

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tredaptive 1.000 mg/20 mg compresse a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 1.000 mg di acido nicotinico e 20 mg di laropiprant.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 128,4 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

A forma di capsula, bianco-biancastra, con "552" inciso su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tredaptive è indicato per il trattamento della dislipidemia, particolarmente in pazienti adulti con dislipidemia combinata mista (caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL e trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL) e in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare).

Tredaptive deve essere usato in associazione con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) nei pazienti per i quali l'effetto ipocolesterolemizzante degli inibitori della HMG-CoA reduttasi in monoterapia è inadeguato. Può essere usato come monoterapia solo in pazienti nei quali gli inibitori della HMG-CoA reduttasi sono da considerarsi inappropriate o non tollerati. La dieta ed altri trattamenti non farmacologici (ad es.: esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) devono proseguire durante la terapia con Tredaptive.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale è di una compressa a rilascio modificato (acido nicotinico 1.000 mg / laropiprant 20 mg) in monosomministrazione giornaliera. Dopo quattro settimane, si raccomanda di portare i pazienti alla dose di mantenimento di 2.000 mg/40 mg, somministrato in due compresse a rilascio modificato (1.000 mg/20 mg ognuna) in monosomministrazione giornaliera. Dosi giornaliere superiori a 2.000 mg/40 mg non sono state studiate e non sono pertanto raccomandate.

Se si omette l'assunzione di Tredaptive per meno di 7 giorni consecutivi, i pazienti possono riprendere il trattamento con la dose utilizzata per l'ultima somministrazione. In caso di interruzione di Tredaptive per 7 o più giorni consecutivi, il trattamento deve essere ripreso cominciando dalla dose di 1.000 mg/20 mg per 1 settimana, prima di passare alla dose di mantenimento di 2.000 mg/40 mg.

I pazienti che vengono trasferiti da 2.000 mg o più di acido nicotinico a rilascio prolungato possono iniziare ad assumere Tredaptive alla dose di 2.000 mg/40 mg. I pazienti che passano da meno di 2.000 mg di acido nicotinico a rilascio prolungato devono cominciare la terapia alla dose iniziale di

1.000mg/20mg e passare alla dose di mantenimento di 2.000 mg/40 mg dopo quattro settimane. Per i pazienti che passano da un trattamento con acido nicotinico a rilascio immediato a quello con Tredaptive, la terapia deve essere iniziata alla dose di 1.000 mg/20 mg e portata alla dose di mantenimento di 2.000 mg/40 mg dopo quattro settimane.

Pazienti anziani

Non è richiesto aggiustamento della dose negli anziani.

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite sicurezza ed efficacia di Tredaptive nei pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

L'uso di Tredaptive in pazienti con insufficienza epatica o renale non è stato studiato. Come altri medicinali a base di acido nicotinico, Tredaptive è controindicato nei pazienti con disfunzione epatica clinicamente significativa o di natura non determinata. Deve essere usato con cautela in pazienti con insufficienza renale, poiché l'acido nicotinico ed i suoi metaboliti sono escreti principalmente dal rene (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Terapia concomitante

L'acido acetilsalicilico non offre una riduzione addizionale delle vampate oltre a quella fornita da Tredaptive.

Il trattamento con acido acetilsalicilico per il sollievo dai sintomi delle vampate non è pertanto necessario (vedere paragrafo 5.1).

Poichè la somministrazione concomitante di medicinali sequestranti degli acidi biliari può ridurre la biodisponibilità dei prodotti medicinali acidi come l'acido nicotinico, si raccomanda di somministrare Tredaptive > 1 ora prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un medicinale sequestrante degli acidi biliari (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte intere insieme a cibo, la sera o prima di andare a letto. Al fine di mantenere inalterate le caratteristiche del rilascio modificato, le compresse non devono essere divise, rotte, frantumate o masticate prima della deglutizione.

Per ridurre la possibile comparsa di vampate, si deve evitare di bere alcol o bevande calde o di mangiare cibi piccanti al momento dell'ingestione del medicinale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Disfunzione epatica clinicamente significativa o di natura non determinata.
- Ulcera peptica attiva.
- Sanguinamento arterioso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In caso di somministrazione concomitante di Tredaptive con una statina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto specifico per quel particolare medicinale.

Effetti epatici

Il trasferimento da un trattamento con acido nicotinico a rilascio immediato (cristallino) a Tredaptive non è stato studiato. Si sono tuttavia verificati casi di tossicità epatica severa, inclusa necrosi epatica fulminante, in pazienti trasferiti da un trattamento con acido nicotinico a rilascio immediato ad un trattamento con acido nicotinico a rilascio prolungato a dosi equivalenti. Il trattamento dei pazienti

trasferiti da acido nicotinico a rilascio immediato a Tredaptive deve pertanto essere iniziato alla dose di 1.000 mg/20 mg.

Tredaptive deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità rilevanti di alcol e/o hanno un'anamnesi positiva per epatopatia.

Come altre terapie ipopolipemizzanti, i medicinali a base di acido nicotinico sono stati associati con alterazioni dei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti delle transaminasi sono stati reversibili con l'interruzione della terapia.

Si raccomanda di effettuare test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, ogni 6 – 12 settimane per il primo anno, e in seguito con cadenza periodica (ad es.: ogni 6 mesi). I pazienti in cui si verifica un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere sottoposti a monitoraggio fino alla risoluzione delle alterazioni. Se l'aumento di alanina-aminotrasferasi (ALT) o aspartato-aminotrasferasi (AST) $\geq 3 \times$ LSN (limite superiore della norma) persiste, si raccomanda la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Tredaptive.

Effetti sul muscolo scheletrico

Rari casi di miopia/rabdomiolisi sono stati associati con la somministrazione concomitante di dosi di acido nicotinico in grado di alterare il profilo lipidico (≥ 1.000 mg/die) e di inhibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) (vedere paragrafo 4.8).

I medici che prendono in considerazione la terapia di associazione con statine e Tredaptive devono soppesare attentamente i potenziali rischi e benefici e devono monitorare attentamente i pazienti per qualsiasi segno o sintomo di dolore muscolare, dolorabilità, o debolezza, in particolare durante i mesi iniziali della terapia e quando la dose di uno o dell'altro medicinale viene aumentata. In queste situazioni deve essere presa in considerazione la misurazione periodica della creatin chinasi (CK) ma non c'è garanzia che tale monitoraggio sia in grado di prevenire il verificarsi di miopia grave.

Si deve usare cautela in pazienti che hanno fattori predisponenti alla rabdomiolisi.

- Età superiore ai 70 anni
- Alterazione della funzione renale
- Ipotiroidismo non controllato
- Storia personale o familiare di patologie muscolari ereditarie
- Storia pregressa di tossicità muscolare con statina o fibrato
- Abuso di alcol

Qualora si manifestino dolore muscolare, astenia o crampi nel corso della terapia con Tredaptive ed una statina è necessario misurare i livelli di CK. Se questi livelli, in assenza di intenso esercizio muscolare, sono significativamente elevati ($> 5 \times$ LSN) il trattamento deve essere interrotto.

Razza

In un'analisi ad interim di uno studio clinico di outcome in corso, un comitato indipendente di monitoraggio sulla sicurezza ha identificato in pazienti cinesi che assumevano Tredaptive e simvastatina 40 mg un'incidenza di miopia più alta rispetto a quella attesa. Pertanto, si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con Tredaptive in somministrazione concomitante con simvastatina o ezetimibe/simvastatina (particolarmente con dosi di simvastatina di 40 mg o più alte). Poiché il rischio di miopia con statine è correlato con la dose, nei pazienti cinesi non è raccomandato l'uso di Tredaptive con simvastatina 80 mg o ezetimibe/simvastatina 10/80 mg. Non è noto se ci sia un aumento del rischio di miopia in altri pazienti asiatici trattati con Tredaptive in somministrazione concomitante con simvastatina o ezetimibe/simvastatina.

Alterazione della funzione renale

Poiché l'acido nicotinico e i suoi metaboliti vengono escreti attraverso il rene, Tredaptive deve essere usato con cautela in pazienti con alterazione della funzione renale.

Efetti sul glucosio

Medicinali a base di acido nicotinico sono stati associati con aumenti dei livelli della glicemia a digiuno (vedere paragrafo 4.8). I pazienti diabetici o potenzialmente diabetici devono essere sottoposti ad attenta osservazione. Possono rendersi necessari l'aggiustamento della dieta e/o della terapia ipoglicemizzante.

