

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tredaptive 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' aċidu nikotniku u 20 mg ta' laropiprant.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat fiha 128.4 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat.

Pillola bajda għal offwajt, għamla ta' kapsula, li għandha "552" ibbuzzat fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tredaptive huwa indikat għat-trattament tad-dislipidemija, b'mod partikolari f'pazjenti adulti li għandhom dislipidemija mhallta kkombinata (ikkaratterizzata minn livelli għolja ta' LDL-kolesterol u trigliceridi u HDL-kolesterol baxx) u f'pazjenti adulti b'iperkolesterolemija primarja (eterozigote familjali u mhux familjali).

Tredaptive għandu jintuża fil-pazjenti flimkien ma' inibituri HMG-CoA reductase (statins), meta l-effett tat-tbaxxija tal-kolesterol ta' monoterapija b'inibitur HMG-CoA reductase ma jkunx adegwat. Huwa jista' jintuża bħala monoterapija f'dawk il-pazjenti biss li fihom l-inibituri HMG-CoA reductase jkunu kkunsidrati bħala mhux xierqa jew mhux ittollerati. Dieti u trattamenti oħra mhux farmakoloġiċi (eż. eżerċizzju, tnaqqis tal-piż) għandhom jittkomplew matul it-terapija bi Tredaptive.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu hija pillola waħda li terhi l-mediċina b'mod modifikat (1,000 mg aċidu nikotniku/20 mg laropiprant) darba kuljum. Wara erba' ġimgħat, huwa rakkomandat li l-pazjenti jitmexxew għad-doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg meħuda bħala żewġ pilloli li jerhu l-mediċini b'mod modifikat (1,000 mg/20 mg kull waħda) darba kuljum. Doži akbar minn 2,000 mg/40 mg kuljum ma ġewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati.

Jekk Tredaptive ma jittehidx għal inqas minn 7 ijiem konsekuttivi, il-pazjenti jistgħu jerġgħu jibdwu it-terapija bl-aħħar doża mogħtija. Jekk Tredaptive ma jittehidx għal 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, il-bidu mill-ġdid tat-terapija għandu jsir bid-doża ta' 1,000 mg/20 mg għal ġimgħa, qabel ma wiehed jgħaddi għad-doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg.

Dawk il-pazjenti li jaqilbu minn 2,000 mg jew aktar ta' aċidu nikotniku li jerhi l-mediċina bil-mod jistgħu jibdwu Tredaptive bid-doża ta' 2,000 mg/40 mg. Il-pazjenti li jaqilbu minn anqas minn 2,000 mg ta' aċidu nikotniku li jerhi l-mediċina bil-mod għandhom jibdwu it-terapija bid-doża tal-bidu ta' 1,000 mg/20 mg u javvanzaw għal doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg wara erba' ġimgħat. Fil-

każ tal-pazjenti li jaqilbu minn aċidu nikotiniku ta' rilaxx immedjat għal Tredaptive, it-terapija għandha tinbeda bid-doża ta' 1,000 mg/20 mg u tghaddi għad-doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg wara erba' ġimgħat.

Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tredaptive ma ġietx stabbilita f'pazjenti pedjatriki li għandhom anqas minn 18-il sena. Dejta mhux disponibbli.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi

L-użu ta' Tredaptive f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliwi ma ġiex studjat. Bhal prodotti mediċinali oħra ta' l-aċidu nikotiniku, Tredaptive huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom disfunzjoni tal-fwied sinifikanti jew mhux spjegata. Huwa għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi, minhabba li l-aċidu nikotiniku u l-metaboliti tiegħu jitnehhew primarjament mill-kliwi (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Terapija konkomitanti

L-acetylsalicylic acid ma jipprovdi l-ebda tnaqqis addizzjonali tal-fawra aktar minn dik miksuta bi Tredaptive. Għalhekk, mhux mehtieg trattament bl-acetylsalicylic acid biex itaffi s-sintomi tal-fawra (ara sezzjoni 5.1).

Minhabba li l-ġhoti fl-istess hin ta' sekwestranti ta' l-aċidu biljari jista' jnaqqas il-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali aċidużi bħall-aċidu nikotiniku, huwa rakkomandat li Tredaptive jingħata > siegħa qabel jew > 4 sigħat wara l-ġhoti ta' sekwestrant ta' l-aċidu biljari (ara sezzjoni 4.5).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittiehdu shah, mal-ikel, filgħaxija jew qabel l-irqad. Biex tippreserva l-karatteristiċi li terhi l-mediċina b'mod modifikat, m'għandekx taqsam, tkisser, tfarrak jew tomghod il-pilloli qabel ma tiblagħhom. Biex titnaqqas il-possibbiltà ta' fawra, persuna għandha tevita li tixrob l-alkohol jew xarbiet shan jew li tiekol ikel pikkkanti fil-hin li jinbela' l-prodott mediċinali.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Disfunzjoni tal-fwied sinifikanti jew mhux spjegata.
- Mard attiv ta' l-ulċera peptika.
- Fsada arterjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta Tredaptive jingħata fl-istess hin ma' statin, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dak il-prodott mediċinali partikolari.

Effetti fuq il-fwied

Il-qlib minn aċidu nikotiniku (kristallin) ta' rilaxx immedjat għal Tredaptive ma ġiex studjat. Madankollu, sehew kazijiet ta' tossiċità epatika severa, fosthom nekrosi epatika fulminanti, f'pazjenti li qalbu minn aċidu nikotiniku ta' rilaxx immedjat għal aċidu nikotiniku li jahdem fit-tul b'dożi ekwivalenti. Għalhekk, il-pazjenti li jaqilbu minn aċidu nikotiniku ta' rilaxx immedjat għal Tredaptive għandhom jinbdew bid-doża ta' 1,000 mg/20 mg.

Tredaptive għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jikkunsmaw kwantitajiet sostanzjali ta' alkohol u/jew li għandhom storja passata ta' mard tal-fwied.

Bhal terapija ohra li jgħaxxi l-lipidi, il-prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku ġew assoċjati ma' testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Iż-żidiet fit-transaminase kienu reversibbli malli twaqqfet it-terapija.

Huma rakkomandati testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel ma tinbeda t-terapija, kull 6 sa 12-il ġimgħa għall-ewwel sena, u perjodikament (eż. kull sitt xhur) minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti li jiżviluppaw żidiet fil-livelli ta' transaminase għandhom jiġu mmonitorjati sakemm l-abnormalitajiet jitolqu. Jekk zieda fl-alanine aminotransferase (ALT) jew fl-aspartate aminotransferase (AST) ta' ≥ 3 X ULN tippersisti, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew twaqqif ta' Tredaptive.

Effett fuq il-muskolu skeletriku

Każijiet rari ta' mijopatija/rhabdomyolysis ġew assoċjati ma' l-għoti fl-istess hin ta' dozi li jibdlu l-livell tal-lipidi ta' aċidu nikotiniku ($\geq 1,000$ mg/kuljum) u inibituri HMG-CoA reductase (statins) (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba li jikkunsidraw terapija kkombinata bl-istatins u Tredaptive għandhom iqisu b'għaqqal il-vantaġġi u r-riskji potenzjali u għandhom jimmonitorjaw sewwa l-pazjenti għal kwalunkwe sinjali u sintomi ta' uġiġh, sensittività, jew dgħjufija fil-muskoli, b'mod partikolari matul l-ewwel xhur tat-terapija u meta d-doża ta' xi wiehed mill-prodotti mediċinali tizzied. F'sitwazzjonijiet bhal dawn għandu jiġi kkunsidrat creatine kinase (CK) perjodiku fis-serum, iżda ma hemm l-ebda garanzija li tali monitoraġġ se jimpedixxi li ssehh mijopatija severa.

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' pre-dispożizzjoni għal rhabdomyolysis.

- Età > 70 sena
- Indeboliment tal-kliewi
- Ipotiroidiżmu mhux ikkontrollat
- Storja personali jew familjari ta' disturbi muskolari ereditarji
- Storja preċedent ta' tossiċità muskolari bi statin jew fibrat
- Abbuż mill-alkohol.

Jekk issehh uġiġh muskolari, dgħjufija jew bughawwieġ waqt li pazjent ikun qiegħed jirċievi Tredaptive bi statin, għandhom jitkejjl l-livelli CK tagħhom. Jekk dawn il-livelli jinstabu, fin-nuqqas ta' eżerċizzju qawwi, li jkunu elevati ferm ($> 5 \times$ ULN), it-trattament għandu jitwaqqaf.

Razza

F'analizi interim tar-risultati kliniċi ta' studju li għadu għaddej, kumitat indipendenti ta' monitoraġġ tas-sigurtà identifika frekwenza oghla milli mistennija ta' mijopatija f'pazjenti Ċiniżi li kienu qegħdin jiehdu Tredaptive u simvastatin 40 mg. Għaldaqstant, għandha tingħata attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti Ċiniżi bi Tredaptive mogħti flimkien ma' simvastatin jew ma' ezetimibe/simvastatin (b'mod partikolari dozi ta' simvastatin ta' 40 mg jew oghla). Minhabba li r-riskju ta' mijopatija bi statins huwa relatat mad-doża, l-użu ta' Tredaptive ma' simvastatin 80 mg jew ma' ezetimibe/simvastatin 10/80 mg mhuwiex rakkomandat f'pazjenti Ċiniżi. Mhuwiex magħruf jekk hemmx riskju miżjud ta' mijopatija f'pazjenti Asjatiċi oħrajn ikkurati bi Tredaptive mogħti fl-istess hin ma' simvastatin jew ma' ezetimibe/simvastatin.

Disfunzjoni tal-fwied

Minhabba li l-aċidu nikotiniku u l-metaboliti tiegħu jitnehhew mill-kliewi, Tredaptive għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom disfunzjoni tal-kliewi.

