

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tredaptive 1.000 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação modificada contém 1.000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropirant.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido de libertação modificada contém 128,4 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação modificada.

Comprimido em forma de cápsula, de cor branca a esbranquiçada, com a gravação “552” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tredaptive é indicado no tratamento da dislipidémia, em particular nos doentes adultos com dislipidémia mista combinada (caracterizada por níveis elevados de colesterol das LDL e dos triglicéridos e níveis baixos do colesterol das HDL) e em doentes adultos com hipercolesterolémia primária (heterozigótica familiar e não familiar).

Tredaptive deve ser utilizado nos doentes em associação com inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), quando o efeito hipocolesterolémico do inibidor da redutase da HMG-CoA em monoterapia é inadequado. Se poderá ser utilizado em monoterapia nos doentes em que os inibidores da redutase da HMG-CoA são considerados inadequados ou não são tolerados. Durante a terapêutica com Tredaptive deve prosseguir-se com a dieta e com outros tratamentos não farmacológicos (por ex., exercício, redução ponderal).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial é de um comprimido de libertação modificada (1.000 mg de ácido nicotínico/20 mg de laropirant) uma vez por dia. Após quatro semanas, recomenda-se que os doentes passem para a dose de manutenção de 2.000 mg/40 mg, administrada sob a forma de dois comprimidos de libertação modificada (1.000 mg/20 mg cada) uma vez por dia. Não foram estudadas doses diárias superiores a 2.000 mg/40 mg, portanto, não se recomenda a sua utilização.

Se o tratamento com Tredaptive for interrompido durante um período inferior a 7 dias consecutivos, os doentes poderão retomar a terapêutica utilizando a última dose administrada. Caso o tratamento com Tredaptive seja interrompido durante 7 ou mais dias consecutivos, a terapêutica deve ser retomada com a dose de 1.000 mg/20 mg durante 1 semana, antes de passar para a dose de manutenção de 2.000 mg/40 mg.

Os doentes que transitam de uma dose igual ou superior a 2.000 mg de ácido nicotínico de libertação prolongada podem iniciar o tratamento com uma dose de 2.000 mg/40 mg de Tredaptive. Os doentes que transitam de uma dose inferior a 2.000 mg de ácido nicotínico de libertação prolongada devem começar a terapêutica com a dose inicial de 1.000 mg/20 mg e passar para a dose de manutenção de 2.000 mg/40 mg após quatro semanas. Nos doentes que transitam de ácido nicotínico de libertação imediata para Tredaptive, a terapêutica deve ser iniciada com a dose 1.000 mg/20 mg, passando para a dose de manutenção de 2.000 mg/40 mg após quatro semanas.

Doentes idosos

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Tredaptive em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes com insuficiência hepática ou renal

Não foi estudada a utilização de Tredaptive em doentes com insuficiência hepática ou renal. À semelhança de outros medicamentos contendo ácido nicotínico, Tredaptive é contra-indicado em doentes com disfunção hepática significativa ou inexplicável. Deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal, visto que o ácido nicotínico e os seus metabólitos são excretados principalmente pelos rins (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Terapêutica concomitante

O ácido acetilsalicílico não proporciona qualquer redução adicional do rubor para além da que se obtém com Tredaptive. Por isso, não é necessário um tratamento com ácido acetilsalicílico para aliviar os sintomas de rubor (ver secção 5.1).

Uma vez que a coadministração de sequestrantes dos ácidos biliares poderá reduzir a biodisponibilidade de medicamentos acidificantes como o ácido nicotínico, recomenda-se a administração de Tredaptive >1 hora antes ou >4 horas após a administração de um sequestrante dos ácidos biliares (ver secção 4.5).

Modo de administração

Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com alimentos, à noite ou ao deitar. Para manter as propriedades de libertação modificada, os comprimidos não podem ser divididos, partidos, esmagados ou mastigados antes de serem engolidos. Para reduzir a possibilidade de rubor deve evitar-se a ingestão de bebidas alcoólicas ou bebidas quentes e de alimentos condimentados ao tomar o medicamento.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Disfunção hepática significativa ou inexplicável.
- Doença ulcerosa péptica ativa.
- Hemorragia arterial.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando Tredaptive é coadministrado com uma estatina, deve consultar-se o Resumo das Características do Medicamento em questão.

Efeitos hepáticos

Não foi estudada a transição de ácido nicotínico de libertação imediata (sob forma cristalina) para Tredaptive. Contudo, ocorreram casos de toxicidade hepática grave, incluindo necrose hepática fulminante em doentes que transitaram de medicamentos contendo ácido nicotínico de libertação

imediate para ácido nicotínico de libertação prolongada em doses equivalentes. Consequentemente, os doentes que transitam de ácido nicotínico de libertação imediata para Tredaptive devem iniciar o tratamento com a dose de 1.000 mg/20 mg.

Tredaptive deve ser utilizado com precaução em doentes que consomem quantidades substanciais de álcool e/ou com antecedentes de doença hepática.

À semelhança de outras terapêuticas hipolipidemiantes, os medicamentos contendo ácido nicotínico têm sido associados a anomalias nos testes de função hepática (ver secção 4.8). Verificou-se reversibilidade dos aumentos das transaminases após suspensão da terapêutica.

Recomenda-se a realização de testes de função hepática antes de iniciar o tratamento, em intervalos de 6 a 12 semanas no primeiro ano e, periodicamente a partir daí (por ex. semestralmente). Os doentes que desenvolvem aumentos dos níveis das transaminases devem ser monitorizados até resolução das anomalias. Em caso de persistência do aumento da alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) ≥ 3 X limite superior da normalidade (LSN), recomenda-se a redução da dose ou a suspensão do tratamento com Tredaptive.

Efeito no músculo-esquelético

A ocorrência de casos raros de miopatia/rabdomiólise tem sido associada à administração concomitante de doses modificadoras dos lípidos (≥ 1.000 mg/dia) de ácido nicotínico e de inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas) (ver secção 4.8).

Os médicos que consideram a utilização de uma associação terapêutica de estatinas e Tredaptive devem ponderar cuidadosamente os potenciais benefícios e riscos e proceder a uma cuidadosa monitorização dos doentes para despiste de quaisquer sinais e sintomas de dor, sensibilidade ou fraqueza musculares, em particular durante os meses iniciais da terapêutica e ao aumentar a dose de cada um dos medicamentos. Deve considerar-se a determinação periódica dos níveis séricos de creatinaquinase (CK) nestas situações, embora não haja qualquer garantia de que a referida monitorização previna a ocorrência de miopatia grave.

Deve tomar-se precaução em doentes com fatores predisponentes para a rabdomiólise:

- Idade > 70 anos
- Compromisso renal
- Hipotireoidismo não controlado
- Antecedentes familiares ou pessoais de distúrbios musculares hereditários
- História prévia de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato
- Consumo excessivo de álcool.

Se ocorrerem dor, fraqueza ou câibras musculares enquanto o doente estiver a tomar Tredaptive com uma estatina, devem ser determinados os níveis da CK. Se os níveis de CK encontrados, na ausência de exercício físico intenso, forem significativamente elevados (> 5 x LSN) o tratamento deve ser suspenso.