Sindrome coronarica acuta

Come per altri medicinali a base di acido nicotinico, si deve agire con cautela quando Tredaptive viene usato in pazienti con angina instabile o durante un IM (Infarto del Miocardio) in fase acuta, in particolare quando questi pazienti sono in trattamento anche con medicinali vasoattivi quali nitrati, calcioantagonisti, o agenti di blocco adrenergico.

Efetti ematologici

Come per altri medicinali a base di acido nicotinico, Tredaptive (2.000 mg/40 mg) è stato associato con piccole riduzioni della conta delle piastrine (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico devono essere valutati attentamente.

Efetti sull'acido urico

Come per altri medicinali a base di acido nicotinico, Tredaptive (2.000 mg/40 mg) è stato associato con piccoli aumenti dei livelli di acido urico (vedere paragrafo 4.8). Tredaptive deve pertanto essere usato con cautela nei pazienti affetti da gotta o predisposti verso questa patologia.

Ipofosfatemia

Come per altri medicinali a base di acido nicotinico, Tredaptive è stato associato a piccole riduzioni dei livelli di fosforo. Pertanto, i pazienti che sono a rischio di ipofosfatemia devono essere attentamente seguiti.

Altre informazioni

Come per altri medicinali a base di acido nicotinico, i pazienti con storia di ittero, patologia epatobilare o ulcera peptica devono essere attentamente controllati (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Eccipienti

Tredaptive contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Bere alcol o bevande calde o mangiare cibi piccanti può aumentare gli effetti delle vampate e pertanto deve essere evitata in prossimità dell'ingestione di Tredaptive.

Acido nicotinico

Efetti dell'acido nicotinico su altri medicinali

Terapia antiipertensiva: l'acido nicotinico può potenziare gli effetti dei medicinali di blocco gangliare e dei medicinali vasoattivi come nitrati, calcioantagonisti, e agenti di blocco adrenergico, dando luogo ad ipotensione posturale.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: in caso di associazione con simvastatina ed acido nicotinico, è stato osservato un lieve incremento dell'AUC e della C_{max} di simvastatina acida (la forma attiva di simvastatina), che può essere priva di rilevanza clinica. L'interazione farmacocinetica di Tredaptive con le statine è stata studiata solo con simvastatina (vedere paragrafo 4.4).

Efetti di altri medicinali sull'acido nicotinico

Agenti sequestranti degli acidi biliari: poiché la somministrazione concomitante di sequestranti degli acidi biliari può ridurre la biodisponibilità dei medicinali acidi come l'acido nicotinico, si raccomanda di somministrare Tredaptive >1 ora prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari.

Integratori contenenti acido nicotinico:

Le vitamine o altri integratori alimentari contenenti (≥ 50 mg/die) di acido nicotinico (o nicotinamide) non sono stati studiati con Tredaptive. Quando viene prescritto Tredaptive i medici devono prendere in considerazione l'assunzione di acido nicotinico attraverso vitamine e integratori alimentari.

Interazioni tra medicinale e test di laboratorio: nei test di rilevazione del glucosio urinario l'acido nicotinico può anche dare reazioni di falsa positività con la soluzione di solfato cuprico (reattivo di Benedict).

Laropiprant

Effetti di laropiprant su altri medicinali

Midazolam: dosi multiple di laropiprant 40 mg non hanno avuto effetti sulla farmacocinetica di midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4. Laropiprant non è pertanto un induttore o un inibitore del CYP3A4. La concentrazione plasmatica di un metabolita di midazolam, 1'-idrossimidazolam, ha tuttavia mostrato aumenti di due volte con dosi multiple di laropiprant. Poiché 1'-idrossimidazolam è un metabolita attivo, l'effetto sedativo di midazolam può aumentare e si deve agire con cautela in caso di somministrazione concomitante di laropiprant con midazolam.

Altri prodotti medicinali: la somministrazione concomitante di laropiprant 40 mg con midazolam ha aumentato l' $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} di 1'-idrossimidazolam, un metabolita di midazolam, rispettivamente del 98 % e del 59 %. 1'-idrossimidazolam viene metabolizzato prevalentemente dalle uridindifosfato-glucuronosiltrasferasi (UGT) 2B4 e 2B7. Studi clinici e studi *in vitro* supportano la conclusione che laropiprant è un inibitore da lieve a moderato di UGT2B4/UGT2B7. Il numero di medicinali noti per essere metabolizzati da UGT2B4 o UGT2B7 è molto limitato. Si deve agire con cautela in caso di somministrazione concomitante di Tredaptive con prodotti medicinali metabolizzati prevalentemente da UGT2B4 o UGT2B7, per esempio la zidovudina.

In studi di interazione, laropiprant non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica dei seguenti medicinali: simvastatina, warfarin, contraccettivi orali, rosiglitazone e digossina. In base a questi dati, non è attesa alcuna interazione di laropiprant con i substrati degli isoenzimi del CYP, 3A4, 2C9, 2C8 e glicoproteina P umana (Cyp). In studi *in vitro*, laropiprant non inibisce le reazioni medicinale non più autorizzata> mediate da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1.

Clopidogrel: in uno studio clinico non c'è stato un effetto significativo di laropiprant sull'inibizione ADP-indotta dell'aggregazione piastrinica da parte di clopidogrel, ma c'è stato un aumento modesto dell'inibizione collagene-indotta dell'aggregazione piastrinica da parte di clopidogrel. È improbabile che questo effetto abbia una rilevanza clinica poiché laropiprant non ha aumentato il tempo di sanguinamento quando somministrato concomitantemente con clopidogrel per tutto l'intervallo della dose.

Acido acetilsalicilico: in uno studio clinico, la somministrazione concomitante di laropiprant con acido acetilsalicilico non ha avuto effetto sull'aggregazione piastrinica collagene-indotta o sul tempo di sanguinamento rispetto al trattamento con acido acetilsalicilico da solo (vedere paragrafo 5.1).

Acido acetilsalicilico e clopidogrel: In uno studio clinico in pazienti dislipidemici che ricevevano concomitantemente acido acetilsalicilico (81 mg) e clopidogrel (75 mg), laropiprant ha indotto una transitoria (4 ore post-dose) inibizione della funzione piastrinica *in vivo* (come valutato da studi sul tempo di sanguinamento e sull'aggregazione piastrinica), ma ha avuto un piccolo effetto in tutto l'intervallo tra le dosi. I pazienti che ricevono Tredaptive concomitantemente con acido acetilsalicilico e clopidogrel devono essere attentamente monitorati come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali e devono essere informati che l'interruzione del sanguinamento potrebbe richiedere più tempo del solito e che devono riferire al medico qualsiasi sanguinamento non usuale (per sede o durata).

Effetti di altri prodotti medicinali su laropiprant

Inibitori del CYP3A4: claritromicina (un potente inibitore di CYP3A4 e P-gp) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di laropiprant. Laropiprant non è un substrato della P-gp umana, e pertanto ci si attende che anche altri inibitori del CYP3A4 e/o della P-gp non abbiano un impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di laropiprant.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Tredaptive

Non vi sono dati sull'uso di acido nicotinico e laropiprant in associazione nelle donne in gravidanza. La terapia combinata non è stata testata in studi di tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per l'uomo è sconosciuto. Tredaptive non deve pertanto essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Acido nicotinico

Non vi sono dati adeguati sull'uso di acido nicotinico ad alte dosi nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità sullo sviluppo fetale con alte dosi di acido nicotinico (vedere paragrafo 5.3).

Laropiprant

Non vi sono dati sull'uso di laropiprant nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità sullo sviluppo fetale con alte dosi di laropiprant (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Tredaptive

Non sono stati condotti studi in animali in allattamento con Tredaptive. La decisione sulla continuazione/interruzione dell'allattamento materno o sulla continuazione/interruzione della terapia deve essere presa tenendo conto dei benefici dell'allattamento per il bambino e dei benefici di Tredaptive sulla donna.

Acido nicotinico

L'acido nicotinico viene escreto nel latte materno umano.

Laropiprant

Non è noto se laropiprant viene escreto nel latte materno umano. Studi in animali hanno mostrato l'escrezione di laropiprant nel latte materno.

Fertilità

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quando si guidano veicoli o si usano macchinari si deve tenere in considerazione che è stato segnalato capogiro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, più di 5.700 pazienti sono stati trattati con Tredaptive da solo o con un inibitore della HMG-CoA reduttasi.

