в целом хорошо переносился. Дозы свыше 900 мг у человека не изучены. На фоне длительного приема ларопипранта в суточных дозах 300 мг и выше у пациентов наблюдали удлинение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Изучение действия препарата Тредаптив на репродуктивную функцию человека не проводилось. Неизвестно, может ли применение препарата во время беременности нанести вред эмбриону или влиять на репродуктивную способность. Препарат Тредаптив не следует назначать во время беременности.

Никотиновая кислота: никотиновая кислота не оказывала тератогенного эффекта при введении суточных доз вплоть до 300 мг/кг крысам и до 300 мг/кг кроликам (с превышением в 253 и 104 раз соответственно AUC никотиновой кислоты замедленного высвобождения у человека при приеме двух таблеток препарата Тредаптив в сутки). Незначительное снижение среднего набора веса самки и веса плода, неполная оссификация пояснично-крестцовых позвонков, а также случаи неполной оссификации шейного позвонка, сегмента грудины и подъязычной кости у плода наблюдаются при введении доз 1000 мг/кг/сутки крысам (с превышением в 959 раз AUC никотиновой кислоты замедленного высвобождения у человека при приеме двух таблеток препарата Тредаптив в сутки). Подобные изменения наблюдались при введении доз 900 мг/кг/сутки кроликам (с превышением в 629 раз AUC никотиновой кислоты замедленного высвобождения у человека при приеме двух таблеток препарата Тредаптив в сутки).

Ларопипрант: ларопипрант не оказывал тератогенного эффекта при введении суточных доз вплоть до 100 мг/кг крысам и 125 мг/кг кроликам (с превышением в 153 и 438 раз соответственно AUC лароиипранта у человека при приеме двух таблеток препарата Тредаптив в сутки). Незначительное снижение среднего набора веса самки и плода, небольшое увеличение смертности детенышей, а также увеличение частоты появления дополнительного ребра и случаи неполной оссификации сегмента грудины у плода наблюдались при введении доз 400 мг/кг/сутки крысам (с превышением в 513 раз AUC ларопипранта у человека при приеме двух таблеток препарата Тредаптив в сутки). Препарат Тредаптив не следует назначать в период грудного вскармливания. Изучение препарата Тредаптив на лактирующих животных не проводилось.

Никотиновая кислота: никотиновая кислота выделяется в грудное молоко.

Ларопипрант: данные о выделении ларопипранта в грудное молоко отсутствуют. Установлено выделение ларопипранта в молоко крыс.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Взаимодействие никотиновой кислоты с другими лекарственными средствами

Гипотензивные препараты: Никотиновая кислота может потенцировать действие, ганглиоблокаторов и других вазоактивных препаратов с развитием постуральной гипотензии.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: Не отмечено клинически значимого влияния препарата Тредаптив на фармакокинетические параметры симвастатина, на значения AUC и C_{max} лактон-симвастатина. Отмечено лишь незначительное увеличение AUC и C_{max} симвастатиновой кислоты.

Ферментные системы цитохрома (CYP): По данным исследований in vitro никотиновая кислота и ее метаболиты (никотинуровая кислота, метилникотинамид и 1-метил-2-пиридон-5-карбоксамид) не подавляли изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4-опосредованные реакции и 3-глюкуронидизацию-эстрадиола, опосредованную уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазой A1.

Влияние других лекарственных препаратов на никотиновую кислоту.

Секвестранты желчных кислот: В связи со снижением секвестрантами желчных кислот биодоступности "кислых" препаратов, включая никотиновую кислоту, препарат Тредаптив рекомендуется принимать не позднее, чем за 1 ч до, и не раньше чем через 4 ч после приема препаратов из группы секвестрантов желчных кислот.

Биодобавки, содержащие никотиновую кислоту: Изучение одновременного применения препарата Тредаптив с витаминами и другими биодобавками, содержащими большие дозы никотиновой кислоты или никотинамида, не проводилось. При назначении препарата Тредаптив врач должен учитывать уже принимаемую пациентом дозу никотиновой кислоты в составе витаминных препаратов или биодобавок.

Данные лабораторных исследований: В анализе на концентрацию глюкозы в моче никотиновая кислота может спровоцировать ложноположительную реакцию с раствором меди сульфата (реагентом Бенедикта).

Влияние ларопипранта на другие лекарственные препараты

Мидазолам: Применение ларопипранта (40 мг) не оказывало влияния на фармакокинетику мидазолама, являющегося субстратом изофермента CYP3A4. Таким образом, ларопипрант не является ингибитором, либо индуктором изофермента CYP3A4. Хотя ларопипрант не влиял на параметры мидазолама, плазменная концентрация его основного метаболита - 1-гидроксимидазолама - увеличивалась примерно в 2 раза после применения многократных доз ларопипранта. Поскольку 1-гидроксимидазолам является активным метаболитом, нельзя исключить усиления фармакодинамической активности мидазолама, и, следовательно, при одновременном назначении этих препаратов следует соблюдать осторожность.