Etnia

Numa análise interina dos resultados de um estudo clínico a decorrer, uma comissão independente de monitorização da segurança identificou uma incidência de miopatia superior ao esperado em doentes de etnia chinesa a tomarem Tredaptive e sinvastatina a 40 mg. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao tratar doentes de etnia chinesa com Tredaptive, que estejam a tomar concomitantemente sinvastatina ou ezetimiba/sinvastatina (particularmente com doses de sinvastatina iguais ou superiores a 40 mg). Devido ao risco de miopatia associado às estatinas ser dependente da dose, a utilização de Tredaptive com sinvastatina a 80 mg ou com ezetimiba/sinvastatina 10/80 mg não é recomendada em doentes de etnia chinesa. Desconhece-se se existe um risco aumentado de miopatia noutros doentes Asiáticos tratados com Tredaptive e a tomarem concomitantemente sinvastatina ou ezetimiba/sinvastatina.

Disfunção renal

Uma vez que o ácido nicotínico e os seus metabolitos são excretados através dos rins, Tredaptive deve ser usado com precaução em doentes com disfunção renal.

Efeito na glucose

Os medicamentos contendo ácido nicotínico têm sido associados a aumentos dos níveis de glicemia em jejum (ver secção 4.8). Os doentes diabéticos ou potencialmente diabéticos devem ser mantidos sob cuidadosa vigilância. Poderá ser necessário ajustar a dieta e/ou a terapêutica hipoglicemiante.

Síndrome coronária aguda

Tal como se verifica com outros medicamentos contendo ácido nicotínico, recomenda-se precaução quando Tredaptive é utilizado em doentes com angina instável ou na fase aguda de um enfarte do miocárdio (EM), em particular quando esses doentes estão também a ser tratados com medicamentos vasoativos, tais como nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio ou bloqueadores adrenérgicos.

Efeitos hematológicos

Tal como se verifica com outros medicamentos contendo ácido nicotínico, Tredaptive (2.000 mg/40 mg) foi associado a pequenas reduções do número de plaquetas (ver secção 4.8). Consequentemente, os doentes submetidos a cirurgia devem ser cuidadosamente avaliados.

Efeito no ácido úrico

Tal como se verifica com outros medicamentos contendo ácido nicotínico, Tredaptive (2.000 mg/40 mg) foi associado a pequenos aumentos dos níveis de ácido úrico (ver secção 4.8). Consequentemente, Tredaptive deve ser utilizado com precaução em doentes com ou com predisposição para gota.

Hipofosfatémia

Tal como se verifica com outros medicamentos contendo ácido nicotínico, Tredaptive foi associado a pequenas reduções dos níveis de fósforo. Consequentemente, os doentes com risco de hipofosfatémia devem ser estreitamente seguidos.

Outras informações

Tal como se verifica com outros medicamentos contendo ácido nicotínico, doentes com antecedentes de icterícia, afeções hepatobiliares ou úlcera péptica devem ser cuidadosamente vigiados (ver secções 4.2 e 4.3).

Excipiente

Tredaptive contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência na lactase de Lapp ou com má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A ingestão de álcool ou bebidas quentes ou de alimentos condimentados pode potenciar os efeitos do rubor e deve por isso ser evitada na altura da ingestão do Tredaptive.

Ácido nicotínico

Efeitos do ácido nicotínico noutros medicamentos

Terapêutica anti-hipertensora: O ácido nicotínico pode potenciar os efeitos dos fármacos bloqueadores ganglionares e de medicamentos vasoativos como nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores adrenérgicos, resultando em hipotensão postural.

Inibidores da redutase da HMG-CoA: Quando a sinvastatina é associada ao ácido nicotínico, observou-se um pequeno aumento da AUC e da $C_{máx}$ do ácido da sinvastatina (a forma ativa da

sinvastatina), o que pode não ter relevância clínica. A interação farmacocinética de Tredaptive com estatinas foi apenas estudada com a sinvastatina (ver secção 4.4).

Efeitos de outros medicamentos no ácido nicotínico

Sequestrantes dos ácidos biliares: Uma vez que a coadministração com sequestrantes dos ácidos biliares pode reduzir a biodisponibilidade de medicamentos acidificantes, como o ácido nicotínico, recomenda-se que Tredaptive seja administrado >1 hora antes ou >4 horas após a administração de um sequestrante dos ácidos biliares.

Suplementos contendo ácido nicotínico: Não foi estudada a utilização de vitaminas ou de outros suplementos nutricionais contendo (≥ 50 mg/dia) de ácido nicotínico (ou nicotinamida) com Tredaptive. Ao prescrever Tredaptive, os médicos devem ter em consideração a ingestão de ácido nicotínico proveniente das vitaminas e de suplementos nutricionais.

Interações do medicamento/análises laboratoriais: Em análises de glicosúria, o ácido nicotínico pode também dar origem a reações falso-positivo com a solução de sulfato cúprico (reagente de Benedict).

Laropiprant

Efeitos do laropiprant noutros medicamentos

Midazolam: A administração de doses múltiplas de 40 mg de laropiprant não afetou a farmacocinética do midazolam, um substrato sensível do CYP3A4. Assim, laropiprant não é um indutor nem um inibidor do CYP3A4. No entanto, a concentração plasmática de um metabolito do midazolam, 1'-hidroximidazolam, aumentou cerca de 2 vezes com doses múltiplas de laropiprant. Como o 1'-hidroximidazolam é um metabolito ativo, pode ocorrer um aumento do efeito sedativo do midazolam pelo que se recomenda precaução quando o laropiprant é coadministrado com midazolam.

Outros medicamentos: A coadministração de 40 mg de laropiprant com midazolam aumentou a $AUC_{0-\infty}$ e a $C_{m\acute{a}x}$ do 1'-hidroximidazolam, um metabolito do midazolam, em cerca de 98 % e 59 %, respetivamente. O 1'-hidroximidazolam é metabolizado predominantemente pelas uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGT) 2B4 e 2B7. Estudos clínicos e *in vitro* fundamentam a conclusão de que o laropiprant é um inibidor ligeiro a moderado da UGT2B4/UGT2B7. Conhecem-se muito poucos medicamentos que sejam predominantemente metabolizados pela UGT2B4 ou UGT2B7. Recomenda-se precaução quando Tredaptive é coadministrado com medicamentos que são predominantemente metabolizados pela UGT2B4 ou pela UGT2B7, como por exemplo a zidovudina.

Nos estudos de interação, o laropiprant não exerceu efeitos clinicamente significativos na farmacocinética dos seguintes medicamentos: sinvastatina, varfarina, contraceptivos orais, rosiglitazona e digoxina. Com base nestes dados, não se espera que o laropiprant provoque interações medicamentosas com substratos das isoenzimas do CYP 3A4, 2C9, 2C8 e com a glicoproteína-P (gp-P) humana. Nos estudos *in vitro*, o laropiprant não inibiu as reações mediadas pelo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP2E1.

Clopidogrel: Num estudo clínico, o laropiprant não teve um efeito significativo na inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP, promovida pelo clopidogrel, embora se tenha observado um aumento modesto da inibição da agregação plaquetária induzida pelo colagénio promovida pelo clopidogrel. É improvável que este efeito seja clinicamente importante uma vez que o laropiprant não aumentou o tempo de hemorragia quando coadministrado com o clopidogrel durante todo o intervalo posológico.

Ácido acetilsalicílico: Num estudo clínico, a administração concomitante de laropiprant com ácido acetilsalicílico não exerceu um efeito sobre a agregação plaquetária induzida pelo colagénio nem sobre o tempo de coagulação em comparação com o tratamento com ácido acetilsalicílico em monoterapia (ver secção 5.1).