Riassunto del profilo di sicurezza

Le vampate sono la reazione avversa più comune di Tredaptive. Le vampate si manifestano per lo più a livello del capo, del collo e della porzione superiore del torace. In un insieme di quattro studi clinici controllati con medicinale attivo o con placebo (N=4.747, n=2.548 assumevano Tredaptive), le vampate sono state riportate nel 12,3% dei pazienti che assumevano Tredaptive. In questi studi la percentuale di pazienti che assumevano Tredaptive, acido nicotinico (dati combinati per le formulazioni a rilascio prolungato) o placebo/simvastatina (dati combinati) che hanno interrotto il trattamento a causa di qualsiasi sintomo correlato alle vampate (arrossamento, calore, prurito e formicolio) è stata del 7,2%, 16,6%, e 0,4%, rispettivamente.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con Tredaptive (con o senza una statina).

Le frequenze delle reazioni avverse sono classificate come segue: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100, < 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Infекции ed infestazioni	<i>Raro:</i> rinite
Disturbi del sistema immunitario	<i>Non comune:</i> reazione di ipersensibilità (vedi sotto) <i>Raro:</i> angioedema; ipersensibilità di tipo I <i>Non nota:</i> shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Non comune:</i> gotta <i>Raro:</i> alterazione della tolleranza al glucosio
Disturbi psichiatrici	<i>Non comune:</i> insomnia <i>Raro:</i> ansia
Patologie del sistema nervoso	<i>Comune:</i> cefalea, parestesia <i>Non comune:</i> capogiro <i>Raro:</i> emicrania; sincope
Patologie cardiache	<i>Non comune:</i> palpitazioni <i>Raro:</i> fibrillazione atriale e altre aritmie cardiache; tachicardia
Patologie vascolari	<i>Molto comune:</i> vampate <i>Non comune:</i> ipotensione <i>Raro:</i> ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Non comune:</i> dispnea
Patologie gastrointestinali	<i>Comune:</i> dolore addominale; diarrea; dispepsia; nausea; vomito <i>Raro:</i> edema della bocca; eruttazione; ulcera peptica
Patologie epatobiliari	<i>Non nota:</i> ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Comune:</i> eritema; prurito; eruzione cutanea; orticaria <i>Non comune:</i> secchezza della cute; eruzione maculare <i>Raro:</i> acantosi nigricans; iperpigmentazione; sudorazione (sudorazione notturna o fredda) <i>Non nota:</i> eruzione vescicolare o vescicolo-bollosa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Non comune:</i> mialgia <i>Raro:</i> debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comune:</i> sensazione di calore <i>Non comune:</i> brividi; dolore; edema periferico <i>Raro:</i> astenia; edema del volto; edema generalizzato

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa
Esami diagnostici	<p><i>Comune</i>: aumenti di ALT e/o AST ($\geq 3 \times \text{LSN}$ consecutivamente), glicemia a digiuno (vedi sotto)</p> <p><i>Non comune</i>: aumenti di CK ($\geq 10 \times \text{LSN}$), LDH, acido urico (vedi sotto)</p> <p><i>Raro</i>: aumenti della bilirubina totale, dell'amilasi; riduzioni del fosforo e della conta delle piastrine (vedi sotto)</p>

Reazioni di ipersensibilità

E' stata riportata un'apparente reazione di ipersensibilità (< 1%). Questa è caratterizzata da diversi sintomi che possono includere: angioedema, prurito, eritema, parestesia, perdita di coscienza, vomito, orticaria, vampate, dispnea, nausea, incontinenza di urine e feci, sudorazione fredda, brividi, sensazione di freddo, aumento della pressione arteriosa, gonfiore della labbra, sensazione di bruciore, eruzione cutanea da medicinali, artralgia, gonfiore delle gambe, e tachicardia.

Esami diagnostici

Sono stati infrequentemente riportati aumenti marcati e persistenti delle transaminasi sieriche (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici controllati, l'incidenza di aumenti clinicamente rilevanti delle transaminasi sieriche (alanina-aminotrasferasi (ALT) e/o aspartato- aminotrasferasi (AST) $\geq 3 \times \text{LSN}$ consecutivamente) è stata dell'1,0% per i pazienti trattati con Tredaptive con o senza una statina. Questi aumenti sono stati generalmente asintomatici ed i valori sono tornati ai livelli basali dopo l'interruzione della terapia o con la prosecuzione del trattamento.

Sono stati osservati aumenti di CK ($\geq 10 \times \text{LSN}$) clinicamente rilevanti nello 0,3 % dei pazienti trattati con Tredaptive con o senza una statina (vedere paragrafo 4.4).

Altre segnalazioni di alterazioni dei valori di laboratorio hanno riguardato aumenti della LDH, della glicemia a digiuno, dell'acido urico, della bilirubina totale e dell'amilasi e riduzioni del fosforo e della conta delle piastrine (vedere paragrafo 4.4).

Come per altri medicinali a base di acido nicotinico, in studi clinici controllati con Tredaptive (2.000 mg/40 mg) sono stati riportati innalzamenti della glicemia a digiuno (aumento mediano di circa 4 mg/dL), e dell'acido urico (variazione media dal basale di +14.7 %), e riduzioni della conta delle piastrine (variazione media dal basale di -14.0 %) (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti diabetici è stato osservato un aumento mediano dell'HbA1c dello 0.2 % (quando è stata consentita la possibilità di modificare la terapia ipoglicemizzante).

Ulteriori reazioni avverse riportate con altri medicinali a base di acido nicotinico

Ulteriori reazioni avverse che sono state riportate con altri medicinali a base di acido nicotinico (con o senza una statina) nell'uso post-marketing o negli studi clinici comprendono:

Patologie dell'occhio: Edema maculare cistoide, ambliopia tossica.

4.9 Sovradosaggio

Tredaptive

In caso di sovradosaggio, è ragionevole fare uso delle usuali misure sintomatiche e di supporto. Sono stati segnalati casi di sovradosaggio; la dose massima di esposizione a Tredaptive è stata di 5.000mg/100mg. Tutti i pazienti sono guariti senza sequele. Le reazioni avverse più comunemente riportate dalle persone che hanno assunto questa dose più alta sono state consistenti con un'alta dose di acido nicotinico e hanno incluso: vampate, cefalea, prurito, nausea, capogiro, vomito, diarrea, dolore/fastidio epigastrico e addominale, e dolore lombare. Alterazioni dei valori di laboratorio hanno incluso aumenti di amilasi e lipasi, diminuzione dell'ematoцитro e sangue occulto nelle feci.

Acido nicotinico

Per un sovradosaggio di acido nicotinico devono essere utilizzate misure di supporto.

Laropiprant

Durante gli studi clinici controllati in persone sane, dosi singole fino a 900 mg di laropiprant e dosi multiple fino a 450 mg in monosomministrazione giornaliera per 10 giorni sono state generalmente ben tollerate. Non vi è esperienza con dosi di laropiprant superiori a 900 mg nell'uomo. In persone trattate con dosi multiple da 300 mg o superiori è stato osservato un prolungamento del tempo di aggregazione piastrinica indotta da collagene (vedere paragrafo 5.1).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti che modificano i lipidi, acido nicotinico e derivati, codice ATC: C10AD52.

Tredaptive contiene acido nicotinico, che a dosi terapeutiche è un medicinale che modifica il profilo lipidico, e laropiprant, un potente agonista selettivo del sottotipo 1 del recettore (DP_1) della prostaglandina D₂ (PGD₂). L'acido nicotinico riduce i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), il colesterolo totale (CT), il colesterolo legato alle lipoproteine a densità molto bassa (C-VLDL), lapolipoproteina B (apo B, la principale proteina delle LDL), i trigliceridi (TG), e la lipoproteina (a) (Lp(a), una particella LDL modificata), ed aumenta i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (C-HDL) e lapolipoproteina A-I (apo A-I, principale componente proteico delle HDL). Laropiprant sopprime le vampane mediate dalla PGD₂ associate con la somministrazione di acido nicotinico. Laropiprant non ha effetti sui livelli dei lipidi e non interferisce con gli effetti dell'acido nicotinico sui lipidi.

Acido nicotinico

Meccanismo d'azione

I meccanismi con i quali l'acido nicotinico modifica il profilo dei lipidi plasmatici non sono pienamente compresi. L'acido nicotinico inibisce il rilascio degli acidi grassi liberi (FFA) dal tessuto adiposo, tale inibizione può contribuire a ridurre le concentrazioni plasmatiche di C-LDL, CT, C-VLDL, apo B, TG, e Lp(a), ed anche ad aumentare le concentrazioni plasmatiche di C-HDL, e apo A-I, e tutte le suddette variazioni sono associate con un più basso rischio cardiovascolare. Ulteriori spiegazioni che non si riferiscono alla riduzione plasmatica dei FFA come meccanismo principale della variazione del profilo lipidico includono l'inibizione della lipogenesi *de novo* o dell'esterificazione degli acidi grassi in TG nel fegato mediate dall'acido nicotinico.