Effett fuq il-glukożju

Il-prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku ġew assoċjati ma' żidiet fil-livelli ta' glukożju fid-dem (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti diabetiċi jew potenzjalment diabetiċi għandhom jiġu osservati mill-qrib. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-dieta u/jew fit-terapija ipoglikemika.

Sindrome koronarju akut

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotniku ohrajn, ghandha tintuża kawtela meta Tredaptive jintuża f'pazjenti b'angina instabbli jew fil-fażi akuta ta' MI, b'mod partikolari meta dawn il-pazjenti jkunu qeghdin jirċievu wkoll prodotti mediċinali vasoattivi bhal nitrati, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, jew sustanzi ta' imblokk adrenerġiċi.

Effetti ematoloġiċi

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotniku ohrajn, Tredaptive (2,000 mg/40 mg) ġie assoċjat ma' tnaqqis żgħir fl-għadd tal-plejtlits (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, il-pazjenti sottoposti għal kirurgija għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni.

Effett fuq l-aċidu uriku

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotniku ohrajn, Tredaptive (2,000 mg/40 mg) ġie assoċjat ma' żidiet żgħar fil-livelli ta' l-aċidu uriku (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, Tredaptive għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bil-gotta jew predisposti għaliha.

Ipofosfatemija

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotniku ohrajn, Tredaptive kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir fil-livelli ta' fosfru. Għalhekk, il-pazjenti b'riskju għal ipofosfatemija għandhom jiġu sorveljati mill-qrib.

Informazzjoni ohra

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotniku ohrajn, pazjenti bi storja ta' suffejra, disturbi epato-biljari jew ulċera peptika għandhom jiġu osservati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Sustanza mhux attiva

Tredaptive fih il-lattożju. Pazjenti bi problemi ereditarji ta' intolleranza għall-galattożju, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin tal-glukożju-galattożju m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ix-xorb tal-alkohol jew ta' xorb shum jew it-tehid ta' ikel pikkanti jista' jkabbar l-effetti ta' fawra u għalhekk dawn għandhom jiġu evitati mal-hin ta' ingestjoni ta' Tredaptive.

L-aċidu nikotniku

Effetti ta' l-aċidu nikotniku fuq prodotti mediċinali ohra

Terapija kontra l-pressjoni għolja: L-aċidu nikotniku jista' jqawwi l-effetti ta' sustanzi ta' imblokk ganglijoniċi u prodotti mediċinali vasoattivi bhal nitrati, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, u sustanzi li jimblokkaw ir-riċetturi adrenerġiċi, li jwassal għal pressjoni baxxa posturali.

Inibituri HMG-CoA reductase: Meta simvastatin jithallat ma' l-aċidu nikotniku, kienet osservata zieda modesta fl-AUC u l-C_{max} ta' l-aċidu ta' simvastatin (il-forma attiva ta' simvastatin), li jista' ma jkollhiex rilevanza klinika. L-interazzjoni farmakokinetika ta' Tredaptive ma' l-istatins ġiet studjata biss b'simvastatin (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq l-aċidu nikotniku

Sekwestranti ta' l-aċidu biljari: Minhabba li l-għoti fl-istess hin ta' sekwestranti ta' l-aċidu biljari jista' jnaqqas il-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali aċidużi bħall-aċidu nikotniku, huwa rakkomandat li Tredaptive jingħata > siegħa qabel jew > 4 siegħat wara l-għoti ta' sekwestrant ta' l-aċidu biljari.

Supplimenti li fihom l-aċidu nikotniku: Vitamini jew supplimenti nutrizzjonali ohra li fihom (≥ 50 mg/gurnata) ta' aċidu nikotniku (jew nicotinamide) ma ġewx studjati ma' Tredaptive. It-tobba għandhom jikkunsidraw l-ammont ta' aċidu nikotniku meħud mill-vitamini u s-supplimenti nutrizzjonali meta jordnaw Tredaptive.

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali / testijiet tal-laboratorju: F'testijiet tal-glukożju fl-awrina, l-aċidu nikotniku jista' jagħti wkoll reazzjonijiet pożittivi foloz ma' soluzzjoni tas-sulfat kupriku (reagent ta' Benedict).

Laropiprant

Effetti ta' laropiprant fuq prodotti mediċinali ohra

Midazolam: Dożi multipli ta' laropiprant 40 mg ma' affettwawx il-farmakokinetika ta' midazolam, substrat sensittiv ta' CYP3A4. Għalhekk, laropiprant mhuwiex induttur jew inibitur ta' CYP3A4. Madankollu, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' metabolit ta' midazolam, 1'-hydroxymidazolam, żdiedu b'madwar darbtejn b'diversi dożi ta' laropiprant. Minhabba li 1'-hydroxymidazolam huwa metabolit attiv, l-effett sedattiv ta' midazolam jista' jiżdied u għandha tintuża kawtela meta laropiprant jingħata fl-istess hin ma' midazolam.

Prodotti mediċinali ohra: L-ghoti fl-istess hin ta' laropiprant 40 mg ma' midazolam zied l-AUC_{0-∞} u l-C_{max} ta' 1'-hydroxymidazolam, metabolit ta' midazolam, bi 98 % u 59 %, rispettivament. 1'-hydroxymidazolam huwa metabolizzat prinċipalment mill-uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) 2B4 u 2B7. Studji kliniċi u *in vitro* jsostnu l-konkluzjoni li laropiprant huwa inibitur hafif għal moderat ta' UGT2B4/UGT2B7. Huma ftit ta' l-prodotti mediċinali li huma magħrufa li jiġu metabolizzati prinċipalment minn UGT2B4 jew UGT2B7. Għandha tintuża attenzjoni meta Tredaptive jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati primarjament minn UGT2B4 jew UGT2B7, per eżempju zidovudine.

Fi studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott, laropiprant ma kellu ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' dawn il-prodotti mediċinali li ġejjin: simvastatin, warfarin, kontraċettivi orali, rosiglitazone u digoxin. Fuq il-bażi ta' din l-informazzjoni, laropiprant mhux mistenni li jikkawża interazzjonijiet ma' substrati ta' l-isoenzimi CYP 3A4, 2C9, 2C8 u l-glikoproteina-P umana (P-gp). Fi studji *in vitro*, laropiprant ma impediex reazzjonijiet medjati minn CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2E1.

Clopidogrel: Fi studju kliniku, ma kien hemm ebda effett sinifikanti ta' laropiprant fuq l-inibizzjoni ta' aggregazzjoni tal-plejtlits indotti mill-ADP bi clopidogrel, iżda kien hemm żieda modesta fl-inibizzjoni ta' aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen bi clopidogrel. Dan l-effett mhuwiex probabbli li jkun klinikament importanti minhabba li laropiprant ma ziedx il-hin ta' fsada meta mogħti fl-istess hin ma' clopidogrel tul l-intervall tad-dożaġġ.

Acetylsalicylic acid: Fi studju kliniku, l-ghoti fl-istess hin ta' laropiprant ma' l-acetylsalicylic acid ma kellux effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen jew fuq il-hin tal-fsada meta mqabbel ma' trattament bl-acetylsalicylic acid biss (ara sezzjoni 5.1).

Acetylsalicylic acid u clopidogrel: Fi studju kliniku f'pazjenti dislipidimiċi li kienu qed jirċievu kemm acetylsalicylic acid (81 mg) kif ukoll clopidogrel (75 mg), laropiprant ikkawża inibizzjoni temporanja (4 sigħat wara d-doża) tal-funzjoni tal-plejtlits *in vivo* (hekk kif evalwat minn studji dwar il-hin ta' kemm iddum il-fsada u t-twahħil tal-plejtlits), iżda ftit li xejn kellu effett tul l-intervall bejn id-dożi. Pazjenti li jirċievu Tredaptive fl-istess hin ma' acetylsalicylic acid u clopidogrel għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib hekk kif rakkomandat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawkw il-prodotti mediċinali u għandhom ikunu mgħarrfa li jista' jkun li jdum aktar mis-soltu biex jieqaf johrog id-demmu u li għandhom jirrappurtaw kwalunkwe fsada mhux tas-soltu (sit jew kemm idum) lit-tabib tagħhom.

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq laropiprant

Inibitur ta' CYP3A4: Clarithromycin (inibitur b'saħħtu ta' CYP3A4 u P-gp) ma kellux effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant. Laropiprant mhux substrat tal-P-gp umana, u għalhekk inibituri ohra ta' CYP3A4 u/jew P-gp ukoll mhumix mistennija li jkollhom impatt kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Tredaptive

M'hemm ebda informazzjoni dwar l-użu kombinat ta' l-aċidu nikotniku u laropiprant f'nisa tqal. Il-kombinazzjoni ma gietx ittestjata fi studji tat-tossiċità riproduttiva. Mhux maghruf ir-riskju potenzjali għall-bniedem. Għalhekk Tredaptive m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm bżonn ċar.

Aċidu nikotniku

M'hemm ebda dejta adegwata mill-użu ta' aċidu nikotniku f'doża għolja f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità fl-iżvilupp tal-fetu f'doži għoljin ta' aċidu nikotniku (ara sezzjoni 5.3).

Laropiprant

M'hemm ebda dejta mill-użu ta' laropiprant f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità fl-iżvilupp tal-fetu f'doži għoljin ta' laropiprant (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Tredaptive

Ma sarux studji bi Tredaptive fuq bhejjem iredgħu. Deċizzjoni dwar jekk jitkomplexx/jitwaqqaf it-treddigh jew jekk titkomplexx/titwaqqaf it-terapija għandha ssir billi jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Tredaptive għall-mara.