Ácido acetilsalicílico e clopidogrel: Num estudo clínico em doentes com dislipidemia a receber concomitantemente ácido acetilsalicílico (81 mg) e clopidogrel (75 mg), o laropiprant induziu uma

inibição transitória (4 horas após a dose) da função plaquetária *in vivo* (conforme avaliada pelos estudos de tempo de hemorragia e agregação plaquetária), mas teve um efeito pequeno no intervalo posológico. Os doentes a receber Tredaptive concomitantemente com ácido acetilsalicílico e clopidogrel devem ser cuidadosamente monitorizados tal como recomendado no Resumo das Características do Medicamento destes medicamentos e devem ser informados que pode levar mais tempo que o habitual a parar as hemorragias e que devem notificar qualquer hemorragia não usual (local e duração) ao seu médico.

Efeitos de outros medicamentos no laropiprant

Inibidor do CYP3A4: A claritromicina (um inibidor potente do CYP3A4 e da gp-P) não exerceu um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do laropiprant. Laropiprant não é um substrato da gp-P humana, pelo que também não se espera que outros inibidores do CYP3A4 e/ou da gp-P tenham um impacto clinicamente significativo na farmacocinética do laropiprant.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Tredaptive

Não existem dados sobre a utilização combinada do ácido nicotínico com laropiprant em mulheres grávidas. A associação não foi avaliada em estudos de toxicidade reprodutiva. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Consequentemente, Tredaptive não deverá ser utilizado durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Ácido nicotínico

Não existem dados suficientes sobre a utilização de doses elevadas de ácido nicotínico em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade no desenvolvimento fetal com doses elevadas de ácido nicotínico (ver secção 5.3).

Laropiprant

Não existem dados sobre a utilização de laropiprant em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade no desenvolvimento fetal com doses elevadas de laropiprant (ver secção 5.3).

Amamentação

Tredaptive

Não foram realizados estudos em animais lactantes com Tredaptive. A decisão de continuar/suspender a amamentação ou continuar/suspender a terapêutica deverá ser tomada, tendo em consideração os benefícios da amamentação para a criança e os benefícios de Tredaptive para a mãe.

Ácido nicotínico

O ácido nicotínico é excretado no leite materno humano.

Laropiprant

Desconhece-se se o laropiprant é excretado no leite materno humano. Os estudos em animais demonstraram excreção de laropiprant no leite.

Fertilidade

Os estudos em animais são insuficientes em relação ao compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ao conduzir ou utilizar máquinas, dever-se-á ter em consideração que foram notificados casos de tonturas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos, mais de 5.700 doentes foram tratados com Tredaptive em monoterapia ou com um inibidor da redutase da HMG-CoA.

Resumo do perfil de segurança

O rubor é a reação adversa mais frequente de Tredaptive. O rubor é mais acentuado na cabeça, pescoço e parte superior do tronco. Num agrupamento de quatro ensaios clínicos, controlados com o fármaco ativo ou com placebo (N=4.747, n=2.548 a tomarem Tredaptive), a ocorrência de rubor foi notificada em 12,3 % dos doentes a tomar Tredaptive. Nestes estudos, a percentagem de doentes a tomar Tredaptive, ácido nicotínico (agrupamento das formulações de libertação prolongada), ou placebo/sinvastatina agrupados, que interromperam o tratamento devido a qualquer sintoma relacionado com rubor (hiperemia, calor, prurido e sensação de picadas) foi, respetivamente, de 7,2 %, 16,6 % e 0,4 %.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas durante os estudos clínicos e/ou utilização pós-comercialização com Tredaptive (com ou sem uma estatina).

As frequências de reações adversas são classificadas do seguinte modo: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raras ($< 1/10.000$), Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	<i>Raras: rinite</i>
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes:</i> reação de hipersensibilidade (ver a seguir) <i>Raras:</i> angiedema; hipersensibilidade tipo I <i>Desconhecida:</i> choque anafilático
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Pouco frequentes:</i> gota <i>Raras:</i> diminuição da tolerância à glucose
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Pouco frequentes:</i> insónia <i>Raras:</i> ansiedade
Doenças do sistema nervoso	<i>Frequentes:</i> cefaleias; parestesias <i>Pouco frequentes:</i> tonturas <i>Raras:</i> enxaqueca; síncope
Cardiopatias	<i>Pouco frequentes:</i> palpitações <i>Raras:</i> fibrilhação auricular e outras arritmias cardíacas; taquicardia
Vasculopatias	<i>Muito frequentes:</i> rubor <i>Pouco frequentes:</i> hipotensão <i>Raras:</i> hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Pouco frequentes:</i> dispneia
Doenças gastrointestinais	<i>Frequentes:</i> dor abdominal; diarreia; dispepsia; náuseas; vômitos <i>Raras:</i> edema oral; eructação; úlcera péptica
Afeções hepatobiliares	<i>Desconhecida:</i> icterícia

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Frequentes:</i> eritema; prurido; erupção cutânea; urticária <i>Pouco frequentes:</i> xerose cutânea; erupção cutânea maculosa <i>Raras:</i> acantose nigricans; hiperpigmentação; sudação (noturna ou suores frios) <i>Desconhecida:</i> exantema vesicular ou vesiculobolhoso
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Pouco frequentes:</i> mialgia <i>Raras:</i> fraqueza muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Frequentes:</i> sensação de calor <i>Pouco frequentes:</i> arrepios; dor; edema periférico <i>Raras:</i> astenia; edema facial, edema generalizado
Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequentes:</i> aumentos da ALT e/ou AST (≥ 3 X LSN, em medições consecutivas), glicemia em jejum (ver a seguir) <i>Pouco frequentes:</i> aumentos da CK (≥ 10 X LSN), LDH, ácido úrico (ver a seguir) <i>Raras:</i> aumentos da bilirrubina total, amilase; reduções dos níveis de fósforo e contagem de plaquetas (ver a seguir)

Reações de hipersensibilidade

Foi notificada uma reação de hipersensibilidade aparente ($<1\%$). É caracterizada por múltiplos sintomas que podem incluir: angiedema, prurido, eritema, parestesias, perda de consciência, vômitos, urticária, rubor, dispneia, náuseas, incontinência urinária e fecal, suores frios, tremor, calafrios, aumento da pressão arterial, edema labial, sensação de ardor, erupção associada ao fármaco, artralgia, edema dos membros inferiores e taquicardia.

Exames complementares de diagnóstico

Têm sido notificados, com pouca frequência, aumentos marcados e persistentes dos níveis séricos das transaminases (ver secção 4.4). Em estudos clínicos controlados, a incidência de aumentos clinicamente importantes dos níveis séricos das transaminases (ALT e/ou AST ≥ 3 X LSN, em medições consecutivas) foi de 1,0 % nos doentes tratados com Tredaptive, com ou sem uma estatina. Estes aumentos foram geralmente assintomáticos e voltaram aos valores basais após a suspensão da terapêutica ou com a continuação do tratamento.

Observaram-se aumentos clinicamente importantes da CK (≥ 10 X LSN) em 0,3 % dos doentes tratados com Tredaptive, com ou sem uma estatina (ver secção 4.4).

Outras alterações dos valores laboratoriais notificadas consistiram em aumentos dos níveis de LDH, glucose em jejum, ácido úrico, bilirrubina total e amilase e reduções dos níveis de fósforo e do número de plaquetas (ver secção 4.4).