Effetti farmacodinamici

L'acido nicotinico causa un cambiamento relativo nella distribuzione delle sottoclassi delle LDL da particelle piccole, dense (le più aterogeniche), a particelle LDL più grandi. L'acido nicotinico determina anche un aumento della sottofrazione HDL₂ superiore a quello determinato sulla sottofrazione HDL₃, aumentando pertanto il rapporto HDL₂:HDL₃, che è associato con una diminuzione del rischio cardiovascolare. È stato ipotizzato che le HDL partecipano al trasporto inverso del colesterolo dai tessuti al fegato, sopprimono l'infiammazione vascolare associata con l'aterosclerosi, ed hanno effetti antiossidativi e antitrombotici.

Come le LDL, anche le lipoproteine arricchite con colesterolo e ricche di trigliceridi, comprese le VLDL, le lipoproteine a densità intermedia (IDL), e i loro prodotti di degradazione, possono promuovere l'aterosclerosi. Elevati livelli di TG vengono frequentemente riscontrati in una triade che comprende la presenza di bassi livelli di C-HDL e di particelle piccole di LDL, anche in associazione con fattori di rischio metabolici non lipidici per cardiopatia coronarica (CHD).

Il trattamento con acido nicotinico riduce il rischio di decesso e di eventi cardiovascolari e rallenta l'evoluzione o promuove la regressione delle lesioni aterosclerotiche. Il Coronary Drug Project, uno studio di 5 anni completato nel 1975, ha mostrato che l'acido nicotinico ha avuto un beneficio statisticamente significativo nel diminuire gli infarti del miocardio (IM) ricorrenti, non fatali, negli uomini da 30 a 64 anni con anamnesi positiva per IM. Anche se a cinque anni la mortalità totale è risultata simile nei due gruppi, in un follow-up cumulativo di quindici anni i decessi nel gruppo acido nicotinico sono risultati inferiori dell'11% rispetto alla coorte placebo.

Laropiprant

Meccanismo d'azione

Le vampate indotte dall'acido nicotinico sono mediate principalmente dal rilascio di prostaglandina D₂ (PGD₂) nella cute. Studi genetici e farmacologici in modelli animali hanno evidenziato che la PGD₂, che agisce attraverso il DP₁, uno dei due recettori per le PGD₂, riveste un ruolo chiave nella dinamica delle vampate indotte da acido nicotinico. Laropiprant è un antagonista potente e selettivo del DP₁. Non è attesa una inibizione della produzione di prostaglandine da parte di laropiprant.

Effetti farmacodinamici

Laropiprant ha mostrato di essere efficace nel ridurre i sintomi delle vampate indotte dall'acido nicotinico. La riduzione dei sintomi delle vampate (valutata attraverso questionari somministrati ai pazienti) è stata correlata con una riduzione della vasodilatazione indotta dall'acido nicotinico (valutata dalle misurazioni del flusso ematico nella cute). In soggetti sani trattati con Tredaptive, il pretrattamento con acido acetilsalicilico 325 mg non ha avuto effetti benefici additivi nel ridurre i sintomi delle vampate indotte dall'acido nicotinico rispetto a Tredaptive da solo (vedere paragrafo 4.8).

- Laropiprant ha anche un'affinità per il recettore del trombossano A₂ (TP) (anche se è sostanzialmente meno potente per il TP rispetto al DP₁). Il TP riveste un ruolo nella funzione piastrinica; dosi terapeutiche di laropiprant non hanno tuttavia avuto effetti clinicamente rilevanti sul tempo di sanguinamento e sull'aggregazione piastrinica indotta dal collagene (vedere paragrafo 4.5).

Studi clinici

Effetto sui lipidi

Tredaptive è stato consistentemente efficace in una prespecificata sottopopolazione di pazienti definita da razza, sesso, livelli al basale di C-LDL, C-HDL e TG, età e stato diabetico.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, di 24 settimane controllato con placebo, i pazienti trattati con Tredaptive (2.000 mg/40 mg) con o senza una statina, rispetto al placebo, hanno avuto livelli significativamente diminuiti di C-LDL (-18,9 % vs. -0,5 %), TG (-21,7 % vs. 3,6 %), C-LDL: C-HDL (-28,9 % vs. 2,3 %), non-C-HDL (-19,0 % vs. 0,8 %), apo B (-16,4 % vs. 2,5 %), CT (-9,2 % vs. -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % vs. 1,1 %), e CT: C-HDL (-21,2 % vs. 1,9 %) e hanno avuto anche un aumento significativo di C-HDL (18,8 % vs. -1,2 %), e apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %) misurati come variazioni percentuali dal basale. In generale gli effetti infragruppo del trattamento su tutti i parametri lipidici sono risultati coerenti in tutti i sottogruppi di pazienti esaminati. I pazienti trattati con Tredaptive, acido nicotinico (formulazione a rilascio prolungato), o placebo, stavano anche assumendo statine (29% atorvastatina [5-80 mg], 54% simvastatina [10-80 mg], 17% altre statine [2,5-180 mg] (pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, lovastatina)), e di questi il 9% erano trattati anche con ezetimibe [10mg]. L'effetto sui lipidi è stato simile nel caso in cui Tredaptive era somministrato in monoterapia o se veniva aggiunto ad un trattamento in corso con statine con o senza ezetimibe.

Le risposte aggiustate per il placebo di C-LDL, C-HDL e TG sono apparse superiori nelle donne rispetto agli uomini e sono apparse superiori nei pazienti anziani (≥ 65 anni) rispetto ai pazienti più giovani (<65 anni).

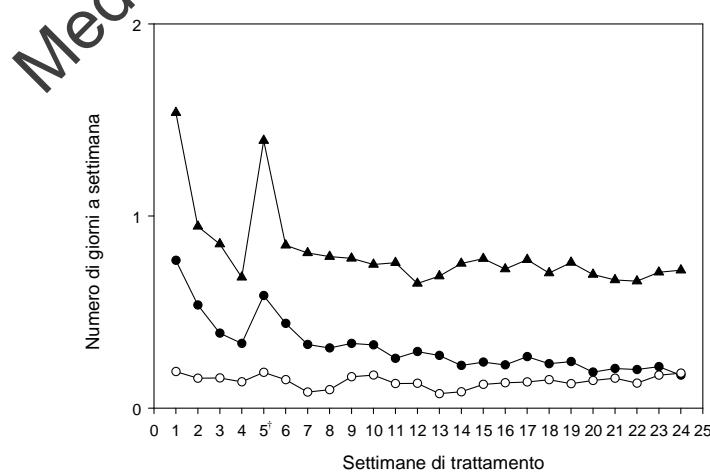
In uno studio multicentrico fattoriale di 12 settimane in doppio cieco, Tredaptive 1.000 mg/20 mg in somministrazione concomitante con simvastatina confrontato con simvastatina da sola o Tredaptive 1.000 mg/20 mg da solo, per 4 settimane, ha ridotto in misura significativa il C-LDL (-44,2%, -37,4%, -8,2% rispettivamente), i TG (-25,8%, -15,7%, -18,7% rispettivamente), il CT (-27,9%, -25,8%, -4,9% rispettivamente) e ha aumentato in misura significativa il C-HDL (19,2%, 4,2%, 12,5% rispettivamente).

Tredaptive 2.000 mg/40 mg in somministrazione concomitante con simvastatina confrontato con simvastatina da sola o Tredaptive 2.000 mg/40 mg da solo per 12 settimane, ha ridotto in misura significativa il C-LDL (-47,9%, -37,0%, -17,0% rispettivamente), i TG (-33,3%, -14,7%, -21,6% rispettivamente), l'apo B (-41,0%, -28,8%, -17,1% rispettivamente), e il CT (-29,6%, -24,9%, -9,1% rispettivamente), ed anche il rapporto C-LDL: C-HDL (-57,1%, -39,8%, -31,2% rispettivamente), il non C-HDL (-45,8%, -33,4%, -18,1% rispettivamente), e il rapporto CT: C-HDL (-43,0%, -28,0%, -24,9% rispettivamente), ed ha aumentato in misura significativa il C-HDL (27,5%, 6,0%, 23,4% rispettivamente). Un'ulteriore analisi ha mostrato che Tredaptive 2.000 mg/40 mg in somministrazione concomitante con simvastatina confrontato con simvastatina da sola ha significativamente aumentato la apo A-I (8,6%, 2,3% rispettivamente) ed ha ridotto significativamente la Lp(a) (-19,8%, 0,0% rispettivamente). In questo studio non è stata inclusa la valutazione del profilo di efficacia e sicurezza di Tredaptive in somministrazione concomitante con una dose di simvastatina superiore ai 40 mg.