Aċidu nikotniku

L-aċidu nikotniku johroġ fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Laropiprant

Mhux maghruf jekk laropiprant johroġ fil-ħalib tas-sider uman. Studji fuq bhejjem urew il-ħruġ ta' laropiprant fil-ħalib.

Fertilità

Studji f'annimali mhumex bizzżejied fir-rigward ta' indeboliment fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issaq u tħaddem magni

Meta wiehed isaq vetturi jew iħaddem magni, irid iżomm f'moħħu li ġew irrappurtati każi ta' sturdament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi provi kliniċi, aktar minn 5,700 pazjent irċevew Tredaptive wahdu jew ma' inibitur HMG-CoA reductase.

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-fawra hija l-aktar reazzjoni avversa komuni ta' Tredaptive. Il-fawra hija prominenti l-aktar fir-ras, l-ghonq u l-parti ta' fuq tat-torso. Fi grupp ta' erba' provi kliniċi attivi jew ikkontrollati bil-placebo (N=4,747, n=2,548 li ħadu Tredaptive), il-fawra kienet irrappurtata fi 12.3 % tal-pazjenti li ħadu Tredaptive. F'dawn l-istudji, il-perċentwali ta' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Tredaptive, aċidu nikotniku (formulazzjonijiet li jerhu l-medicina bil-mod miġburin f'daqqa) jew placebo/simvastatin miġburin f'daqqa li ma komplewx it-trattament minħabba xi sintomu relatat mal-fawra (fawra, shana, ħakk u tingiz) kien ta' 7.2 %, 16.6 %, u 0.4 %, rispettivament.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrappurtati bi Tredaptive (bi jew mingħajr statin) waqt studji kliniċi u/jew waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skond dawn li ġejjin: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), Rari hafna ($< 1/10,000$), Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Rari</i> : rinite
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Mhux komuni</i> : reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (ara taħt) <i>Rari</i> : angjoedima; sensittività eċċessiva tat-tip I <i>Mhux magħruf</i> : xokk anafilattiku
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Mhux komuni</i> : gotta <i>Rari</i> : indeboliment fit-tolleranza għall-glucose
Disturbi psikjatriċi	<i>Mhux komuni</i> : insomnja <i>Rari</i> : ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni</i> : uġigh ta' ras; parestesija <i>Mhux komuni</i> : sturdament <i>Rari</i> : emigranja; sinkope
Disturbi fil-qalb	<i>Mhux komuni</i> : palpitazzjonijiet <i>Rari</i> : fibrillazzjoni tal-atriju u aritmiji oħra tal-qalb; takikardija
Disturbi vaskulari	<i>Komuni hafna</i> : fwawar <i>Mhux komuni</i> : pressjoni baxxa <i>Rari</i> : pressjoni baxxa skont il-qagħda
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Mhux komuni</i> : qtugħ ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni</i> : uġigh fl-addome; dijarea; dispepsja; tqalligh; rimettar <i>Rari</i> : edima fil-halq u l-wiq; ulċera fl-istonku
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Mhux magħruf</i> : saffeja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni</i> : eritema; hakk; raxx; urtikarja <i>Mhux komuni</i> : ġilda xotta; raxx makulari <i>Rari</i> : acanthosis nigricans; iperpigmentazzjoni; għaraq (bil-lejl jew għaraq kiesah) <i>Mhux magħruf</i> : raxx vesikulari jew vesikulobulluż
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	<i>Mhux komuni</i> : mijalgja <i>Rari</i> : dghufija fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni</i> : thoss is-shana <i>Mhux komuni</i> : tkexkix ta' bard; uġigh; edima periferali <i>Rari</i> : astenja; edima fil-wiċċ; edima mifruxa
Investigazzjonijiet	<i>Komuni</i> : zieda fil-livelli tal-ALT u/jew l-AST (konsekuttivi, $\geq 3 \times \text{ULN}$), glucose fl-istat sajjem (ara taħt) <i>Mhux komuni</i> : zieda fil-livelli ta' CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), LDH, uric acid (ara taħt) <i>Rari</i> : zieda fil-livelli tal-bilirubin totali u tal-amylase; tnaqqis fil-fosfru u fl-ghadd tal-plejtlits (ara taħt)

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Kienet irrappurtata reazzjoni li apparentement kienet sensittività eċċessiva ($< 1\%$). Din hija kkaratterizzata minn bosta sintomi li jistghu jinkludu: angjoedima, hakk, eritema, parastezija, telfien mis-sensi, rimettar, urtikarja, fawra, dispneja, dardir, inkontinenza ta' l-awrina u l-ippurgar, għaraq kiesah, roghda, kesha, pressjoni tad-demmm aktar għolja, nefha fix-xufftejn, sensazzjoni ta' hruq, eruzzjoni tal-medicina, artralġja, nefha fis-sieq, u takikardija.

Investigazzjonijiet

Židiet ċari u persistenti tat-transaminases fis-serum ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti (ara sezzjoni 4.4). Fl-istudji kliniċi kkontrollati, l-inċidenza taż-żidiet kliniċi importanti fit-transaminases fis-serum (ALT u/jew AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, konsekuttivi) kienet ta' 1.0 % għall-pazjenti trattati bi

Tredaptive bi jew mingħajr statin. Dawn iż-żidiet ġeneralment kienu bla sintomi u reġġu lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-terapija jew bi trattament li ssokta.

Żidiet kliniċi importanti ta' CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) deheru f'0.3 % tal-pazjenti trattati bi Tredaptive bi jew mingħajr statin (ara sezzjoni 4.4).

Valuri abnormali oħra tal-laboratorju li ġew irrappurtati kienu żidiet fl-LDH, fil-glukożju waqt sawm, fl-aċidu uriku, fil-bilirubina totali, u fl-amylase, u tnaqqis fil-fosfru u fl-għadd tal-plejtlits (ara sezzjoni 4.4).

Bhal bi prodotti mediċinali oħra ta' l-aċidu nikotiniku, żidiet fil-glukożju tas-sawm (żieda medja ta' madwar 4 mg/dL), u aċidu uriku (bidla medja mil-linja bażi ta' +14.7 %), u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits (bidla medja mil-linja bażi ta' -14.0 %) ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati ma' Tredaptive (2,000 mg/40 mg) (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti bid-dijabete, ġiet osservata żieda medja fil-HbA1c ta' 0.2 % (fejn modifika ta' terapija ipoglimika kienet permessa).

Reazzjonijiet avversi addizzjonali rrappurtati bi prodotti mediċinali ta' aċidu nikotiniku oħrajn
Reazzjonijiet avversi addizzjonali li ġew irrappurtati bi prodotti mediċinali ta' aċidu nikotiniku oħrajn (bi jew mingħajr statin) waqt l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq jew fi provi kliniċi jinkludu li ġejjin:

Disturbi fl-għajnejn: Edima makulari taċ-ċistojde, amblijopja tossika.

4.9 Doża eċċessiva

Tredaptive

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa raġonevoli li jintużaw il-miżuri sintomatiċi u supportivi tas-soltu. Ġew irrappurtati każi ta' doża eċċessiva; l-akbar doża ta' Tredaptive li ttiehdet kienet 5,000 mg/100 mg. Il-pazjenti kollha rkupraw mingħajr sekveli. L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni mill-persuni li rċevew din id-doża oghla kienu konsistenti ma' doża għolja ta' aċidu nikotiniku u kienu jinkludu: fawra, uġiġh ta' ras, ħakk, dardir, sturdament, rimettar, dijarea, uġiġh/skonfort epigastriku u addominali, u wġiġh fid-dahar. L-abnormalitajiet tal-laboratorju kienu jinkludu żidiet fl-amylase u l-lipase, tnaqqis fl-ematokrit u demm mohbi fl-ippurgar.

L-aċidu nikotiniku

Għal doża eċċessiva ta' aċidu nikotiniku, għandhom jintużaw miżuri supportivi.

Laropiprant

Waqt provi kliniċi kkontrollati f'individwi b'saħħithom, dożi singoli sa 900 mg laropiprant u dożi multipli sa 450 mg darba kuljum għal 10 ijiem ġeneralment kienu ttollerati sewwa. M'hemmx esperjenza b'dożi f'fuq minn 900 mg fil-bnedmin. Kienet osservata aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen f'individwi li hađu bosta dożi ta' 300 mg jew aktar (ara sezzjoni 5.1).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, aċidu nikotiniku u derivattivi, Kodiċi ATC: C10AD52.

Tredaptive fih l-aċidu nikotiniku, li f'dożi terapewtiċi huwa sustanza li timmodifika l-lipidi, u laropiprant, antagonist selettiv b'saħħtu tar-riċettur tal-prostaglandin D₂ (PGD₂) sottotip 1 (DP₁). L-aċidu nikotiniku jbaxxi l-livelli tal-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità baxxa (LDL-C), tal-kolesterol totali (TC), tal-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità baxxa ħafna (VLDL-C), ta' l-apolipoproteina B (apo B, il-proteina LDL prinċipali), tat-trigliceridi (TG), u tal-lipoproteina(a) (Lp(a), partikula LDL modifikata) u jgħolli l-livelli tal-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità għolja (HDL-C) u ta' l-

apolipoproteina A-I (apo A-I, il-komponent prinċipali ta' proteina ta' l-HDL). Laropiprant irażżan il-fawra medjata minn PGD₂ assoċjata ma' l-ghoti ta' l-aċidu nikotiniku. Laropiprant m'għandu l-ebda effett fuq il-livelli tal-lipidi u lanqas ma jinterferixxi ma' l-effetti ta' l-aċidu nikotiniku fuq il-lipidi.