Другие лекарственные препараты: 1-гидроксимидазолам метаболизируется преимущественно уридин дифосфат-глюкуронозилтрансферазами (УГТ) 2B4 и 2B7. Результаты клинических и in vitro исследований свидетельствуют, что ларопипрант является умеренным ингибитором ферментов УГТ2B4/УГТ2B7. Эти ферменты участвуют в метаболизме единичных препаратов. Хотя ларопипрант увеличивает концентрацию этих препаратов не более, чем в 2 раза при одновременном назначении препарата Тредаптив с препаратами, метаболизируемыми ферментами УГТ2B4 или УГТ2B7, следует соблюдать осторожность (например, с азидотимидином).

Ларопипрант не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры следующих препаратов: симвастатина, варфарина, пероральных контрацептивов, розиглитазона и дигоксина. Таким образом, не ожидается межлекарственных взаимодействий ларопипранта с субстратами изоферментов цитохрома 3A4, 2C9, 2C8 и P-гликопротеином. В исследованиях in vitro ларопипрант не подавлял опосредованные изоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1 реакции.

Клопидогрел: не наблюдалось существенного влияния ларопипранта на подавление клопидогрелом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, однако отмечали незначительное подавление клопидогрелом коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Клиническая значимость этих явлений не установлена.

Ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегатного средства: В клиническом исследовании одновременный прием ларопипранта и ацетилсалициловой кислоты не оказывал какого-либо влияния на коллаген-индуцированпую агрегацию тромбоцитов, а также на время кровотечения в сравнении с приемом только ацетилсалициловой кислоты.

Ацетилсалициловая кислота и клопидогрел: в клиническом исследовании пациентов с дислипидемией, принимавших одновременно ацетилсалициловую кислоту и клорпидогрел, ларопипрант вызывал транзиторное (в течение 4 -х часов после приема дозы) подавление функции тромбоцитов in vivo (но оценке времени кровотечения и изучению агрегации тромбоцитов). Пациенты, получающие препарат Тредаптив одновременно с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, должны находиться под регулярным наблюдением.

Влияние других препаратов на ларопипрант

Ингибиторы изофермента CYP3A4: Кларитромицин (мощный ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4) не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ларопипранта. Таким образом, не ожидается клинически значимого влияния других ингибиторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетические параметры ларопипранта.

Особые указания и меры предосторожности:

При назначении препарат Тредаптив" в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению этих препаратов.

Влияние на печень

Не изучены клинические особенности, связанные с переходом лечения от форм с немедленным высвобождением никотиновой кислоты на лечение препаратом Тредаптив, содержащим никотиновую кислоту с замедленным высвобождением. Однако, известны случаи развития тяжелой гепатотоксичности вплоть до молниеносного некроза печени на фоне приема одной и той же дозы при переходе от форм с немедленным высвобождением к формам с замедленным высвобождением никотиновой кислоты. Таким образом, при переходе с лечения препаратами никотиновой кислоты в формах с немедленным высвобождением на лечение препаратом Тредаптив начальная доза препарата не должна превышать 1000 мг/20 мг.

Препарат Тредаптив следует с осторожностью назначать пациентам, употребляющим алкоголь, и/или пациентам с заболеваниями печени в анамнезе. Тяжелые нарушения функции печени, в том-числе неясной этиологии, являются противопоказанием к лечению препаратом Тредаптив.

Как и при лечении другими гиполипидемическими препаратами, лечение препаратами никотиновой кислоты может сопровождаться изменением функциональных проб печени. У пациентов, принимавших препарат Тредаптив (2548 пациентов в течение 12-52 недель, в том числе лечение в течение 8-48 недель дозой 2000 мг/40 мг), частота увеличения активности АЛТ и/или АСТ, связанная с лечением (при 3-х кратном превышении верхней границы нормы) составила 1% и практически не отличалась от показателей в группах лечения никотиновой кислотой в формах с замедленным высвобождением, а также плацебо/симвастатином (0.5% и 0.9%, соответственно). Повышение активности трансаминаз является обратимым после отмены препарата Тредаптив.

Рекомендуется проведение оценки функции печени до начала лечения препаратом Тредаптив, а также каждые 6-12 недель на первом году лечения, затем не реже одного раза в 6 месяцев. При повышении активности трансаминаз рекомендуется регулярное наблюдение до возврата показателей к нормальным значениям. В случае устойчивого повышения активности "печеночных" трансаминаз (при 3-х кратном превышении верхней границы нормы) рекомендуется снижение дозы препарата или его отмена.

Влияние на скелетную мускулатуру.