Vampate

In tre ampi studi clinici che hanno misurato i sintomi delle vampate riportate dai pazienti, in quelli che assumevano Tredaptive si sono verificati meno episodi di vampate rispetto a quelli che assumevano acido nicotinico (formulazioni a rilascio prolungato). Nei pazienti che hanno continuato il trattamento nel primo studio (24 settimane), la frequenza di vampate di intensità moderata o superiore a moderata nei pazienti trattati con Tredaptive è andata diminuendo e si è portata al livello di quella dei pazienti trattati con placebo (vedere Figura 1), mentre nei pazienti trattati con acido nicotinico (formulazione a rilascio prolungato) la frequenza delle vampate è rimasta costante (dopo la sesta settimana).

Figura 1. Numero medio di giorni a settimana con sintomi di vampate di intensità moderata o superiore a moderata* durante le settimane 1 – 24



●Tredaptive (1.000 mg/20 mg fino a 2.000 mg/40 mg alla settimana 5)
 ▲ acido nicotinico (rilascio prolungato 1.000 mg fino a 2.000 mg alla settimana 5)

○Placebo

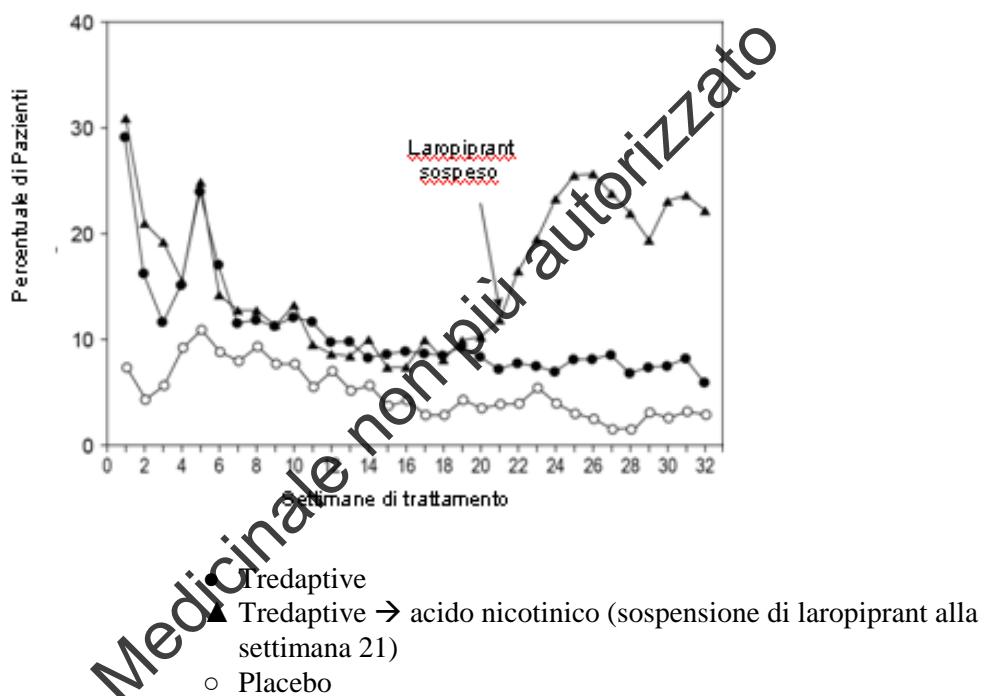
*Include pazienti con sintomi di vampate di intensità moderata, grave, o estrema

† Aumento della dose alla settimana 5

Nel secondo studio (16 settimane) nel quale era permesso l'uso di acido acetilsalicilico, nei pazienti trattati con Tredaptive le vampate di intensità moderata o superiore a moderata si sono verificate significativamente per meno giorni a settimana rispetto ai pazienti che assumevano acido nicotinico (formulazione a rilascio prolungato assunta come titolazione multi-step a 12 settimane da 500 mg a 2.000 mg) ($p<0,001$).

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 32 settimane per valutare gli effetti della sospensione di laropiprant ha mostrato che i pazienti dislipidemici nei quali laropiprant è stato sospeso dopo 20 settimane di trattamento con Tredaptive hanno avuto significativamente più vampate rispetto ai pazienti che continuavano a prendere Tredaptive in termini di numero di giorni per settimana con vampate di intensità moderata o maggiore, $p<0,001$, Figura 2. Nei pazienti trattati con Tredaptive per l'intera durata dello studio diminuivano l'incidenza e la frequenza di vampate di intensità moderata o maggiore.

Figura 2
Percentuale di pazienti con vampate di intensità moderata o maggiore nell'arco delle settimane 1-32



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tredaptive in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipercolesterolemia familiare omozigote (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tredaptive in pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 18 anni per l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Acido nicotinico

Dopo l'esposizione ad una dose di 2.000 mg di acido nicotinico somministrata con alimenti per via orale in forma di due compresse a rilascio modificato di acido nicotinico/laropiprant, l'acido nicotinico è stato assorbito con un tempo mediano per il raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco (T_{max}) di 4 ore, un'area media sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo

($AUC_{0-\text{ultima}}$) di circa 58,0 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ e una concentrazione plasmatica media di picco (C_{\max}) di circa 20,2 μM . La biodisponibilità con o senza alimenti è di almeno il 72 % in base al recupero della dose di acido nicotinico nelle urine. La biodisponibilità orale di acido nicotinico non è alterata quando viene assunto con un pasto ad alto contenuto lipidico.

Laropiprant

Dopo una dose di 40 mg di laropiprant somministrato *per os* con alimenti come 2 compresse di acido nicotinico/laropiprant a rilascio modificato, laropiprant viene rapidamente assorbito con una T_{\max} mediana di un'ora, un' $AUC_{0-\infty}$ media di circa 13 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, e una C_{\max} media di circa 1,6 μM . Il tasso e la quantità dell'assorbimento non sono alterate con un pasto ad alto contenuto lipidico. Le farmacocinetiche di laropiprant sono lineari, e mostrano aumenti di AUC and C_{\max} all'incirca dose-proportionali e nessuna evidenza di clearance tempo-dipendente.

La biodiponibilità media assoluta di laropiprant è di circa il 71% dopo una dose da 40 mg somministrata come due compresse a rilascio modificato di acido nicotinico/laropiprant dopo digiuno notturno.

Distribuzione

Acido nicotinico

L'acido nicotinico è legato alle proteine sieriche per meno del 20 %.

Laropiprant

Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario dopo una dose singola di laropiprant da 40 mg endovena a persone sane è di circa 70 litri. Laropiprant è legato ampiamente (>99 %) alle proteine plamatiche ed il suo legame è indipendente dalla concentrazione. Laropiprant attraversa la barriera placentare in ratti e conigli.

Biotrasformazione

Acido nicotinico

L'acido nicotinico va incontro ad un esteso metabolismo di primo passaggio attraverso due vie metaboliche dose e rateo di dose dipendenti. La prima via metabolica dà luogo alla formazione di nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) \rightarrow nicotinamide. Nell'uomo, la nicotinamide è in prevalenza ulteriormente metabolizzata a N-metilnicotinamide (MNA) e a N-metil-2-piridone-5-carbossiamide (2PY). Nella seconda via metabolica, la glicina viene coniugata con acido nicotinico a formare acido nicotinurico (NUA). A basse dosi di acido nicotinico o a più bassi tassi di assorbimento predomina la prima via metabolica. A dosi più elevate o a più elevati tassi di assorbimento, la via metabolica del NAD è saturabile, e una frazione progressivamente più elevata della dose orale raggiunge il circolo ematico immodificata come acido nicotinico. La via metabolica della coniugazione con glicina non viene saturata a dosi comprese nell'intervallo rilevante a livello clinico, in base all'aumento dose-proporzionale delle concentrazioni plasmatiche di NUA da 1.000 a 2.000 mg.

In studi *in vitro*, l'acido nicotinico e i suoi metaboliti non hanno inibito le reazioni mediche da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A4, o la 3-glucuronazione dell'estradiolo mediata da UGT1A1.