Aċidu nikotiniku

Il-mod kif jaħdem

Il-mekkaniżmi li bihom l-aċidu nikotiniku jimmodifika l-profil tal-lipidi fil-plasma mhuwiex mifhum kompletament. L-aċidu nikotiniku jimpedixxi r-rilaxx ta' aċidi grassi ħielsa (FFA – free fatty acids) mit-tessut xahmi, li jista' jikkontribwixxi għat-tnaqqis fl-LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, u Lp(a) fil-plażma, kif ukoll għaž-żieda fl-HDL-C, u l-apo A-I, li kollha huma assoċjati ma' riskju kardjovaskulari aktar baxx. Spjegazzjonijiet oħra li ma jinvokawx it-tnaqqis tal-FFA bħala l-fattur prinċipali tal-modifika tal-profil tal-lipidi jinkludu l-inibizzjoni medjata mill-aċidu nikotiniku tal-lipogenesi *de novo* u l-esterifikazzjoni ta' l-aċidi grassi għal TG fil-fwied.

Effetti farmakodinamiċi

L-aċidu nikotiniku jikkawża ċaqliq relattiv fid-distribuzzjoni tas-sottokategoriji ta' LDL minn partikoli żgħar u densi (l-aktar aterogeniċi) għal partikoli LDL akbar. L-aċidu nikotiniku jgħolli wkoll is-sottofrazzjoni ta' l-HDL₂ għal livell oghla mis-sottofrazzjoni HDL₃, u b'hekk iżid il-proporzjon HDL₂:HDL₃, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fir-riskju ta' mard kardjovaskulari. Huwa ipotizzat li l-HDL jipparteċipaw fit-trasport tal-kolesterol mit-tessuti lura lejn il-fwied, li jrażżan l-infjammazzjoni vaskulari assoċjata ma' l-aterosklerozi, u li għandhom effetti anti-ossidattivi u anti-trombotiċi.

Bħal-LDL, il-lipoproteini rikki fit-trigliceridi mizjuda bil-kolesterol fosthom il-VLDL, il-lipoproteini ta' densità intermedja (IDL), u l-fdalijiet jistgħu wkoll jipprova u l-aterosklerozi. Livelli għoljin ta' TG fil-plażma sikwit jinstabu fi trijade ma' livelli baxxi ta' HDL-C u partikoli żgħar ta' LDL, kif ukoll flimkien ma' fatturi ta' riskju metaboliċi mhux lipidi għal mard tal-qalb koronarju (CHD).

It-trattament bl-aċidu nikotiniku jnaqqas ir-riskju ta' mewt u episodji kardjovaskulari, u jrażżan il-progressjoni jew itejjeb ir-rigressjoni tal-leżjonijiet aterosklerotiċi. Il-Proġett tal-Medicina Koronarja, studju ta' hames snin li tlesta fl-1975, wera li l-aċidu nikotiniku kellu benefiċċju statistikament sinifikanti fit-tnaqqis ta' l-infarti mijokardjaci (MI) rikorrenti mhux fatali f'irġiel ta' bejn 30 u 64 sena bi storja ta' MI. Għalkemm il-mortalità totali kienet simili fiż-żewġ gruppi wara hames snin, fl-istudju kumulattiv ta' wara (*cumulative follow-up*) li dam għaddej hmistax-il sena kien hemm 11 % anqas imwiet fil-grupp ta' l-aċidu nikotiniku meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

Laropiprant

Il-mod kif jaħdem

Il-fawra indotta mill-aċidu nikotiniku hija medjata primarjament mir-rilaxx tal-prostaglandin D₂ (PGD₂) fil-ġilda. Studji ġenetiċi u farmakoloġiċi f'mudelli ta' l-annimali taw evidenza li l-PGD₂, li jaħdem permezz tad-DP₁, wiehed miż-żewġ riċetturi għall-PGD₂, għandu rwol prinċipali fit-tifwir indott mill-aċidu nikotiniku. Laropiprant huwa antagonist qawwi u selettiv tad-DP₁. Laropiprant mhux mistenni li jimpedixxi l-produzzjoni tal-prostaglandins.

Effetti farmakodinamiċi

Laropiprant ġie muri li huwa effettiv biex inaqqas is-sintomi ta' fawra indotti mill-aċidu nikotiniku. It-tnaqqis fis-sintomi ta' fawra (evalwati mill-kwestjonarji fil-pazjenti) kien korrelat ma' tnaqqis fil-vażodilatazzjoni indotta mill-aċidu nikotiniku (evalwata bil-kejl tal-fluss tad-demmi fil-ġilda). F'individwi b'saħħithom li rċevew Tredaptive, it-trattament ta' qabel bl-acetylsalicylic acid 325 mg ma kellu ebda effetti benefiċi addizzjonali fit-tnaqqis tas-sintomi ta' fawra indotti mill-aċidu nikotiniku meta mqabbel ma' Tredaptive wahdu (ara sezzjoni 4.8).

Laropiprant għandu affinità wkoll għar-riċettur tat-thromboxane A₂ (TP) (għalkemm huwa sostanzjalment anqas b'saħħtu fit-TP meta mqabbel mad-DP₁). TP għandu rwol fil-funzjoni tal-plejtlits; madankollu, dożi terapewtiċi ta' laropiprant ma kellhom ebda effetti kliniku rilevanti fuq il-hin tal-fsada u l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen (ara sezzjoni 4.5).

Studji kliniċi

Effetti fuq il-lipidi

Tredaptive kien effikaċi b'mod konsistenti fis-subpopolazzjonijiet ta' pazjenti prespeċifikati kollha definiti permezz tar-razza, is-sess, il-livelli bażiċi ta' LDL-C, HDL-C u TG, jew l-età u l-istejtus tad-dijabete.

Fi studju b'aktar minn ċentru wiehed, double blind, ikkontrollat bi placebo ta' 24 ġimgha, pazjenti li hađu Tredaptive (2,000 mg/40 mg) bi jew minghajr statin, meta mqabbla ma' placebo, kellhom tnaqqis sinifikanti fl-LDL-C (-18.9 % vs. -0.5 %), TG (-21.7 % vs. 3.6 %), LDL-C:HDL-C (-28.9 % vs. 2.3 %), non-HDL-C (-19.0 % vs. 0.8 %), apo B (-16.4 % vs. 2.5 %), TC (-9.2 % vs. -0.6 %), Lp(a) (-17.6 % vs. 1.1 %), u TC:HDL-C (-21.2 % vs. 1.9 %) kif ukoll żidiet sinifikanti fl-HDL-C (18.8 % vs. -1.2 %), u l-apo A-I (11.2 % vs. 4.3 %) kif imkejla mill-bidla perċentwali mil-linja bażi. B'mod ġenerali, l-effetti tat-trattament bejn il-gruppi fuq il-parametri kollha tal-lipidi kienu konsistenti tul is-sottogruppi kollha tal-pazjenti eżaminati. Il-pazjenti li kienu qeghdin jirċievu Tredaptive, aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod), jew placebo kienu qeghdin jiehdu wkoll statins (29 % atorvastatin [5-80 mg], 54 % simvastatin [10-80 mg], 17 % statins ohra [2.5-180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), li 9 % minnhom kienu qeghdin jiehdu wkoll ezetimibe [10 mg]. L-effett fuq il-lipidi kien simili kemm jekk Tredaptive inghata b'phala monoterapija kif ukoll jekk żdied ma' terapija kontinwa bl-istatins bi jew minghajr ezetimibe.

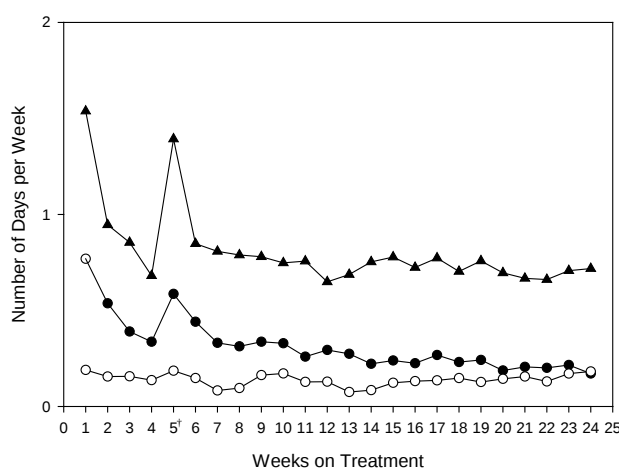
Ir-risponsi tal-LDL-C, HDL-C u TG aġġustati għall-placebo deheru akbar fost in-nisa meta mqabbla ma' l-irġiel u deheru akbar fost pazjenti anzjani (≥ 65 sena) meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar fl-età (< 65 sena).

Fi studju fattorjali, multi-ċentri, *double-blind*, ta' 12-il ġimgha, Tredaptive 1,000 mg/20 mg mogħti fl-istess hin ma' simvastatin, meta mqabbel ma' simvastatin waħdu jew Tredaptive 1,000 mg/20 mg waħdu, għal 4 ġimghat, naqqas b'mod sinifikanti l-LDL-C (-44.2%, -37.4%, -8.2% rispettivament), it-TG (-25.8%, -15.7%, -18.7% rispettivament), it-TC (-27.9%, -25.8%, -4.9% rispettivament) u zied b'mod sinifikanti l-HDL-C (19.2%, 4.2%, 12.5% rispettivament). Tredaptive 2,000 mg/40 mg mogħti flimkien ma' simvastatin, meta mqabbel ma' simvastatin waħdu jew ma' Tredaptive 2,000 mg/40 mg waħdu għal 12-il ġimgha, naqqas b'mod sinifikanti LDL-C (-47.9 %, -37.0 %, -17.0 % rispettivament), TG(-33.3 %, -14.7 %, -21.6 % rispettivament), apo B (-41.0 %, -28.8 %, -17.1 % rispettivament), u TC (-29.6 %, -24.9 %, 9.1 % rispettivament), kif ukoll LDL-C:HDL-C (-57.1 %, -39.8 %, -31.2 % rispettivament), non-HDL-C (-45.8 %, -33.4 %, -18.1 % rispettivament), u TC:HDL-C (-43.0 %, -28.0 %, -24.9 % rispettivament), u zied b'mod sinifikanti HDL-C (27.5 %, 6.0 %, 23.4 % rispettivament). Analizi addizzjonali wriet li Tredaptive 2,000 mg/40 mg mogħti fl-istess hin ma' simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu zied b'mod sinifikanti l-apo A-I (8.6 %, 2.3 % rispettivament) u naqqas b'mod sinifikanti l-Lp(a) (-19.8 %, 0.0 % rispettivament). L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tredaptive f'kombinazzjoni ma' simvastatin > 40 mg ma kinux inkluzi f'dan l-istudju.