Tal como se verifica com outros medicamentos contendo ácido nicotínico, foram notificados aumentos na glucose em jejum (um aumento médio de aproximadamente 4 mg/dl) e no ácido úrico (alteração média de +14,7 % em relação aos valores basais) e reduções no número de plaquetas (alteração média de -14,0 % em relação aos valores basais) em estudos clínicos controlados com Tredaptive (2.000 mg/40 mg) (ver secção 4.4). Em doentes diabéticos observou-se um aumento mediano da HbA1c de 0,2 % (nos casos em que foi permitido alterar a terapêutica hipoglicemiante).

Reações adversas adicionais notificadas com outros medicamentos contendo ácido nicotínico

Reações adversas adicionais notificadas com outros medicamentos contendo ácido nicotínico (com ou sem uma estatina), na utilização pós-comercialização ou em ensaios clínicos, incluem as seguintes:

Afeções oculares: Edema macular cistoide, ambliopia tóxica.

4.9 Sobredosagem

Tredaptive

Em caso de sobredosagem, é razoável utilizar as medidas sintomáticas e de suporte habituais. Têm sido notificados casos de sobredosagem; a dose máxima de Tredaptive tomada foi de 5.000 mg/100 mg. Todos os doentes recuperaram sem sequelas. As reações adversas mais frequentemente notificadas pelos indivíduos que receberam esta dose mais elevada foram consistentes com as registadas com uma dose elevada de ácido nicotínico, incluindo: rubor, cefaleias, prurido, náuseas, tonturas, vômitos, diarreia, dor/desconforto epigástrico e abdominal e lombalgia. As alterações laboratoriais incluíram aumento dos níveis de amilase e lipase, redução do hematócrito e presença de sangue oculto nas fezes.

Ácido nicotínico

Em caso de sobredosagem com ácido nicotínico devem ser utilizadas medidas de suporte.

Laropiprant

No decurso de ensaios clínicos controlados realizados em indivíduos saudáveis, foram geralmente bem toleradas doses únicas de laropiprant até 900 mg e doses múltiplas até 450 mg uma vez por dia, administradas durante 10 dias. Não existe experiência com doses de laropiprant acima de 900 mg no ser humano. Observou-se prolongamento da agregação plaquetária induzida pelo colagénio em indivíduos que tomaram doses múltiplas iguais ou superiores a 300 mg (ver secção 5.1).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidislipidémicos, ácido nicotínico e derivados, código ATC: C10AD52.

Tredaptive contém ácido nicotínico, o qual, em doses terapêuticas, é um fármaco modificador dos lípidos, e laropiprant, um potente antagonista seletivo do recetor do subtipo 1 (DP₁) da prostaglandina D₂ (PGD₂). O ácido nicotínico reduz os níveis de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol total (CT), do colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade (C-VLDL), da apolipoproteína B (apo B, a principal proteína das LDL), dos triglicéridos (TG) e da lipoproteína(a) (Lp(a), uma partícula LDL modificada) e aumenta os níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) e da apolipoproteína A-I (apo A-I, o principal componente proteico das HDL). Laropiprant suprime o rubor mediado pela PGD₂ associado à administração do ácido nicotínico. Laropiprant não exerce efeito sobre os níveis lipídicos nem interfere nos efeitos do ácido nicotínico sobre os lípidos.

Ácido nicotínico

Mecanismo de ação

Não são totalmente conhecidos os mecanismos através dos quais o ácido nicotínico modifica o perfil lipídico plasmático. O ácido nicotínico inibe a libertação de ácidos gordos livres (AGL) do tecido adiposo, o que poderá contribuir para a redução dos níveis plasmáticos de C-LDL, CT, C-VLDL, apo B, TG e Lp(a), bem como para o aumento dos níveis de colesterol das HDL e apo A-I, todos, parâmetros associados a um risco cardiovascular inferior. Outras explicações que não consideram a redução dos níveis plasmáticos de AGL como o desencadeador central da modificação do perfil lipídico incluem a inibição, mediada pelo ácido nicotínico, da lipogénese *de novo* ou a esterificação dos ácidos gordos em TG no fígado.

Efeitos farmacodinâmicos

O ácido nicotínico causa um desvio relativo na distribuição das subclasses das LDL, de partículas pequenas e densas (a maioria aterogénicas) das LDL para partículas de maiores dimensões das LDL.

O ácido nicotínico induz também um aumento mais acentuado da subfração HDL₂ do que da subfração HDL₃, aumentando, assim, o rácio HDL₂:HDL₃, que se encontra associado a uma diminuição do risco de doença cardiovascular. Formula-se a hipótese de que as HDL participam no transporte do colesterol dos tecidos novamente para o fígado, suprimem a inflamação vascular associada à aterosclerose e exercem efeitos anti-oxidativos e anti-trombóticos.

À semelhança das LDL, as lipoproteínas ricas em triglicéridos enriquecidas com colesterol, incluindo as VLDL, as lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) e os remanescentes podem também promover a aterosclerose. Observam-se frequentemente aumentos dos níveis plasmáticos de TG numa tríade constituída por níveis reduzidos de C-HDL e pequenas partículas das LDL, bem como em associação com fatores de risco metabólico não lipídicos para doença coronária (DC).

O tratamento com ácido nicotínico reduz o risco de morte e de acontecimentos cardiovasculares e atrasa a progressão ou promove a regressão de lesões ateroscleróticas. O *Coronary Drug Project*, um estudo de cinco anos finalizado em 1975, demonstrou que o benefício do ácido nicotínico era estatisticamente significativo na redução de enfartes do miocárdio (EM) recorrentes, não fatais, em homens entre os 30 e 64 anos de idade com antecedentes de EM. Embora a mortalidade total aos cinco anos fosse semelhante nos dois grupos, um acompanhamento cumulativo de quinze anos revelou menos 11 % de casos de morte no grupo tratado com ácido nicotínico em comparação com a coorte de placebo.

Laropiprant

Mecanismo de ação

O rubor induzido pelo ácido nicotínico é mediado principalmente pela libertação da prostaglandina D₂ (PGD₂) a nível cutâneo. Os estudos farmacológicos e genéticos realizados em modelos animais mostraram evidência de que a PGD₂, atuando através da DP₁, um dos dois recetores para a PGD₂, desempenha um papel fundamental no rubor induzido pelo ácido nicotínico. O laropiprant é um antagonista potente e seletivo da DP₁. Não é previsível que o laropiprant iniba a produção de prostaglandinas.

Efeitos farmacodinâmicos

O laropiprant tem demonstrado ser eficaz na redução dos sintomas associados a rubor induzidos pelo ácido nicotínico. A redução dos sintomas de rubor (avaliada com base em questionários apresentados aos doentes) correlacionou-se com uma redução da vasodilatação induzida pelo ácido nicotínico (avaliada por determinação do fluxo sanguíneo cutâneo). Em indivíduos saudáveis tratados com Tredaptive, verificou-se que o pré-tratamento com ácido acetilsalicílico 325 mg não exerceu efeitos benéficos adicionais na redução dos sintomas do rubor induzido pelo ácido nicotínico comparativamente com Tredaptive em monoterapia (ver secção 4.8.).

Laropiprant possui também afinidade para o recetor do tromboxano A₂ (embora seja substancialmente menos potente no recetor do tromboxano A₂ do que no recetor DP₁). O recetor do tromboxano A₂ desempenha um papel na função plaquetária; contudo, doses terapêuticas de laropiprant não exerceram um efeito clinicamente relevante sobre o tempo de hemorragia e a agregação plaquetária induzida pelo colagénio (ver secção 4.5).