Laropiprant

Laropiprant viene metabolizzato in primo luogo attraverso la acil glucuronidazione, con una componente più piccola di metabolismo ossidativo, seguita dall'escrezione della glucuronide nelle feci (attraverso la bile) e nelle urine. Laropiprant ed il suo coniugato acil glucuronide sono i principali componenti circolanti nel plasma umano. Studi *in vitro* hanno mostrato che il coniugato acil glucuronide di laropiprant ha un'affinità ridotta di almeno 65 volte per DP₁ rispetto a laropiprant; non ci si attende pertanto che contribuisca alla attività DP₁ globale di laropiprant. Il componente principale (73% della radioattività) nelle feci è laropiprant (comprende principio attivo non assorbito e/o acido glucuronico coniugato idrolizzato). Nelle urine, il componente primario è il coniugato acil glucuronide (64% della radioattività) con contributi più piccoli da parte del medicinale di partenza

(5%). Il metabolismo ossidativo di laropiprant viene catalizzato in primo luogo da CYP3A4, mentre diverse isoforme UGT (1A1,1A3,1A9 e 2B7) catalizzano l'acil glucuronidazione.

Eliminazione

Acido Nicotinico

L'acido nicotinico viene escreto principalmente nelle urine come metaboliti.

Laropiprant

Laropiprant viene eliminato principalmente attraverso l'acil glucuronidazione, seguita dall'escrezione del glucuronide nelle feci (attraverso la bile) e nelle urine. Dopo la somministrazione orale di ^{14}C -laropiprant nell'uomo, circa il 68 % della dose è stata rinvenuta nelle feci (principalmente come composto primario, incluso principio attivo non assorbito e/o acido glucuronico coniugato idrolizzato) e il 22 % è stato rinvenuto nelle urine (principalmente come metaboliti). La maggior parte della dose è stata escreta entro 96 ore. L'emivita terminale apparente ($t_{1/2}$) dopo una dose di 40 mg di laropiprant somministrata con due compresse a rilascio modificato di acido nicotinico/laropiprant con alimenti, è stata di circa 17 ore. La farmacocinetica allo stadio stazionario viene raggiunta entro 2 giorni di trattamento in monosomministrazione giornaliera di laropiprant, con accumulo minimo in termini di AUC (circa 1,3 volte) e C_{\max} (circa 1,1 volte).

Caratteristiche nei pazienti

Insufficienza renale

Tredaptive: l'uso in pazienti con insufficienza renale non è stato studiato.

Acido nicotinico: (vedere paragrafo 4.4)

Laropiprant: la somministrazione di laropiprant 40 mg in pazienti non dializzati con insufficienza renale grave non ha dato luogo a variazioni clinicamente significative nell'AUC e nella C_{\max} di laropiprant, rispetto a persone sane di controllo. Poiché non sono stati osservati effetti nell'insufficienza renale grave, non si attendono effetti in pazienti con insufficienza renale lieve e moderata; gli effetti dell'insufficienza renale allo stadio terminale e della dialisi sulle farmacocinetiche di laropiprant non possono essere tuttavia desunte da questo studio.

Insufficienza epatica

Tredaptive: l'uso in pazienti con insufficienza epatica non è stato studiato.

Acido nicotinico: (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Laropiprant: in linea con le caratteristiche di un medicinale che viene principalmente eliminato attraverso il metabolismo, una epatopatia moderata ha un impatto significativo sulle farmacocinetiche di laropiprant, con un aumento dell'AUC e della C_{\max} rispettivamente di circa 2,8 e 2,2 volte.

Sesso

Acido nicotinico: non è necessario l'aggiustamento della dose in base al sesso. Il sesso non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica dell'acido nicotinico (formulazione a rilascio prolungato). Non c'è differenza nella biodisponibilità orale di acido nicotinico negli uomini e nelle donne trattate con *Tredaptive*. Le donne hanno un aumento modesto delle concentrazioni plasmatiche di acido nicotinurico e di acido nicotinico rispetto agli uomini.

Laropiprant: non è necessario l'aggiustamento della dose in base al sesso. Il sesso non ha effetti clinicamente significativi sulle farmacocinetiche di laropiprant.

Anziani

Acido nicotinico: non ci sono dati di farmacocinetica negli anziani (≥ 65 anni di età). L'età non ha effetti clinicamente significativi sulle farmacocinetiche dell'acido nicotinico (formulazione a rilascio prolungato) in base ad un'analisi composita di persone dai 18 ai 65 anni di età. Non c'è variazione della biodisponibilità orale dell'acido nicotinico con l'età.

Laropiprant: non è necessario l'aggiustamento della dose negli anziani. L'età non ha avuto effetti clinicamente significativi sulle farmacocinetiche di laropiprant.

Popolazione pediatrica

Tredaptive: non sono stati effettuati studi nei pazienti pediatrici.

Razza

Acido nicotinico: non è necessario aggiustamento della dose in base alla razza. La razza non ha effetti clinicamente significativi sulle farmacocinetiche dell'acido nicotinico (formulazione a rilascio prolungato) in base a dati di farmacocinetica provenienti da persone che hanno incluso l'appartenenza alla razza ispanica, caucasica, nera, e nativo-americana. Si deve usare cautela quando si trattano pazienti cinesi con Tredaptive in somministrazione concomitante con simvastatina o ezetimibe/simvastatina (in particolare con dosi di simvastatina di 40 mg o superiori). (vedere paragrafo 4.4).

Laropiprant: non è necessario aggiustamento della dose in base alla razza. La razza non ha effetti clinicamente significativi sulle farmacocinetiche di laropiprant in base ad un'analisi composta di dati di farmacocinetica provenienti da persone appartenenti alla razza caucasica, ispanica, nera, asiatica e nativo-americana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tredaptive

In studi non clinici sono stati osservati effetti solo in casi di esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto all'esposizione massima nell'uomo, indicando scarsa rilevanza per l'uso nell'uomo.

La sicurezza della somministrazione concomitante di acido nicotinico e laropiprant è stata studiata in cani e ratti. I reperti tossicologici in questi studi di somministrazione concomitante sono stati in linea con quelli osservati con acido nicotinico e laropiprant in somministrazione singola.

Acido nicotinico

Nei ratti sono state osservate degenerazione gastrica e vacuolizzazione degli epatociti dopo 6 mesi di somministrazione a livelli di esposizione di almeno 179 volte l'esposizione umana in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo. Sono state osservate retinopatia e/o lesioni corneali nei cani dopo 6 mesi di trattamento a valori di esposizione sistemica di almeno 240 volte l'esposizione umana in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

L'acido nicotinico non è risultato carcinogenico per i topi ai quali è stato somministrato per tutta la vita. I topi in questo studio sono stati trattati con dosi di circa da 9 a 13 volte la dose di acido nicotinico utilizzata nell'uomo di 2.000 mg/die misurato su base mg/m². L'acido nicotinico non ha mostrato effetti mutageni nei saggi *in vitro*.

Non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità correlati con l'acido nicotinico in ratti maschio e femmina fino a livelli di esposizione di circa 391 volte l'AUC umana dell'acido nicotinico in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

L'acido nicotinico non è stato teratogenico nei ratti e nei conigli rispettivamente fino a livelli di esposizione di circa 253 e 104 volte l'AUC umana dell'acido nicotinico alla dose giornaliera raccomandata nell'uomo. Nei ratti, effetti fetotossici (peso corporeo fetale significativamente diminuito associato con una diminuzione del numero delle vertebre sacrocaudali ossificate e con un aumento dell'incidenza di feti con siti di ossificazione incompleta) sono stati notati in assenza di qualsiasi segno di tossicità materna a livelli di esposizione di circa 959 volte l'AUC umana dell'acido nicotinico alla dose giornaliera raccomandata nell'uomo. Simili variazioni correlate al trattamento sono state osservate nei feti di conigli ma in presenza di tossicità materna a livelli di esposizione di circa 629 volte l'AUC umana dell'acido nicotinico alla dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

Laropiprant

In studi di tossicità a dose ripetuta fino a 6 mesi nei ratti sono stati osservati chetonuria e ipertrofia epatocellulare centrolobulare . Il reperto di ipertrofia epatocellulare centrolobulare è coerente con l'induzione enzimatica specifica nei roditori. Il livello al quale non vengono osservati effetti avversi (NOAEL) è stato di almeno 118 volte l'esposizione umana in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

Sono stati osservati aumenti dei livelli di alanina aminotrasferasi (ALT) in tutti gli studi sui cani, a livelli di esposizione sistemica pari ad almeno 14 volte l'esposizione umana in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata per l'uomo. Non sono stati osservati altri effetti in studi sul cane con esposizioni di almeno 100 volte l'esposizione umana in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

Laropiprant non è risultato carcinogenico a dosi più elevate fra quelli testate in studi di 2 anni su topi e ratti, pari ad almeno da 218 a 289 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

Laropiprant non è risultato mutageno o clastogenico in una serie di studi di tossicologia genetica.