Fwawar

Fi tliet provi kliniċi kbar li keġlu s-sintomi ta' fawra rrapportati mill-pazjenti stess, il-pazjenti li hađu Tredaptive esperjenzaw anqas fawra minn dawk li hađu l-aċidu nikotiniku (formulazzjonijiet li jerhu l-medicina bil-mod). Fil-pazjenti li komplew fl-ewwel studju (24 ġimgha), il-frekwenza ta' fawra moderata jew akbar f'pazjenti trattati bi Tredaptive naqset jew avviċinat dik tal-pazjenti li rċeew placebo (ara Figura 1), filwaqt li fil-pazjenti trattati bl-aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod) il-frekwenza tal-fwawar baqgħet kostanti (wara Ġimgha 6).

Figura 1. Ammont medju ta' granet fil-gimgha b'sintomi moderati jew akbar* ta' fawra minn gimgha 1-24

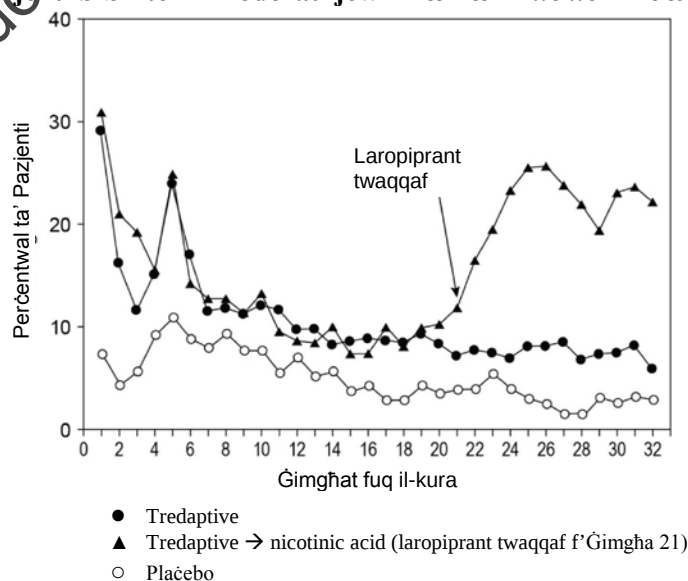


- Tredaptive (1,000 mg/20 mg għal 2,000 mg/40 mg f'Gimgha 5)
- ▲ Aċidu nikotiniku (rilaxx bil-mod 1,000 mg għal 2,000 mg f'Gimgha 5)
- Placebo
- *Jinkludi pazjenti b'sintomi moderati, severa, jew estremi ta' fawra
- †Avvanzament tad-doża f'Gimgha 5

Fit-tieni studju (16-il gimgha) fejn kien permess l-acetylsalicylic acid, il-pazjenti li hadu Tredaptive esperjenzaw granet konsiderevolment inqas fil-gimgha b'fawra moderata jew akbar meta mqabbel ma' l-aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod meħuda bħala titrazzjoni multi-step ta' 500 mg għal 2,000 mg fuq tnax-il gimgha) ($p < 0.001$).

Studju ta' 32 gimgha, b'hafna ċentri, randomisett, double-blind, ikkontrollat bil-placebo, biex jevalwa l-effetti ta' twaqqif ta' laropiprant wera li pazjenti dislipidemiċi fejn laropiprant twaqqaf wara li kienu ilhom 20 gimgha fuq Tredaptive kellhom b'mod sinifikanti aktar fwawar minn pazjenti li komplew jiehdu Tredaptive bħala numru ta' granet fil-gimgha bi fwawar moderati jew aktar, $p < 0.001$, Figura 2. L-inċidenza u l-frekwenza ta' fwawar moderati jew aktar f'pazjenti kkurati bi Tredaptive għat-tul ta' żmien tal-istudju kollu naqsu.

Figura 2
Perċentwal ta' pazjenti b'Sintomi Moderati jew Aktar ta' Fwawar Matul il-Gimghat 1-32



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bi Tredaptive f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'iperkolesterolimja familjali omozigota (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bi Tredaptive f'pazjenti pedjatriki minn 7-18-il sena f'iperkolesterolimja familjali eterozigota (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-aċidu nikotiniku

Wara doża ta' 2,000 mg ta' aċidu nikotiniku mogħtija mill-halq bħala żewġ pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat ta' l-aċidu nikotiniku/laropirant ma' l-ikel, l-aċidu nikotiniku b'ħin medjan sa l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (T_{max}) ta' 4 sigħat, arja medja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin (AUC_{0-last}) ta' madwar 58.0 $\mu M \cdot hr$ u konċentrazzjoni massima medja fil-plażma (C_{max}) ta' madwar 20.2 μM . Il-bijodisponibilità ma' l-ikel jew fuq stonku vojta hija ta' mill-anqas 72 % fuq il-bażi ta' l-irkupru tad-doża ta' l-aċidu nikotiniku fl-awrina. Il-bijodisponibilità orali ta' l-aċidu nikotiniku ma tinbidilx meta jittiehed ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham.

Laropirant

Wara doża ta' 40 mg ta' laropirant mogħtija mill-halq bħala żewġ pilloli ta' l-aċidu nikotiniku/laropirant li jerhu l-mediċina b'mod modifikat ma' l-ikel, laropirant jiġi assorbit malajr b' T_{max} medjan ta' siegħa, $AUC_{0-\infty}$ medju ta' madwar 13 $\mu M \cdot hr$ u C_{max} medju ta' madwar 1.6 μM . Ir-rata u l-livell ta' l-assorbiment ma jinbidlux b'ikla li jkollha kontenut għoli ta' xaham. Il-farmakokinetika ta' laropirant hija lineari, u turi żidiet kwazi proporzjonali mad-doża fl-AUC u l- C_{max} u l-ebda evidenza ta' tneħħija dipendenti mill-ħin.

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' laropirant hija ta' madwar 71 % wara doża ta' 40 mg meta mogħtija bħala żewġ pilloli ta' l-aċidu nikotiniku/laropirant li jerhu l-mediċina b'mod modifikat wara sawma ta' lejli.

Distribuzzjoni

L-aċidu nikotiniku

L-aċidu nikotiniku jehel anqas minn 20 % mal-proteini tas-serum.

Laropirant

Il-volum medju ta' distribuzzjoni fl-istat fiss wara doża waħda ta' 40 mg laropirant fil-vini lil individwi b'saħħthom huwa madwar 70 litru. Laropirant jehel hafna (>99 %) mal-proteini tal-plażma, u l-irrat tiegħu huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni. Laropirant jgħaddi mill-plaċenta fil-firien u l-fniek.

Bijotrasformazzjoni

L-aċidu nikotiniku

L-aċidu nikotiniku jgħaddi minn metabolizmu *first-pass* estensiv minn żewġ passaġġi li huma dipendenti fuq id-doża u fuq ir-rata tad-doża. L-ewwel passaġġ jirriżulta fil-formazzjoni ta' nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) u nicotinamide. Fil-bnedmin, nicotinamide jiġi metabolizzat aktar prinċipalment f'N-methylnicotinamide (MNA) u f'N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY). Fit-tieni passaġġ, il-glicina tingħaqad ma' l-aċidu nikotiniku biex tiffurma l-aċidu nikotinuriku (NUA). B'dozi baxxi ta' aċidu nikotiniku jew rati aktar baxxi ta' assorbiment, l-ewwel passaġġ jippredomina. B'dozi aktar għoljin jew rati oghla ta' assorbiment, il-passaġġ tan-NAD ikun saturabbli, u frazzjoni dejjem akbar tad-doża orali tilhaq in-nixxiegha tad-demmi fil-gisem mhux mibdula bħala aċidu nikotiniku. Il-passaġġ fejn tingħaqad il-glicina ma jiġix saturat tul il-medda ta' dozi klinikament rilevanti, fuq il-bażi taż-żieda proporzjonali mad-doża fil-konċentrazzjoni ta' NUA fil-plażma minn 1,000 mg għal 2,000 mg.

Fi studji *in vitro*, l-aċidu nikotniku u l-metaboliti tiegħu ma waqqfux reazzjonijiet medjati b'CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4 jew 3-glucuronidation medjat b'UGT1A1 ta' estradiol.

Laropiprant

Laropiprant huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' acyl glucuronidation, b'komponent iżgħar ta' metabolizmu ossidattiv, segwit mill-eskrezzjoni tal-glucuronide fl-ippurgar (permezz tal-bile) u l-awrina. Laropiprant u l-acyl glucuronide conjugate tiegħu huma l-komponenti prinċipali li jiċċirkolaw fil-plazma umana. Studji *in vitro* wrew li l-acyl glucuronide conjugate ta' laropiprant kellu mill-anqas 65 darba anqas affinità għad-DP₁ meta mqabbel ma' laropiprant; għaldaqstant, mhuwiex mistenni li jikkontribwixxi għall-attività DP₁ globali ta' laropiprant. Il-komponent prinċipali (73 % tar-radjuattività) fl-ippurgar huwa laropiprant (inkluża s-sustanza attiva mhux assorbita u/jew il-konjugat idrolizzat ta' l-aċidu glukoroniku). Fl-awrina, il-komponent primarju huwa l-acyl glucuronide conjugate (64 % tar-radjuattività) b'kontribuzzjonijiet iżgħar mill-kompost oriġinali (5 %). Il-metabolizmu ossidattiv ta' laropiprant huwa katalizzat prinċipalment minn CYP3A4, filwaqt li diversi isoformi UGT (1A1, 1A3, 1A9 and 2B7) ikkatalizzaw l-acyl glucuronidation.