Estudos clínicos

Efeito nos lípidos

Tredaptive foi consistentemente eficaz em todas as subpopulações de doentes pré-especificadas definidas pela raça, sexo, níveis iniciais de C-LDL, C-HDL e TG, idade e situação da diabetes.

Num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, controlado por placebo e com duração de 24 semanas, os doentes tratados com Tredaptive (2.000 mg/40 mg), com ou sem uma estatina, em comparação com o placebo, registaram reduções significativas dos níveis de C-LDL (-18,9 % vs. -0,5 %), TG (-21,7 % vs. 3,6 %), C-LDL:C-HDL (-28,9 % vs. 2,3 %), C-não 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 registam também aumentos significativos dos níveis de C-HDL (18,8 % vs. -1,2 %) e da apo A-I

(11,2 % vs. 4,3 %) determinados com base na alteração percentual em relação aos valores basais. Em geral, os efeitos em todos os parâmetros lipídicos nos vários grupos de tratamento foram consistentes em todos os subgrupos de doentes analisados. Os doentes tratados com Tredaptive, ácido nicotínico (formulação de libertação prolongada) ou placebo estavam também a tomar estatinas (29 % com atorvastatina [5-80 mg], 54 % com sinvastatina [10-80 mg], 17 % com outras estatinas [2,5-180 mg] (pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina, lovastatina)); 9 % destes doentes estavam também a tomar ezetimiba [10mg]. O efeito nos lípidos foi semelhante tanto nos casos em que Tredaptive foi administrado em monoterapia como nos casos em que foi adicionado a uma terapêutica em curso com uma estatina, com ou sem ezetimiba.

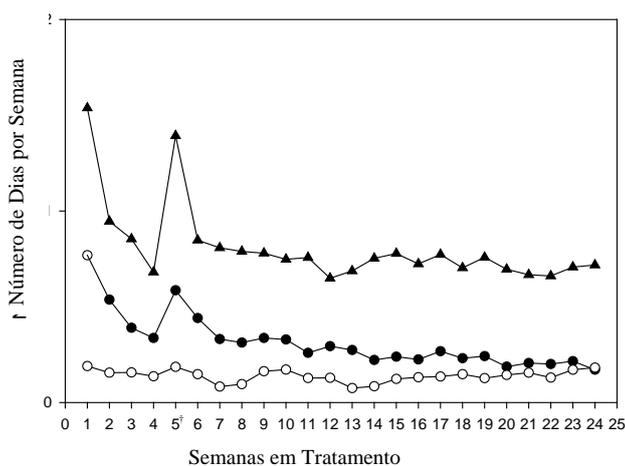
As respostas dos níveis de C-LDL, C-HDL e TG, ajustadas para o placebo, pareceram ser mais acentuadas nas mulheres do que nos homens e mais acentuadas nos doentes idosos (≥ 65 anos) do que nos doentes mais jovens (< 65 anos).

Num estudo fatorial multicêntrico, com dupla ocultação, com a duração de 12 semanas, Tredaptive 1.000 mg/20 mg coadministrado com sinvastatina, em comparação com sinvastatina isoladamente ou Tredaptive 1.000 mg/20 mg isoladamente, durante 4 semanas, reduziu significativamente os níveis de C-LDL (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 % respetivamente), TG (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 % respetivamente), CT (-27,9%, -25,8%, -4,9% respetivamente) e aumentou significativamente os níveis de C-HDL (19,2 %, 4,2 %, 12,5 % respetivamente). A coadministração de Tredaptive (2.000 mg/40 mg) com sinvastatina, em comparação com a sinvastatina isoladamente ou com Tredaptive (2.000 mg/40 mg) isoladamente durante 12 semanas, reduziu significativamente os níveis de C-LDL (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 % respetivamente), TG (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 % respetivamente), apo B (-41,0 %, -28,8 %, -17,1 % respetivamente), e CT (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 % respetivamente), assim como C-LDL:C-HDL (-57,1 %, -39,8 %, -31,2 % respetivamente), C não HDL (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 % respetivamente) e CT:C-HDL (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 % respetivamente) e aumentou significativamente o nível de C-HDL (27,5 %, 6,0 %, 23,4 % respetivamente). Uma análise adicional revelou que Tredaptive (2.000 mg/40 mg) coadministrado com sinvastatina, em comparação com a sinvastatina isoladamente, aumentou significativamente os níveis de apo A-I (8,6 %, 2,3 % respetivamente) e reduziu significativamente a Lp(a) (-19,8 %, 0,0 % respetivamente). Não foram incluídos neste estudo dados sobre a eficácia e segurança de Tredaptive em associação com sinvastatina > 40 mg.

Rubor

Em três ensaios clínicos de grandes dimensões, que avaliaram os sintomas de rubor notificados pelos doentes, os doentes a tomar Tredaptive apresentaram menos episódios de rubor do que os tratados com ácido nicotínico (formulações de libertação prolongada). Nos doentes que continuaram no primeiro estudo (24 semanas), verificou-se uma redução da frequência de rubor moderado ou mais intenso nos doentes tratados com Tredaptive, aproximando-se da observada nos doentes a receber placebo (ver Figura 1), enquanto que nos doentes tratados com ácido nicotínico (formulação de libertação prolongada) a frequência do rubor permaneceu constante (após a Semana 6).

Figura 1. Número médio de dias por semana com sintomas de rubor moderado ou mais intenso* durante as semanas 1-24

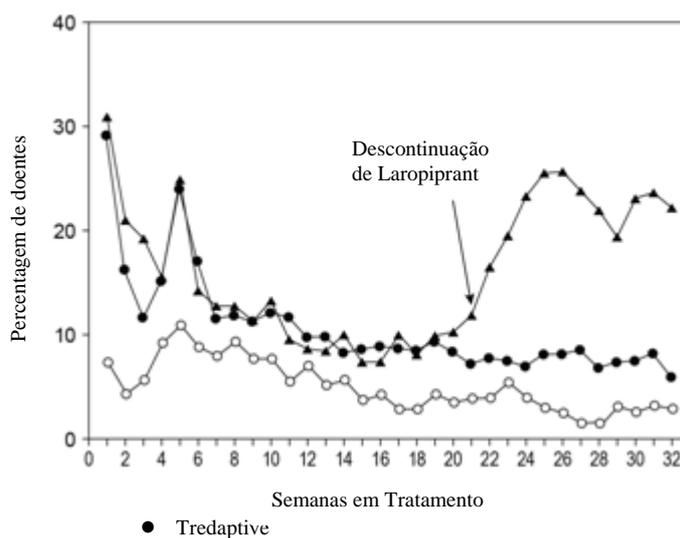


● Tredaptive (1.000 mg/20 mg a 2.000 mg/40 mg na Semana 5)
 ▲ Ácido nicotínico (libertação prolongada de 1.000 mg a 2.000 mg na semana 5)
 ○ Placebo
 *Inclui doentes com sintomas associados a rubor moderados, graves ou extremos
 † Aumento da dose na Semana 5

No segundo estudo (16 semanas) em que foi permitida a utilização de ácido acetilsalicílico, o número de dias por semana com rubor moderado ou mais intenso foi significativamente menor nos doentes que tomaram Tredaptive do que nos que tomaram ácido nicotínico (formulação de libertação prolongada administrada como uma titulação multifaseada de 500 mg para 2.000 mg durante 12 semanas) ($p < 0,001$).