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità in ratti maschio o femmina trattati con laropiprant prima dell'accoppiamento e durante il periodo dell'accoppiamento, a livelli di esposizione pari ad almeno 289 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

Laropiprant non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio a livelli di esposizione sistemica pari ad almeno da 153 a 438 volte l'esposizione nell'uomo in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo. Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato lievi diminuzioni correlate al trattamento del peso medio della madre e del feto, lievi aumenti della mortalità dei cuccioli, e un'incidenza aumentata di coste soprannumerarie e ossificazione incompleta dello sternebro nel feto a livelli di esposizione sistemica pari ad almeno 513 volte l'esposizione umana in base all'AUC della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa (E464)
Silice colloidale anidro (E551)
Sodio stearil fumarato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in PVC/Aclar: 2 anni

Blister Alluminio/Alluminio: 18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC /Aclar opaco con copertura in alluminio da premere contenenti 14 compresse a rilascio modificato. Confezioni da 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 compresse a rilascio modificato, confezione multipla contenente 196 (2 confezioni da 98) compresse a rilascio modificato e 49 x 1 compresse a rilascio modificato in un blister monodose perforato.

Blister in Alluminio/Alluminio con copertura da premere contenenti 7 compresse a rilascio modificato. Confezioni da 14, 28, 56, 168 compresse a rilascio modificato e 32 x 1 compresse a rilascio modificato in un blister monodose perforato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 Luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(O) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
ASTUCCIO**

ASTUCCIO (per blister alluminio/alluminio)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tredaptive 1.000 mg/20 mg compresse a rilascio modificato
Acido nicotinico/laropiprant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 1.000 mg di acido nicotinico e 20 mg di laropiprant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse a rilascio modificato
28 compresse a rilascio modificato
56 compresse a rilascio modificato
168 compresse a rilascio modificato
32 x 1 compresse a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/459/009 14 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/010 28 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/011 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/013 168 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/014 32 x 1 compresse a rilascio modificato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tredaptive

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**ASTUCCIO (per blister PVC/Aclar)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg compresse a rilascio modificato
Acido nicotinico/laropiprant

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 1.000 mg di acido nicotinico e 20 mg di laropiprant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse a rilascio modificato
28 compresse a rilascio modificato
56 compresse a rilascio modificato
84 compresse a rilascio modificato
98 compresse a rilascio modificato
168 compresse a rilascio modificato
196 compresse a rilascio modificato
Confezione multipla contenente 196 (2 confezioni da 98) compresse a rilascio modificato
49 x 1 compresse a rilascio modificato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/459/001 14 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/002 28 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/003 56 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/004 84 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/005 98 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/006 168 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/007 196 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/008 49 x 1 compresse a rilascio modificato
EU/1/08/459/012 196 (2 confezioni da 98) compresse a rilascio modificato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Tredaptive

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO INTERMEDIO

**Confezione multipla da 196 (2 confezioni da 98 compresse a rilascio modificato) senza blue box
(per blister PVC/Aclar)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tredaptive 1.000 mg/20 mg compresse a rilascio modificato
Acido nicotinico/laropiprant

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 1.000 mg di acido nicotinico e 20 mg di laropiprant.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

98 compresse a rilascio modificato. Elemento di una confezione multipla, non può essere venduta separatamente .

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/459/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg compresse a rilascio modificato
Acido nicotinico/Laropiprant

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tredaptive 1.000 mg/20 mg compresse a rilascio modificato acido nicotinico/laropiprant

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tredaptive e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tredaptive
3. Come prendere Tredaptive
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tredaptive
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Tredaptive e a che cosa serve

Questo medicinale si chiama Tredaptive. Contiene due diversi principi attivi:

- acido nicotinico, un medicinale che modifica il profilo lipidico e
- laropiprant, che riduce i sintomi delle vampate, un effetto collaterale comune dell'acido nicotinico.

Come agisce Tredaptive

Tredaptive viene usato in aggiunta alla dieta

- per abbassare i livelli di colesterolo 'cattivo'. Questo effetto viene raggiunto abbassando i livelli di colesterolo totale, di colesterolo LDL, di sostanze grasse dette trigliceridi e Apo B (un componente delle LDL) nel sangue.
- per aumentare i livelli di colesterolo 'buono' (colesterolo HDL) e di apo A-I (un componente delle HDL).

Cosa deve sapere sul colesterolo e sui trigliceridi.

Il colesterolo è uno dei diversi grassi contenuti nel sangue. Il colesterolo totale è costituito principalmente da colesterolo 'cattivo' (LDL) e colesterolo 'buono' (HDL).

Il colesterolo LDL è spesso detto colesterolo 'cattivo' perché si può accumulare nelle pareti delle arterie e formare delle placche. Nel tempo questi accumuli in forma di placca possono portare ad una ostruzione delle arterie. Questa ostruzione può rallentare o bloccare il flusso del sangue agli organi vitali come cuore e cervello. Quando il flusso sanguigno viene bloccato, le conseguenze possono essere un attacco cardiaco o un ictus.

Il colesterolo HDL è spesso detto colesterolo 'buono' perché aiuta ad impedire al colesterolo 'cattivo' di accumularsi nelle arterie e perché protegge dalle malattie del cuore.

I trigliceridi sono altri grassi presenti nel sangue. Possono aumentare il rischio di avere problemi di cuore.

Per la maggior parte delle persone, i problemi di colesterolo all'inizio non danno alcun sintomo. Il medico può misurare il colesterolo con una semplice analisi del sangue. Consulti regolarmente il medico per controllare il colesterolo e stabilire gli obiettivi del trattamento.

Tredaptive viene usato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in pazienti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista:

- quando non si possono controllare i suoi livelli di colesterolo soltanto con una statina (classe di medicinali per abbassare il colesterolo che agiscono nel fegato);
- quando non tollera una statina o quando l'uso di una statina non è raccomandato per lei.

Pazienti con dislipidemia mista combinata hanno alti livelli ematici di colesterolo LDL 'cattivo' e trigliceridi (un tipo di grasso), e bassi livelli di colesterolo HDL 'buono'. L'ipercolesterolemia primaria si ha quando i livelli di colesterolo nel sangue sono alti. Principalmente significa che l'ipercolesterolemia non ha alcuna causa identificabile.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tredaptive

Non prenda Tredaptive se

- è allergico ad acido nicotinico, a laropiprant, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- attualmente ha problemi di fegato.
- ha un'ulcera gastrica.
- ha un sanguinamento arterioso.

Non prenda Tredaptive se uno dei casi elencato sopra è applicabile a lei. Se non è sicuro, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Tredaptive.

Avvertenze e precauzioni

Riferisca al medico tutte le sue malattie. Si consulti con il medico o con il farmacista prima e mentre prende questo medicinale se:

- soffre di allergie.
- ha mai avuto malattie al fegato, litio (un disturbo del fegato che causa una colorazione gialla della pelle e della parte bianca dell'occhio), o malattie epatobiliari (del fegato e del dotto biliare).
- ha problemi renali.
- ha problemi alla tiroide.
- fa largo uso di bevande alcoliche.
- lei o qualcuno dei suoi familiari stretti ha un disturbo muscolare ereditario o ha mai avuto problemi di natura muscolare nel corso di terapia con medicinali per abbassare il colesterolo chiamati "statine" o fibrati.
- ha dolori muscolari non spiegabili, dolorabilità muscolare, o debolezza muscolare. Se ha questi sintomi ne parli subito con il medico.
- ha la glicemia alta o il diabete.
- soffre di cuore.
- prima di un'operazione chirurgica.
- soffre di gotta.
- ha bassi livelli di fosforo.
- ha un'età superiore ai 70 anni.
- se sta prendendo simvastatina (una statina) o un medicinale contenente simvastatina ed è cinese.

Se non è sicuro se questi casi si applichino a lei, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Tredaptive.

Analisi del sangue e controlli

- consulti regolarmente il medico per controllare i livelli di colesterolo LDL (cattivo) e HDL (buono) e i livelli di trigliceridi.
- Il medico dovrebbe farle fare un'analisi del sangue prima di iniziare il trattamento con Tredaptive per vedere se il suo fegato sta funzionando bene.
- Il medico potrà anche farle fare periodicamente analisi del sangue una volta iniziato il trattamento con Tredaptive per controllare il funzionamento del fegato e altri effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti

Tredaptive non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Pertanto, Tredaptive non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Tredaptive

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, le vitamine, e gli integratori a base di piante medicinali.