Eliminazzjoni

L-aċidu nikotniku

L-aċidu nikotniku jitneħħa prinċipalment fl-awrina bħala metaboliti.

Laropiprant

Laropiprant jitneħħa prinċipalment permezz ta' acyl glucuronidation, segwita mill-eskrezzjoni tal-glucuronide fl-ippurgar (permezz tal-bile) u l-awrina. Wara l-ghoti mill-halq ta' ¹⁴C-laropiprant fil-bnedmin, madwar 68 % tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar (prinċipalment bħala compost oriġinali, li kien jinkludi sustanza attiva mhux assorbita u/jew il-konjugat idrolizzat ta' l-aċidu glukoroniku) u 22 % kien irkuprat fl-awrina (primarjament bħala metaboliti). Il-maġġoranza tad-doża tneħħiet fi żmien 96 siegħa. Il-half-life terminali apparenti ($t_{1/2}$) wara doża ta' 40 mg laropiprant mogħtija bħala żewġ pilloli ta' l-aċidu nikotniku/laropiprant li jerhu l-medicina b'mod modifikat ma' l-ikel kienet ta' madwar 17-il siegħa. Stat farmakokinetiku jiss jinkiseb fi żmien jumejn ta' dożaġġ darba kuljum ta' laropiprant, b'akkumulazzjoni minima fl-AUC (madwar 1.3 darbiet) u fl-C_{max} (madwar 1.1 darbiet).

Karatteristiċi fil-pazjenti

Insuffiċjenza tal-kliwi

Tredaptive: L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi ma ġiex studjat.

L-aċidu nikotniku: ara sezzjoni 4.4.

Laropiprant: L-ghoti ta' laropiprant 40 mg f'pazjenti mhux fuq dijaliżi b'insuffiċjenza renali severa ma rriżulta f'ebda bidla klinikament sinifikanti fl-AUC u l-C_{max} ta' laropiprant, meta mqabbel ma' individwi ta' kontroll b'saħħithom. Billi ma kien osservat l-ebda effett f'insuffiċjenza renali severa, ma huwa mistenni l-ebda effett f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi hafifa u moderata; madankollu, l-effetti ta' insuffiċjenza renali ta' l-aħħar stadju u dijaliżi fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant ma jistgħux jiġu inferiti minn dan l-istudju.

Insuffiċjenza tal-fwied

Tredaptive: L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied ma ġiex studjat.

L-aċidu nikotniku: (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4.)

Laropiprant: Konsistenti mal-karatteristiċi ta' prodott mediċinali li jitneħħa primarjament bil-metabolizmu, mard tal-fwied moderat għandu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant, b'żieda fl-AUC u l-C_{max} ta' madwar 2.8 u 2.2 darbiet rispettivament.

Sess tal-persuna

L-aċidu nikotniku: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess tal-persuna. Is-sess tal-persuna m'għandu l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' l-aċidu nikotniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod). M'hemmx differenza fil-bijodisponibilità orali ta' l-aċidu nikotniku fl-irġiel u n-nisa li jirċievu Tredaptive. In-nisa kellhom żieda modesta fil-konċentrazzjonijiet ta' aċidu nikotinuriku u aċidu nikotniku fil-plażma meta mqabbel ma' l-irġiel.

Laropiprant: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess tal-persuna. Is-sess tal-persuna ma kellu ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant.

Anzjani

L-aċidu nikotniku: M'hemmx dejta farmakokinetika dwar l-anzjani (≥ 65 sena). L-età tal-persuna ma għandha ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' l-aċidu nikotniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod) skond analiżi komposta ta' individwi ta' bejn 18 u 65 sena. M'hemmx ebda tibdil fil-bijodisponibilità orali ta' l-aċidu nikotniku ma' l-età.

Laropiprant: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-anzjani. L-età tal-persuna ma għandha ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant.

Popolazzjoni pedjatrika

Tredaptive: Ma sarux studji fuq pazjenti pedjatriċi.

Razza

Aċidu Nikotniku: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq ir-razza. Ir-razza ma għandha l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' l-aċidu nikotniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod) fuq il-bażi ta' informazzjoni farmakokinetika li kienet tinkludi individwi ta' gruppi razzjali Ispaniċi, Bojod, Suwed, u Amerikani Nattivi. Għandha tintuża l-kawtela meta pazjenti Ċiniżi jigu kkurati bi Tredaptive mogħti flimkien ma' simvastatin jew ezetimibe/simvastatin (b'mod partikolari dożi ta' 40 mg jew aktar ta' simvastatin). (Ara sezzjoni 4.4).

Laropiprant: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq ir-razza. Ir-razza ma kellha ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant skond analiżi komposta ta' informazzjoni farmakokinetika li kienet tinkludi individwi ta' gruppi razzjali Bojod, Ispaniċi, Suwed, Asjatiċi, u Amerikani Nattivi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tredaptive

Fi studji li m'humiex kliniċi, l-effetti deħru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu fil-bniedem.

Is-sigurtà ta' l-ghoti fl-istess hin ta' l-aċidu nikotniku u laropiprant giet evalwata fil-klieb u l-firien. Is-sejbiet tossikoloġiċi f'dawn l-istudji dwar l-ghoti fl-istess hin kienu konsistenti ma' daww li deħru meta l-aċidu nikotniku u laropiprant ingħataw b'mod individwali.

Aċidu nikotniku

Kienet osservata degenerazzjoni fl-istonku u vakwolazzjoni ta' l-epatoċiti fil-firien wara 6 xhur ta' dożaġġ b'valuri ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 179 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin. Fil-klieb kienu osservati retinopatija u/jew leżjonijiet fil-kornea wara sitt xhur ta' dożaġġ b'valuri ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 240 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

L-aċidu nikotniku ma kienx karċinoġeniku fil-ġrieden meta ngħata għat-tul kollu ta' hajjithom. Il-ġrieden f'dan l-istudju rċeview madwar 9 sa 13-il darba d-doża umana ta' 2,000 mg/kuljum ta' aċidu nikotniku kif stabbilita fuq bażi ta' mg/m². L-aċidu nikotniku ma wera ebda effetti mutaġeniċi fl-assaġġi *in vitro*.

Ebda effett avvers relatat ma' aċidu nikotniku dwar il-fertilità ma ġie osservat f'firien irġiel u nisa sa livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 391 darba l-AUC uman ta' aċidu nikotniku ibbażat fuq l-AUC tad-doża umana ta' kuljum rakkomandata.

Aċidu nikotniku ma kienx teratoġeniku f'firien u fniek sa livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 253 u 104 darba l-AUC uman ta' aċidu nikotniku fid-doża umana ta' kuljum rakkomandata, rispettivament. Fil-firien, l-effetti fetotossiċi (piżijiet tal-ġisem tal-fetu ferm inqas assoċjati ma' tnaqqis fin-numru ta' vertebrati sakrokawdali ossifikati u inċidenza miżjuda ta' feti b'siti ta' ossifikazzjoni mhux shiħa) ġew innotati fin-nuqqas ta' kwalunkwe sinjal ta' tossiċità maternali f'livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 959 drabi l-AUC uman ta' aċidu nikotniku fid-doża umana ta' kuljum rakkomandata. Tibdiliet relatati mal-kura simili ġew osservati f'feti tal-fniek iżda fil-preżenza ta' tossiċità maternali f'livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 629 drabi l-AUC uman ta' aċidu nikotniku fid-doża umana ta' kuljum rakkomandata.

Laropiprant

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fuq il-firien b'doži li damu jinghataw sa 6 xhur deħru ketonurja u ipertrofija ċentrilobulari epatoċellulari. L-ipertrofija ċentrilobulari epatoċellulari kienet konsistenti ma' l-induzzjoni ta' l-enzimi speċifiċi għall-annimali gerriema. Il-livell ta' l-ebda effett avvers osservat (NOAEL – *no-observed-adverse-effect level*) kien mill-anqas 118-il darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Fl-istudji kollha fuq il-kelb kienu osservati żidiet fil-livelli ta' alanine aminotransferase fis-serum (ALT), f'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 14-il darba l-esponiment uman ibbażat fuq id-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin. Ebda effett ieħor ma kien osservat fl-istudji fuq il-klieb b'esponiment ta' mill-inqas 100 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Laropiprant ma kienx karċinoġeniku fi studji ta' sentenja fuq il-ġrieden u l-firien bl-ogħla doži ttestjati, li jirrappreżentaw mill-anqas 218 sa 289 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Laropiprant ma kienx mutaoġeniku jew klastoġeniku f'sensiela ta' studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni.