Um estudo multicêntrico, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlado com placebo e com a duração de 32 semanas, para avaliar os efeitos da descontinuação da toma de laropirant, demonstrou que os doentes dislipidémicos a quem foi descontinuado o laropirant após 20 semanas de tratamento com Tredaptive, apresentaram significativamente mais rubor do que os doentes que continuaram a tomar Tredaptive, avistado em maior número de dias por semana com rubor moderado ou mais intenso, $p < 0,001$, Figura 2. A incidência e a frequência de rubor moderado ou mais intenso diminuíram nos doentes tratados com Tredaptive durante todo o estudo.

Figura 2. Percentagem de doentes com sintomas de rubor moderado ou mais intenso durante as semanas 1-32



- ▲ Tredaptive → ácido nicotínico (descontinuação do laropirant na Semana 21)
- Placebo

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Tredaptive em todos os subgrupos da população pediátrica na hipercolestolemia familiar homozigótica (ver secção 4.2 para informação na utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Tredaptive em doentes pediátricos com idade compreendida entre 7-18 anos na hipercolestolemia familiar heterozigótica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Ácido nicotínico

Após a administração de uma dose de 2.000 mg de ácido nicotínico por via oral, sob forma de dois comprimidos de libertação modificada de ácido nicotínico/laropirant, com alimentos, o tempo mediano de absorção do ácido nicotínico para atingir o pico da concentração plasmática ($T_{m\acute{a}x}$) foi de 4 horas, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo média (AUC_{0-1ast}) foi de aproximadamente $58,0 \mu M \cdot h$ e o pico da concentração plasmática média ($C_{m\acute{a}x}$) foi de aproximadamente $20,2 \mu M$. A biodisponibilidade, com ou sem alimentos é de, pelo menos, 72 % com base na recuperação da dose do ácido nicotínico na urina. A biodisponibilidade oral do ácido nicotínico não é alterada quando o fármaco é tomado com uma refeição hiperlipídica.

Laropirant

Após a administração de uma dose de 40 mg de laropirant por via oral, sob forma de dois comprimidos de libertação modificada de ácido nicotínico/laropirant com alimentos, o laropirant é rapidamente absorvido com um $T_{m\acute{a}x}$ mediano de 1 hora, uma $AUC_{0-\infty}$ média de aproximadamente $13 \mu M \cdot h$ e uma $C_{m\acute{a}x}$ média de aproximadamente $1,6 \mu M$. A taxa e grau de absorção não são alterados com uma refeição hiperlipídica. O perfil farmacocinético de laropirant é linear, originando aumentos da AUC e da $C_{m\acute{a}x}$ aproximadamente proporcionais à dose, sem evidência de uma depuração dependente do tempo.

A biodisponibilidade absoluta média do laropirant é de aproximadamente 71 % após uma dose de 40 mg administrada sob a forma de dois comprimidos de libertação modificada de ácido nicotínico/laropirant após um jejum noturno.

Distribuição

Ácido nicotínico

A ligação do ácido nicotínico às proteínas séricas é inferior a 20 %.

Laropirant

O volume de distribuição médio no estado estacionário, após administração de uma dose intravenosa única de 40 mg de laropirant a indivíduos saudáveis, é de aproximadamente 70 litros. Laropirant apresenta uma elevada ligação (>99 %) às proteínas plasmáticas, sendo a sua ligação independente da concentração. Laropirant atravessa a placenta no rato e no coelho.

Biotransformação

Ácido nicotínico

O ácido nicotínico sofre um extenso metabolismo de primeira passagem através de duas vias, que são dependentes da dose e da taxa de absorção. A primeira via dá origem à formação de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) e nicotinamida. No ser humano, a nicotinamida é ainda predominantemente metabolizada em N-metilnicotinamida (MNA) e em N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY). Na segunda via, a glicina é conjugada com o ácido

nicotínico para formar o ácido nicotínico (NUA). Com doses baixas de ácido nicotínico ou taxas de absorção inferiores, predomina a primeira via. Com doses mais altas ou maiores taxas de absorção, a via NAD é saturável e uma fração crescente da dose oral atinge a circulação sanguínea inalterada sob a forma de ácido nicotínico. A via de conjugação da glicina não é saturada no intervalo posológico clinicamente relevante, com base no aumento proporcional à dose das concentrações plasmáticas de NUA, de 1.000 mg para 2.000 mg.

Nos estudos *in vitro*, o ácido nicotínico e os seus metabolitos não inibiram as reações mediadas pelos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 ou a 3-glucuronidação do estradiol mediada pelo UGT1A1.

Laropiprant

O laropiprant é metabolizado principalmente por acil-glucuronidação, com um componente menor de metabolismo oxidativo, seguindo-se a excreção do glucuronido nas fezes (por via biliar) e na urina. O laropiprant e o seu conjugado acil-glucuronido são os principais componentes circulantes no plasma humano. Estudos *in vitro* demonstraram que o conjugado acil-glucuronido de laropiprant possui, pelo menos, uma afinidade 65 vezes menor para a DP₁ do que o laropiprant; assim, não é previsível que contribua para a atividade DP₁ global do laropiprant. O principal componente (73 % da radioatividade) nas fezes é o laropiprant (englobando a substância ativa não absorvida e/ou o conjugado do ácido glucurónico hidrolisado). Na urina, o principal componente relacionado com o fármaco é o conjugado acil-glucuronido (64 % da radioatividade) com menores contribuições do composto original (5 %). O metabolismo oxidativo do laropiprant é catalisado principalmente pelo CYP3A4, enquanto que as várias isoformas da UGT (1A1, 1A3, 1A5 e 2B7) catalisaram a acil-glucuronidação.

Eliminação

Ácido nicotínico

O ácido nicotínico é excretado predominantemente na urina sob a forma de metabolitos.

Laropiprant

Laropiprant é eliminado principalmente por acil-glucuronidação, seguindo-se a excreção do glucuronido nas fezes (por via biliar) e na urina. Após a administração oral do laropiprant-¹⁴C no ser humano, aproximadamente 68 % da dose foi recuperada nas fezes (principalmente como composto original, incluindo a substância ativa não absorvida e/ou o conjugado do ácido glucurónico hidrolisado) e 22 % foi recuperada na urina (principalmente como metabolitos). A maior parte da dose foi excretada no período de 96 horas. A semivida terminal aparente ($t_{1/2}$) foi de aproximadamente 17 horas após uma dose de 40 mg de laropiprant, administrada sob a forma de dois comprimidos de libertação modificada de ácido nicotínico/laropiprant com alimentos. O estado estacionário farmacocinético é atingido no período de 2 dias após a administração de laropiprant uma vez por dia, com uma acumulação mínima na AUC (aproximadamente 1,3 vezes) e na C_{máx} (aproximadamente 1,1 vezes).

Características dos doentes

Insuficiência renal

Tredaptive: Não foi estudada a utilização em doentes com insuficiência renal.

Ácido nicotínico: ver secção 4.4.

Laropiprant: a administração de laropiprant 40 mg em doentes com insuficiência renal grave não submetidos a diálise não provocou alterações clinicamente significativas da AUC e C_{máx} de laropiprant comparativamente com os indivíduos saudáveis de controlo. Uma vez que não se observou qualquer efeito na insuficiência renal grave, não se espera observar efeitos em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada; contudo, não é possível inferir, com base neste estudo, os efeitos da falência renal terminal e da diálise na farmacocinética de laropiprant.