Редкие случаи миопатии (рабдомиолиза) были сопряжены с одновременным приемом никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (>1 г/сутки) и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. У 2548 пациентов после лечения препаратом Тредаптив в течение 12-52 недель (в том числе от 8 до 48 недель дозами 2000 мг/40 мг; комбинированного лечения с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы у 1601 пациента) частота повышения активности креатинфосфокиназы (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы) составила 0.3%, и не отличалась от сводного показателя в группах лечения никотиновой кислотой и плацебо/симвастатином (0.2% и 0.2%, соответственно). Частота развития миопатии и рабдомиолиза на фоне лечения препаратом Тредаптив® была сравнима с частотой при лечении плацебо или ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При одновременном назначении препарата Тредаптив с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует тщательно оценить потенциальные пользу и риск, а также внимательно отслеживать у пациентов появление таких симптомов как повышенная чувствительность, слабость и боль в мышцах, особенно в начальном периоде лечения и после увеличения дозы любого из препаратов. При появлении указанных симптомов следует периодически определять концентрацию креатинфосфокиназы, хотя это не является гарантией предотвращения развития тяжелой миопатии.

При промежуточном анализе результатов текущего клинического исследования независимым комитетом по мониторингу безопасности выявлена повышенная вероятность развития миопатии у пациентов китайской национальности, принимавших
препарат Тредаптив одновременно с симвастатином в дозе 40 мг. Поэтому необходимо принимать дополнительные меры предосторожности при назначении препарата Тредаптив одновременно с симвастатином или эзетимибом/симвастатином (особенно в дозе симвастатина 40 мг и выше) пациентам китайской национальности. Поскольку риск развития миопатии при приеме зависит от дозы ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, не рекомендуется применять препарат Тредаптив одновременно с симвастатином в дозе 80 мг или симвастатин/эзетимиб в дозе 80/10 мг пациентам китайской национальности. Вероятность повышения риска развития миопатии при применении препарата Тредаптив одновременно с симвастатином или симвастатином/эзетимибом у других пациентов монголоидной расы неизвестна.

Нарушение функции почек

Поскольку никотиновая кислота и ее метаболиты выводятся преимущественно почками, препарат Тредаптив следует назначать с осторожностью пациентам с нарушенной функцией почек.

Влияние на концентрацию глюкозы в плазме

Известно, что прием никотиновой кислоты натощак сопровождается увеличением концентрации глюкозы в плазме крови. У 798 пациентов к 24 неделе лечения препаратом Тредаптив или никотиновой кислотой в лекарственной форме с замедленным высвобождением натощак (541 пациент) средний прирост плазменной концентрации глюкозы составил 4 мг/дл. Средний прирост концентрации гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом составил соответственно 0.2 % и 0.1 % после лечения препаратом Тредаптив (n=136) или никотиновой кислотой в лекарственной форме с замедленным высвобождением (n=78) (допускалось изменение гипогликемической терапии). Необходимо проводить наблюдение за пациентами с сахарным диабетом или риском его развития, и проводить по мере необходимости коррекцию диеты и гипогликемической терапии.

Острый коронарный синдром

Как и при применении других препаратов на основе никотиновой кислоты препарат Тредаптив следует с осторожностью назначать пациентам с нестабильной стенокардией или в острой стадии инфаркта миокарда, особенно если пациенты получают нитраты, блокаторы медленных кальциевых каналов и α-адреноблокаторы.

Влияние на формулу крови

Как и в случае с другими препаратами на основе никотиновой кислоты, лечение препаратом Тредаптив может сопровождаться незначительным снижением числа тромбоцитов. По данным клинического исследования к 24 неделе лечения препаратом Тредаптив в дозе 2000 мг/40 мг среднее снижение числа промбоцитов составило 14%. Лечение препаратом Тредаптив не было сопряжено с увеличением протромбинового времени. Однако, при необходимости хирургического вмешательства необходима тщательная оценка параметров свертывания крови.

Влияние на концентрацию мочевой кислоты

Как и в случае с другими препаратами на основе никотиновой кислоты, лечение препаратом Тредаптив может сопровождаться незначительным увеличением концентрации мочевой кислоты. У пациентов к 24 неделе лечения препаратом Тредаптив в дозе 2000 мг/40 мг средний прирост концентрации мочевой кислоты составил 14.7% от исходной концентрации. Таким образом, препарат Тредаптив следует с осторожностью назначать пациентам с подагрой или предрасположенностью к ней.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять автомобилем или работать с техникой. Тем не менее, при вождении автомобиля и управлении техникой следует помнить, что на фоне приема препарата Тредаптив возможно головокружение.

При нарушениях функции почек

Следует назначать с осторожностью пациентам с нарушенной функцией почек.

При нарушениях функции печени

Следует назначать с осторожностью пациентам с заболеваниями печени. Противопоказано при тяжелой печеночной недостаточности или заболевании печени неясного генеза.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказано детям до 18 лет.

Условия хранения:

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Tredaptiv