Ma kienu osservati ebda effetti avversi fil-firien irġiel jew nisa li ngħataw laropiprant qabel it-tgħammir jew waqt it-tgħammir, b'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 289 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Laropiprant ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek f'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 153 u 438 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin. Studji ta' l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva wrew tnaqqis żgħir relatat mat-trattament fiż-żieda medja fil-piż ta' l-omm u l-piż tal-ġisem tal-fetu, żidiet żgħira fil-mortalità tal-frieħ, u inċidenza akbar ta' kustilja żejda u ossifikazzjoni inkompleta ta' l-isternebra fil-fetu kienu osservati fil-firien f'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 513-il darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hypromellose (E464)
Colloidal anhydrous silica (E551)
Sodium stearyl fumarate
Hydroxypropylcellulose (E463)
Microcrystalline cellulose (E460)

Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

PVC/Aclar Folji: 2 snin
Aluminju/folji ta' aluminju: 18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja opaka tal-PVC/Aclar b'għeluq ta' l-aluminju *push-through* li fiha 14 x 1 pillola li jerhu l-mediċina. Pakketti ta' 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat, pakketi multipli li fihom 196 (2 pakketi ta' 98) pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat u 49 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat f'folja *unit dose* perforata.

Folja ta' l-Aluminju/Aluminju b'għeluq *push-through* li fiha 7 pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat. Pakketti ta' 14, 28, 56, 168 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat u 32 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat f'folja ta' doża wanda perforata.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 3 ta' Lulju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHD FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Ir-Renju Unit

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza ppreżentata f' Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq tkun fis-seħh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakovigilanza kif deskritt fil-Pjan ta' Farmakovigilanza kif inhu maqbul fil-RMP ppreżentat f' Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tas-CHMP dwar Sistemi tal-Immaniġġar tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat irid jiġi ppreżentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk l-RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispesifikazzjonijiet tas-Sigurtà, il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fi żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETTIN TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETAR

Prodott mediċinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (għal folja Alu/Alu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tredaptive 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat
Aċidu nikotiniku/laropirant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' aċidu nikotiniku u 20 mg laropirant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
28 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
56 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
168 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
32 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN LINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif għal l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/459/009 14-il pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/459/010 28 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/459/011 56 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/459/013 168 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/459/014 32 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tredaptive

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA (ghal folja PVC/Aclar)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tredaptive 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat
Aċidu nikotiniku/laropirant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' aċidu nikotiniku u 20 mg ta' laropirant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
28 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
56 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
84 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
98 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
168 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
196 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
Pakkett multiplu li fih 196 (2 pakketti ta' 98) pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
49 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat

5. MOD TA' KIF UMNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/459/001 14-il pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/002 28 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/003 56 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/004 84 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/005 98 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/006 168 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/007 196 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/008 49 x1 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/459/012 196 (2-pakketti ta' 98) pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tredaptive

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Pakketti multipli ta' 196 (2 pakketti ta' 98 pillola li jerhu b'mod modifikat) - minghajr kaxxa blu (ghal folja tal-PVC/Aclar)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tredaptive 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-medicina b'mod modifikat
Nicotinic acid/laropiprant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' nicotinic acid u 20 mg ta' laropiprant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat. Komponent ta' pakkett b'hafna, ma jistax jinbiegh b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINCHATA

Użu orali
Aqra l-pakkett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/459/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta ta' ta' tib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tredaptive 1000 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat
Aċidu nikotiniku/laropiprant

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHER

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tredaptive 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-medicina b'mod modifikat aċidu nikotniku/laropirant

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellew lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwix elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Tredaptive u għaliex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tredaptive
3. Kif għandek tiehu Tredaptive
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tredaptive
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tredaptive u għaliex jintuza

L-isem tal-medicina tiegħek huwa Tredaptive. Huwa fih żewġ sustanzi attivi differenti:

- aċidu nikotniku, medicina li timmodifika ix-xahmijiet u
- laropirant, li jnaqqas is-sintomi ta' fawra, effetti sekondarju komuni ta' l-aċidu nikotniku.

Kif Jahdem Tredaptive

Tredaptive jintuza mad-dieta:

- biex ibaxxi l-livell tal-kolesterol 'ħazin' tiegħek. Huwa jagħmel dan billi jbaxxi l-livelli ta' kolesterol totali, kolesterol LDL, sustanzi xahmija msejja trigliceridi u apo B (parti mill-LDL) fid-demm.
- biex jgħolli l-livelli tal-kolesterol 'tajjeb' (kolesterol HDL) u apo A-I (parti mill-HDL).

X'għandi nkun naf dwar il-kolesterol u t-trigliceridi?

Il-kolesterol huwa wieħed mill-bosta xahmijiet li hemm f'għismek. Il-kolesterol totali tiegħek huwa magħmul prinċipalment minn kolesterol 'ħazin' (LDL) u 'tajjeb' (HDL).

Kolesterol LDL huwa xi kultant imsejjah kolesterol 'ħazin' minħabba li jista' jingema' mal-ħitan ta' l-arterji tiegħek u jifforma plakka. Maż-żmien, din l-akkumulazzjoni tal-plakka tista' twassal għal imblukkar ta' l-arterji tiegħek. Dan l-imblukkar jista' jnaqqas jew jimblokka l-fluss tad-demm lejn l-organi vitali bħall-qalb u l-moħħ. Meta l-fluss tad-demm jiġi imblokkat, ir-riżultat jista' jkun jew attakk tal-qalb jew puplesija.

Il-kolesterol HDL huwa xi kultant imsejjah kolesterol 'tajjeb' minħabba li jzomm lill-kolesterol 'ħazin' milli jingema' fl-arterji u minħabba li jipprotegi kontra l-mard tal-qalb.

It-trigliceridi huma xaham ieħor li jinsab f'demmek. Jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li tiżviluppa problemi tal-qalb.

F'ħafna min-nies, għall-ewwel ma jkun hemm ebda sinjal ta' problemi bil-kolesterol. It-tabib jista' jkejjel il-kolesterol tiegħek b'test sempliċi tad-demm. Żur it-tabib tiegħek b'mod regolari sabiex iżzomm kontroll tal-kolesterol tiegħek u ddiskuti l-miri tiegħek mat-tabib tiegħek.

Tredaptive jintuża flimkien ma' dieta u eżerċizzju f'pazjenti adulti b'iperkolesterolimja primarja jew dislipidimja mhallta:

- meta ma tistax tikkontrolla l-livelli tal-kolesterol tiegħek bi statin wahdu (kategorija ta' mediċini li jibaxxu l-kolesterol li taħdem fil-fwied);
- meta ma tistax tittollera statin jew meta statin ma jkunx rakkomandat għalik.

Pazjenti b'dislipidimja mhallta kkombinata għandhom livelli għoljin ta' kolesterol LDL 'hażin' u trigliċeridi (tip ta' xaham), u livelli baxxi ta' kolesterol HDL 'tajjeb' fid-demm. Iperkolesterolimja primarja hija meta l-livelli tal-kolesterol fid-demm huma għoljin. Primarja tfisser li l-iperkolesterolimja m'għandhiex kawża li tista' tiġi identifikata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tredaptive

Tihux Tredaptive

- jekk inti allergiku għall-aċidu nikotniku, għal laropiprant, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa għandek problemi bil-fwied.
- jekk għandek ulċera fl-istonku tiegħek.
- jekk għandek fsada arterjali.

Tihux Tredaptive jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Tredaptive.

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-kundizzjonijiet mediċi tiegħek kollha. Iċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek qabel u waqt li tkun qed tiehu l-mediċina tiegħek:

- jekk għandek xi allergiji.
- jekk xi darba kellek mard tal-fwied, sifrejra (disturb tal-fwied li jikkawża sfurija tal-gilda u ta' l-abjad ta' l-ghajn), jew mard epato-biljari (fwied u l-kanal biljari).
- jekk għandek problemi bil-kliem.
- jekk għandek problemi bit-trojda.
- jekk tixrob ammonti kbar ta' alkohol.
- jekk inti jew membri tal-familja li jiġu mill-qrib minnek għandkom disturb fil-muskoli li jintiret, jew xi darba kellek problemi bil-muskoli matul trattament b'mediċini li jibaxxu l-kolesterol li jissejnu "statins" jew fibrati.
- jekk għandek tiġi fil-muskoli, sensitività fil-muskoli, jew dgħjufija mhux spjegata fil-muskoli. Jekk għandek dawn is-sintomi, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- jekk għandek zokkor għoli fid-demm jew dijabete.
- jekk għandek problemi b'qalbek.
- jekk se tagħmel operazzjoni.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk għandek livelli baxxi ta' fosfru.
- jekk għandek aktar minn 70 sena.
- jekk qed tiehu simvastatin (statin) jew mediċina li fiha simvastatin u inti Ċiniz/a.

Jekk m'intix ċert dwar jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplikax għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Tredaptive.

Testijiet tad-demm u monitoraġġ

- Ara lit-tabib tiegħek regolarment biex tiċċekkja l-livelli tal-kolesterol LDL (hażin) u HDL (tajjeb) u l-livell tat-trigliċeridi tiegħek.
- It-tabib tiegħek għandu jagħmillek test tad-demm qabel ma tibda tiehu Tredaptive biex

- jiċċekkja kemm qed jahdem sewwa l-fwied tieghek.
- It-tabib tieghek għandu mnejn ikun iridek tagħmel ukoll testijiet tad-demmm perjodiċi wara li tibda tiehu Tredaptive biex jiċċekkja kemm qiegħed jahdem sewwa l-fwied tieghek u għal effetti sekondarji ohra.

Tfal u adoloxxenti

Tredaptive ma ġiex studjat fi tfal u adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena. Għalhekk Tredaptive m'għandux jintuża fi tfal u adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini ohra u Tredaptive

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini mingħajr riċetta, vitamini, u supplimenti tal-hxejjex.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi haga minn dawn li ġejjin:

- mediċini użati biex ibaxxu l-pessjoni tad-demmm.
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol imsejha 'sekwestranti ta' l-aċidu biljari' għall-colestyramine.
- zidovudine, mediċina użata għall-HIV.
- midazolam, mediċina biex traqqdek qabel xi proċeduri mediċi.
- vitamini jew supplimenti li fihom l-aċidu nikotiniku.
- clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA), mediċini li jgħinu fil-prevenzjoni ta' emboli perikolużi.
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol imsejha 'statins'.