Insuficiência hepática

Tredaptive: Não foi estudada a sua utilização em doentes com insuficiência hepática.

Ácido nicotínico: ver secções 4.3 e 4.4.

Laropiprant: Consistentemente com as características de um medicamento que é eliminado principalmente pelo metabolismo, a doença hepática moderada exerce um impacto significativo na farmacocinética de laropiprant, verificando-se um aumento da AUC e $C_{máx}$ de, aproximadamente, 2,8 e 2,2 vezes, respetivamente.

Sexo

Ácido nicotínico: Não são necessários ajustes posológicos com base no sexo. O sexo não exerce qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do ácido nicotínico (formulação de libertação prolongada). Não existe qualquer diferença na biodisponibilidade oral do ácido nicotínico em homens e mulheres tratados com *Tredaptive*. Nas mulheres, verificou-se um pequeno aumento das concentrações plasmáticas de ácido nicotínico e de ácido nicotínico, em comparação com os homens.

Laropiprant: Não são necessários ajustes posológicos com base no sexo. O sexo não exerce qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do laropiprant.

Idosos

Ácido nicotínico: Não existem dados sobre a farmacocinética nos idosos (≥ 65 anos de idade). Uma análise composta de indivíduos com 18-65 anos demonstrou que a idade não exerce um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do ácido nicotínico (formulação de libertação prolongada). Não se observa qualquer alteração da biodisponibilidade oral do ácido nicotínico em função da idade.

Laropiprant: Não são necessários ajustes posológicos nos idosos. A idade não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do laropiprant.

População pediátrica

Tredaptive: Não foram realizados estudos em doentes pediátricos.

Raça

Ácido nicotínico: Não são necessários ajustes posológicos com base na raça. A raça não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do ácido nicotínico (formulação de libertação prolongada) com base nos dados de farmacocinética obtidos em indivíduos dos seguintes grupos raciais: hispânico, caucasiano, negro e nativo americano. Deve ter-se precaução ao tratar doentes de etnia chinesa com *Tredaptive*, que estejam a tomar concomitantemente sinvastatina ou ezetimiba/sinvastatina (particularmente com doses de sinvastatina iguais ou superiores a 40 mg). (Ver secção 4.4).

Laropiprant: não são necessários ajustes posológicos com base na raça. A raça não teve qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética do laropiprant com base numa análise composta dos dados de farmacocinética obtidos em indivíduos dos seguintes grupos raciais: caucasiano, hispânico, negro, asiático e nativo americano.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tredaptive

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização humana.

A segurança da administração concomitante de ácido nicotínico e laropiprant foi avaliada no cão e no rato. Os resultados toxicológicos observados nestes estudos de coadministração foram consistentes com os notificados com o ácido nicotínico e laropiprant administrados individualmente.

Ácido nicotínico

Observou-se degeneração no estômago e vacuolização hepatocitária no rato após 6 meses de administração com níveis de exposição sistêmica, pelo menos, 179 vezes superiores à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos. Foi observada retinopatia e/ou lesões da córnea no cão após 6 meses de administração com níveis de exposição sistêmica, pelo menos, 240 vezes superiores à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos.

O ácido nicotínico não demonstrou ser carcinogénico no ratinho quando administrado vitaliciamente. Os ratinhos incluídos neste estudo receberam uma dose de ácido nicotínico cerca de 9 a 13 vezes superior à utilizada em seres humanos, de 2.000 mg/dia, determinada por mg/m². O ácido nicotínico não demonstrou efeitos mutagénicos nos ensaios *in vitro*.

Não foram observados efeitos adversos na fertilidade relacionados com o ácido nicotínico, em ratos machos e fêmeas, até níveis de exposição cerca de 391 vezes a AUC no ser humano do ácido nicotínico, com base na AUC da dose diária recomendada no ser humano.

O ácido nicotínico não foi teratogénico em ratos e coelhos até níveis de exposição cerca de 253 e 104 vezes a AUC do ácido nicotínico na dose diária recomendada no ser humano, respetivamente. Em ratos, foram observados efeitos fetotóxicos (peso corporal significativamente diminuído associado a diminuição no número vértebras sacro-caudais ossificadas e um aumento da incidência de fetos com locais de ossificação incompleta) na ausência de qualquer sinal de toxicidade materna a níveis de exposição de cerca de 959 vezes a AUC da dose diária recomendada do ácido nicotínico no ser humano. Semelhantes alterações relacionadas com o tratamento foram observadas em fetos de coelhos mas na presença de toxicidade materna e níveis de exposição cerca de 629 vezes a AUC da dose diária recomendada no ser humano.

Laropiprant

Observou-se cetonúria e hipertrofia hepatocelular centrolobular no rato, em estudos de toxicidade de dose repetida com administração durante um período de até 6 meses. A hipertrofia hepatocelular centrolobular foi consistente com a indução enzimática específica em roedores. O nível de efeito adverso não observável (NOAEL) foi, pelo menos, 118 vezes superior à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos.

Observaram-se aumentos dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) em todos os estudos realizados no cão, com níveis de exposição sistêmica pelo menos 14 vezes superiores à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos. Não foram observados outros efeitos nos estudos no cão com exposições pelo menos 100 vezes superiores à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos.

Laropiprant não foi carcinogénico em estudos com a duração de 2 anos realizados no ratinho e rato com as doses máximas ensaiadas, representando pelo menos 218 a 289 vezes a exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos.

Laropiprant não demonstrou ser mutagénico ou clastogénico numa série de estudos de toxicologia genética.

Não se observaram efeitos adversos na fertilidade dos ratos de ambos os sexos que receberam laropiprant antes e durante todo o período de acasalamento, em níveis de exposição sistêmica pelo menos 289 vezes superiores à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos.

Laropiprant não foi teratogénico no rato ou no coelho em níveis de exposição sistémica, pelo menos 153 e 438 vezes superiores aos da exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos. Os estudos de toxicidade na reprodução demonstraram ligeiras reduções, relacionadas com o tratamento, da média do ganho ponderal materno e do peso corporal fetal, ligeiros aumentos da mortalidade das crias e aumento da incidência de costelas supranumerárias e ossificação incompleta das estérnebras no feto, em ratos submetidos a níveis de exposição sistémica pelo menos 513 vezes superiores à exposição humana, com base na AUC da dose diária recomendada em seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hipromelose (E464)
Sílica anidra coloidal (E551)
Fumarato sódico de estearilo
Hidroxipropilcelulose (E463)
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Blisters de PVC/Aclar: 2 anos.
Blisters de Alumínio/Alumínio: 18 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/Aclar opaco, com revestimento de alumínio violável por compressão contendo 14 comprimidos de libertação modificada. Embalagens de 14, 28, 56, 84, 98, 168 ou 196 comprimidos de libertação modificada, embalagens múltiplas com 196 (2 embalagens de 98) comprimidos de libertação modificada e 49 x 1 comprimidos de libertação modificada em blister destacável para dose unitária.