In particolare riferisca al medico o al farmacista se sta prendendo:

- medicinali per abbassare la pressione.
- medicinali per abbassare il colesterolo chiamati 'sequestranti degli acidi biliari', come la colestiramina.
- zidovudina, un medicinale per l'HIV.
- midazolam, un medicinale per far dormire prima di essere sottoposti ad alcune procedure mediche.
- vitamine o integratori che contengono acido nicotinico.
- clopidogrel e acido acetilsalicilico (ASA), medicinali per prevenire la formazione di pericolosi coaguli del sangue.
- medicinali per abbassare il colesterolo chiamati 'statine'.

Riferisca anche al medico se sta prendendo simvastatina (una statina) o un medicinale contenente simvastatina ed è cinese.

Se non è sicuro se qualcuno di questi casi riguardi lei, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Tredaptive.

Tredaptive con cibi, bevande e alcol

- Per diminuire la possibilità di avere vampate, eviti di bere bevande alcoliche o calde o di mangiare cibi piccanti in prossimità dell'assunzione della dose di Tredaptive.
- E' importante seguire i consigli del paragrafo 3 **Come prendere Tredaptive**.

Gravidanza e allattamento

Tredaptive non è raccomandato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Parli con il medico prima di prendere Tredaptive se:

- È incinta o prevede di restare incinta. Non si sa se Tredaptive può essere dannoso per il bambino ancora non nato.
- Allatta o prevede di allattare. Non si sa se Tredaptive passa nel latte materno. L'acido nicotinico tuttavia, che è un principio attivo di Tredaptive, passa nel latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il medico stabilirà se Tredaptive è adatto a lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone hanno sofferto di capogiro dopo aver preso Tredaptive. Se dovesse avere capogiri, deve evitare di guidare o usare macchinari dopo aver preso Tredaptive.

Tredaptive contiene lattosio

Tredaptive contiene uno zucchero che si chiama lattosio. Se il medico le ha detto che ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Tredaptive

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prendere

- Deve cominciare prendendo una compressa al giorno.
- Dopo 4 settimane il medico può aumentare la dose a 2 compresse al giorno.
- Se sta passando da un medicinale contenente 2.000 mg o più di acido nicotinico a rilascio prolungato, il medico può cominciare con due compresse di Tredaptive al giorno. Se sta passando da un medicinale con meno di 2.000 mg di acido nicotinico a rilascio prolungato, deve cominciare prendendo una compressa di Tredaptive al giorno. Dopo 4 settimane, il medico può aumentare la dose di Tredaptive a 2 compresse al giorno.

Come prendere

- Prenda Tredaptive una volta al giorno, la sera o prima di andare a letto.
- Prenda Tredaptive insieme a del cibo.
- Inghiotte la compressa intera. Affinchè il medicinale funzioni correttamente, non deve dividere, rompere, schiacciare, o masticare la compressa prima di inghiottirla.
- Eviti di bere bevande alcoliche o calde o di mangiare cibi piccanti prima di prendere la dose di Tredaptive. In questo modo diminuiranno le possibilità di avere vampate (arrossamento della pelle, sensazione di calore, prurito, o formicolio, in particolare al capo, al collo, al torace e nella parte superiore della schiena).
- L'uso di aspirina prima di prendere Tredaptive non offre una riduzione delle vampate superiore a quella fornita da Tredaptive da solo. Non è pertanto necessario l'uso di aspirina per ridurre i sintomi delle vampate. Se per qualsiasi altra ragione prende aspirina, continui a seguire i consigli del medico.

Se prende più Tredaptive di quanto deve

- in caso di sovradosaggio, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: vampate, mal di testa, prurito, nausea, capogiro, vomito, diarrea, dolore/disturbo addominale, mal di schiena.
- Se prende più Tredaptive di quello che dovrebbe contatti subito un medico o un farmacista.

Se dimentica di prendere Tredaptive

- Se si dimentica di prendere una compressa, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Continui con la dose abituale la sera successiva o prima di andare a letto il giorno successivo. Se tuttavia non prende la compressa per 7 o più giorni di seguito, parli con il medico prima di ricominciare a prendere Tredaptive.

Se interrompe il trattamento con Tredaptive

Non smetta di prendere Tredaptive senza parlarne con il medico. Il suo problema con il colesterolo può tornare.

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio sull'uso di Tredaptive, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati di Tredaptive sono:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- vampe (che abitualmente includono arrossamento della pelle, sensazione di calore, prurito, o formicolio, in particolare al capo, al collo, al torace e nella parte superiore della schiena). In caso di comparsa di vampe, i sintomi sono generalmente più evidenti all'inizio e abitualmente diminuiscono con il passare del tempo.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- formicolio o sensazione di diminuita sensibilità al tatto alle mani o ai piedi
- dolore addominale
- diarrea
- mal di stomaco o bruciore di stomaco
- nausea
- vomito
- prurito
- eruzione cutanea
- orticaria.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- gotta
- insomnia
- capogiro
- palpitazione (percezione del battito cardiaco)
- pressione del sangue bassa
- respiro corto
- cute secca
- eruzione cutanea con macchie rosse piatte
- dolore o dolorabilità muscolare
- brividi di freddo
- dolore
- gonfiore delle dita delle mani, delle dita dei piedi o delle caviglie

Inoltre uno o più dei seguenti sintomi sono stati segnalati come parte di una reazione allergica a Tredaptive.

- gonfiore del volto, delle labbra, della lingua, e/o della gola che possono causare difficoltà a respirare o ad inghiottire (angioedema, che può richiedere intervento medico immediato)
- svenimento
- respiro corto
- perdita del controllo sulle urine e sulle feci
- sudore freddo
- tremiti
- brividi di freddo
- aumento della pressione arteriosa
- gonfiore delle labbra
- sensazione di bruciore
- eruzione cutanea per tutto il corpo
- dolore articolare

- gonfiore delle gambe
- battito cardiaco accelerato.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- naso che cola
- diminuita tolleranza al glucosio (zucchero)
- ansia
- emicrania
- svenimento
- battito cardiaco rapido o irregolare
- capogiro quando ci si alza
- eruttazione
- ulcera dello stomaco
- patologia della cute con placche scure vellutate chiamata acantosi nigricans
- chiazze di pelle scura
- sudorazione
- debolezza muscolare
- debolezza
- gonfiore generalizzato

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Inoltre, durante l'esperienza post-marketing con Tredaptive e/o con altri prodotti a base di acido nicotinico (da solo e/o con alcuni altri medicinali usati per abbassare i livelli di colesterolo) sono state riportate:

- un'improvvisa reazione allergica grave (shock anafilattico). I sintomi comprendevano svenimento, respiro corto, respiro affannoso o difficoltà a respirare, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, prurito o orticaria cutanea. **Questa condizione richiede un immediato intervento medico**
- patologie dell'occhio chiamate ambliopia tossica e edema maculare cistoide che possono portare ad offuscamento, diminuzione o perdita della vista
- ingiallimento della cute e/o degli occhi (ittero)
- eruzione cutanea vesicolosa

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare Tredaptive

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo SCAD.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tredaptive

- I principi attivi sono acido nicotinico e laropiprant. Ciascuna compressa contiene 1.000 mg di acido nicotinico e 20 mg di laropiprant.

- Gli eccipienti sono: ipromellosa (E464), silice colloidale anidro (E551), sodio stearilfumarato, idrossipropilcellulosa (E463), cellulosa microcristallina (E460), croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato e magnesio stearato.

Il medicinale si presenta come una compressa a rilascio modificato. Questo significa che uno o più principi attivi sono rilasciati lentamente in un periodo di tempo.

Descrizione dell'aspetto di Tredaptive e contenuto della confezione

Ciascuna compressa a rilascio modificato si presenta a forma di capsula, bianco-biancastra, con "552" inciso su di un lato.

Blister in PVC/Aclar opaco con copertura in alluminio da premere in confezioni da 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 compresse a rilascio modificato, confezione multipla contenente 196 (2 confezioni da 98) compresse a rilascio modificato e 49 x 1 compresse a rilascio modificato in blister perforati monodose.

Blister in Alluminio/Alluminio con copertura da premere in confezioni da 14, 28, 56, 168 compresse a rilascio modificato e 32 x 1 compresse a rilascio modificato in blister perforati monodose.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Produttore

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
d poc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)
d poc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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

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

France
MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Ireland
Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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