Għid ukoll lit-tabib tieghek jekk qed tiehu simvastatin (statin) jew mediċina li fiha simvastatin u jekk inti Ċiniż/a.

Jekk m'intix ċert dwar jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplikax għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Tredaptive.

Tredaptive ma' ikel, xorb u alkohol

- Biex tbaxxi ċ-ċans tieghek ta' fwawar, evita li tixrob alkohol jew xorb jahraq jew li tiekol ikel pikkanti qrib il-hin li tiehu doża tieghek ta' Tredaptive.
- Huwa importanti li ssegwi l-parir mogħti f'sezzjoni 3 **Kif għandek tiehu Tredaptive.**

Tqala u treddigh

Tredaptive mhuwiex irakkomandat waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Tkellem mat-tabib tieghek qabel tiehu Tredaptive jekk:

- Inti tqila jew qiegħda tippjana biex tinqabad tqila. Mhux magħruf jekk Tredaptive jagħmilx ħsara lit-tarbija mhux imwiċda tieghek.
- Qiegħda tredda' jew qiegħda tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk Tredaptive jgħaddix għal ġol-halib tas-sider tieghek. Madankollu, l-aċidu nikotiniku, li huwa component ta' Tredaptive, jgħaddi għal ġol-halib tas-sider.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tieghek jiddeċiedi jekk Tredaptive hux tajjeb għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies jistordu wara li jieħdu Tredaptive. Jekk tistordi, inti għandek tevita li ssuq jew thaddem magni wara li tiehu Tredaptive.

Tredaptive fih il-lactose

Tredaptive fih tip ta' zokkor imsejjah lactose. Jekk it-tabib tieghek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif ghandek tiehu Tredaptive

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek taçcerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

- Inti ghandek tibda billi tiehu pillola wahda kuljum.
- Wara 4 ġimghat, it-tabib tieghek jista' jgħolli d-doża tieghek għal żewġ pilloli kuljum.
- Jekk qed taqleb minn medicina li fiha 2,000 mg jew aktar ta' acidu nikotiniku li jintreha bil-mod, it-tabib tieghek jista' jibdix fuq żewġ pilloli ta' Tredaptive kuljum. Jekk qed taqleb minn medicina b'inqas minn 2,000 mg ta' acidu nikotiniku li jintreha bil-mod, inti ghandek tibda billi tiehu pillola wahda ta' Tredaptive kuljum. Wara 4 ġimghat, it-tabib tieghek jista' jzidlek id-doża ta' Tredaptive għal żewġ pilloli kuljum.

Kif ghandek tiehu

- Hu Tredaptive darba kuljum, filgħaxija jew qabel torqod.
- Hu Tredaptive ma' l-ikel.
- Ibla' kull pillola shiha. Sabiex il-medicina tieghek tahdem kif suppost, m'għandekx taqsam, tkisser, tfarrak, jew tomghod il-pillola qabel ma tiblagħha.
- Evita li tixrob alkohol jew xarbiet shan jew li tiekol ikel pikkanti qrib il-hin meta ghandek tiehu Tredaptive. Dan għandu jnaqqas iċ-ċans ta' fawra (fawra tal-gilda, sensazzjoni ta' shana, ħakk, jew tingiz, speċjalment f'rasek, għonqok, sidrek u l-parti ta' fuq ta' dahrek).
- It-tehid ta' aspirina qabel tiehu Tredaptive ma jnaqqasx il-fwawar tieghek aktar milli tiehu Tredaptive wahdu. Għalhekk, m'hemmx bżonn li tiehu aspirina biex tnaqqas is-sintomi tal-fwawar. Jekk tiehu aspirina għal xi raġuni, kompli segwi l-parir tat-tabib tieghek.

Jekk tiehu Tredaptive aktar milli suppost

- Fil-każ ta' doża eċċessiva, ġew irrapportati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin: fwawar, uġiġħ ta' ras, prurite (ħakk), dardir, sturdament, rimettar, dijarrea, uġiġħ addominali/skumdità u uġiġħ fid-dahrek.
- Jekk tiehu aktar milli suppost, kellek tabib jew spizjar immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Tredaptive

- Jekk tinsa tiehu doża, tihux doża żejda. Komplu bid-doża tieghek tas-soltu filgħaxija jew qabel torqod meta jmisset. Madankollu, jekk ma tihux Tredaptive għal sebat ijiem jew aktar konsekuttivi, kellek lit-tabib tieghek qabel terġa' tibda Tredaptive.

Jekk tieqaf tiehu Tredaptive

Tiqafx tiehu Tredaptive mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek. Il-problema tal-kolesterol tieghek tista' terġa' titfaċċa.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji ta' Tredaptive huma:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- fawra (li ġeneralment tinkludi ħmura tal-ġilda, sensazzjoni ta' shana, ħakk, jew tingiż, speċjalment fir-ras, l-ghonq, is-sider u n-naha ta' fuq tad-dahar). Jekk ikun hemm fawra, is-sintomi normalment jidhru l-aktar fil-bidu u ġeneralment jonqsu mal-hin.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- tingiż jew tirziħ tal-idejn jew tas-saqajn
- uġiġħ fl-addome
- dijarea
- stonku mqalleb jew hruq ta' l-istonku
- nawsja (thossok imdardar)
- tiddardar (rimettar)
- prurite (ħakk)
- raxx
- ħorriqija

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- gotta
- nuqqas ta' rqad
- sturdament
- palpitazzjonijiet (thoss qalbek thabbat)
- pressjoni baxxa
- qtugħ ta' nifs
- ġilda xotta
- raxx b'tikek ħomor u ċatti
- uġiġħ jew sensitività fil-muskoli
- tkexkix ta' bard
- uġiġħ
- nefħa fis-swaba' tal-idejn, fis-swaba' tas-saqajn jew fl-ġhekiesi

Barra minn hekk, sintomu wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti (anqas minn 1 minn kull 100 pazjent) bħala parti minn reazzjoni allergika għal Tredaptive.

- nefħa fil-wiċċ, xufftejn, niesen, u/jew gerżuma li tista' tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex tibla' (angjoedima, li jista' jkollha bżonn trattament mill-ewwel)
- ħass ħazin
- qtugħ ta' nifs
- telf tal-kontroll fuq l-awrina u l-ippurgar
- għaraq kiesaħ
- roġħda
- kesha
- pressjoni tad-demmi aktar għolja
- nefħa fix-xufftejn
- sensazzjoni ta' hruq
- raxx mal-ġisem kollu
- uġiġħ fil-ġogi
- nefħa fis-saqajn
- tahbita tal-qalb mghaġġla

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)

- imnieher inixxi
- tnaqqis fit-tolleranza għall-glucose (zokkor)
- ansjetà

- emigranja
- hass hażin
- taħbit tal-qalb mghaġġel jew mhux regolari
- sturdament x'hin tqum bilwieqfa
- tifwiq
- ulċera fl-istonku
- disturb fil-gilda bi qxur skur bellusi imsejjah acanthosis nigricans
- irqajja' ta' gilda skura
- ħruġ ta' gharaq
- dgħufija fil-muskoli
- dgħufija
- nefha mifruxa

Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli

Barra minn hekk, dawn li ġejjin kienu rrapportati matul esperjenza ta' wara t-tqeghid fil-suq bi Tredaptive u/jew bi prodotti ta' aċidu nikotiniku oħrajn (wahedhom u/jew b'ċerti mediċini oħrajn li jbaxxu l-kolesterol):

- reazzjoni allergika serja f'daqqa (xokk anafilattiku). Is-sintomi nkludew hass hażin, qtugħ ta' nifs, tharhir jew diffikultà fit-tehid tan-nifs, nefha tal-wiċċ, xofftejn, il-sien, ħakk, ħorriqija fuq il-gilda. **Din il-kundizzjoni tehtieg atenzjoni medika minnufih.**
- disturbi fl-ghajnejn imsejha amblijopja tossika u edima makulari taċ-ċistojde li jistgħu jwasslu għal vista mċajpra, imnaqqsa jew telf tal-vista
- gilda u/jew l-abjad tal-ghajnejn jisfaru (suffeja)
- raxx bl-infafet.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif taħzen Tredaptive

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS.

Taħzinx f'temperatura ta' fuq minn 30°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tredaptive

- Is-sustanzi attivi huma l-aċidu nikotiniku u laropiprant. Kull pillola fiha 1,000 mg aċidu nikotiniku u 20 mg laropiprant.
- Is-sustanzi l-oħra huma: hypromellose (E464), colloidal anhydrous silica (E551), sodium stearyl fumarate, hydroxypropylcellulose (E463), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, lactose monohydrate, u magnesium stearate.

Din il-mediċina hija disponibbli bħala pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat. Dan ifisser li sustanza attiva wahda jew aktar tintreha bil-mod fuq perjodu ta' żmien.

Kif jidher Tredaptive u l-kontenut tal-pakkett

Kull pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat hija pillola bajda għal offwajt, forma ta' kapsula, li għandha "552" ibbuzzat fuq naħa waħda.

Folja opaka tal-PVC/Aclar mghottija b'aluminju *push-through* f'pakketti ta' 14, 28, 56, 84, 98, 168 196 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat, pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) pillola li jerhu l-medicina b'mod modifikat u 49 x 1 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat f'folja *unit dose* perforata.

Folja ta' l-aluminju/aluminju b'ghata *push-through* f'pakketti ta' 14, 28, 56, 168 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat u 32 x 1 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat f'folja ta' doża waħda perforata.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni

ghat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

Manifattur

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 9JU
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja l-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

Polska

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 59282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.