Blisters de alumínio/alumínio com revestimento violável por compressão contendo 7 comprimidos de libertação modificada. Embalagens de 14, 28, 56 ou 168 comprimidos de libertação modificada e 32 x 1 comprimidos de libertação modificada em blister destacável para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 3 julho 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento não autorizado

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de Farmacovigilância

O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser submetido um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR (blister de Alumínio/Alumínio)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg comprimidos de liberação modificada
Ácido nicotínico/laropiprant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de liberação modificada contém 1.000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropiprant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos de liberação modificada
28 comprimidos de liberação modificada
56 comprimidos de liberação modificada
168 comprimidos de liberação modificada
32 x 1 comprimidos de liberação modificada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/459/009 14 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/010 28 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/011 56 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/013 168 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/014 32 x 1 comprimidos de libertação modificada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tredaptive

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**EMBALAGEM EXTERIOR (Blister de PVC/Aclar)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg comprimidos de liberação modificada
Ácido nicotínico/laropirant

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido de liberação modificada contém 1.000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropirant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos de liberação modificada
28 comprimidos de liberação modificada
56 comprimidos de liberação modificada
84 comprimidos de liberação modificada
98 comprimidos de liberação modificada
168 comprimidos de liberação modificada
196 comprimidos de liberação modificada
Embalagem múltipla com 196 (2 embalagens de 98) comprimidos de liberação modificada
49 x 1 comprimidos de liberação modificada

5. MODO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/459/001 14 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/002 28 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/003 56 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/004 84 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/005 98 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/006 168 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/007 196 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/008 49 x 1 comprimidos de libertação modificada
EU/1/08/459/012 196 (2 embalagens de 98) comprimidos de libertação modificada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tredaptive

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM INTERMÉDIA

Embalagens múltiplas com 196 (2 embalagens de 98 comprimidos de liberação modificada) – sem blue box (para blister de PVC/Aclar)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tredaptive 1.000 mg/20 mg comprimidos de liberação modificada
Ácido nicotínico/laropiprant

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido de liberação modificada contém 1.000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropiprant.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98 comprimidos de liberação modificada. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/459/012

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimidos de liberação modificada
Ácido nicotínico/laropiprant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Tredaptive 1.000 mg/20 mg comprimidos de libertação modificada ácido nicotínico/laropiprant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Tredaptive e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tredaptive
3. Como tomar Tredaptive
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tredaptive
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tredaptive e para que é utilizado

O nome do seu medicamento é Tredaptive. Contém duas substâncias ativas diferentes:

- ácido nicotínico, um medicamento modificador dos lípidos e
- laropiprant, que reduz os sintomas de rubor (um efeito secundário frequente do ácido nicotínico).

Como funciona o Tredaptive

Tredaptive é utilizado em conjunto com a dieta:

- para reduzir o nível do seu colesterol “mau” através da redução no sangue dos níveis de colesterol total, colesterol das LDL, de substâncias gordas denominadas triglicéridos e de apo B (um componente das LDL).
- para aumentar os níveis de colesterol “bom” (colesterol das HDL) e de apo A-I (um componente das HDL).

O que deverei saber sobre o colesterol e os triglicéridos?

O colesterol é uma das várias gorduras presentes no seu sangue. O seu colesterol total é constituído principalmente por colesterol “mau” (LDL) e colesterol “bom” (HDL).

O colesterol das LDL é frequentemente chamado colesterol “mau” porque pode acumular-se nas paredes das suas artérias formando uma placa. Ao longo do tempo, a formação desta placa pode levar à obstrução das suas artérias. Esta obstrução pode retardar ou bloquear o fluxo sanguíneo para órgãos vitais como o coração e o cérebro. O bloqueio do fluxo sanguíneo pode resultar num ataque cardíaco ou num AVC (acidente vascular cerebral).

O colesterol das HDL é frequentemente chamado colesterol “bom” porque ajuda a evitar a acumulação do colesterol “mau” nas artérias e porque confere proteção contra a doença do coração.

Os triglicéridos são outro tipo de gordura existente no seu sangue. Poderão aumentar o seu risco de ter problemas cardíacos.

De início, a maioria das pessoas não mostra sinais de problemas de colesterol. O seu médico poderá determinar os seus níveis de colesterol com uma simples análise ao sangue. Consulte o seu médico regularmente para vigiar os seus níveis de colesterol e discutir os seus objetivos.

Tredaptive é utilizado adicionalmente à dieta e exercício em doentes adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista:

- quando não consegue controlar os seus níveis de colesterol com uma estatina isoladamente (classe de medicamentos que reduzem o colesterol por atuação no fígado);
- quando não consegue tolerar uma estatina ou quando uma estatina não é recomendada no seu caso.

Os doentes com dislipidemia mista têm níveis elevados de colesterol LDL “mau” no sangue e de triglicéridos (um tipo de gorduras) e níveis baixos de colesterol HDL “bom”. A hipercolesterolemia primária é quando os níveis de colesterol no sangue são altos. O facto de ser primária significa que a hipercolesterolemia não tem qualquer causa identificável.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tredaptive

Não tome Tredaptive se:

- tem alergia (hipersensibilidade) ao ácido nicotínico, ao laropirant, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem atualmente problemas de fígado.
- tem uma úlcera no estômago.
- tem hemorragia arterial.

Não tome Tredaptive se qualquer das situações atrás indicadas se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tredaptive.

Advertências e precauções

Informe o seu médico sobre todas as suas situações clínicas. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes e enquanto estiver a tomar o seu medicamento se:

- tem quaisquer alergias.
- alguma vez teve doença de fígado, icterícia (doença do fígado que causa amarelecimento da pele e do branco do olho) ou doença hepatobiliar (do fígado e das vias biliares).
- tem problemas de rins.
- tem problemas da tiroide.
- ingere grandes quantidades de álcool.
- tem ou algum familiar próximo tem um distúrbio muscular hereditário ou se alguma vez teve problemas musculares durante o tratamento com medicamentos para baixar o colesterol denominados "estatinas" ou fibratos.
- tem dor, sensibilidade ou fraqueza musculares inexplicáveis. Se tiver estes sintomas informe imediatamente o seu médico.
- tem açúcar elevado no sangue ou diabetes.
- tem problemas cardíacos.
- vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica.
- tem gota.
- tem níveis baixos de fósforo.
- tem mais de 70 anos.
- for de etnia chinesa e se estiver a tomar sinvastatina (uma estatina) ou um medicamento que contenha sinvastatina.

Caso tenha dúvidas se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tredaptive.

Análises ao sangue e monitorização

- Consulte regularmente o seu médico para controlar os seus níveis de colesterol das LDL (mau) e das HDL (bom) e o seu nível de triglicéridos.
- O seu médico pedirá uma análise ao sangue antes de começar a tomar Tredaptive para verificar o funcionamento do seu fígado.
- O seu médico poderá também querer que faça análises periódicas ao sangue após começar a tomar Tredaptive para verificar o funcionamento do seu fígado e detetar outros efeitos secundários.

Crianças e adolescentes

Tredaptive não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Como tal, Tredaptive não deve ser usado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Tredaptive

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Tal inclui medicamentos obtidos sem receita médica, vitaminas e suplementos à base de plantas.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar:

- medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial.
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol denominados “sequestrantes dos ácidos biliares”, como a colestiramina.
- zidovudina, um medicamento utilizado para o VIH.
- midazolam, um medicamento que lhe provoca sono antes de ser submetido a alguns procedimentos clínicos.
- vitaminas ou suplementos que contenham ácido nicotínico.
- Clopidogrel e ácido acetilsalicílico (AAS), medicamentos que ajudam a prevenir a formação de coágulos sanguíneos nocivos.
- medicamentos utilizados para baixar o colesterol denominados “estatinas”.

Deverá também informar o seu médico se for de etnia chinesa e se estiver a tomar sinvastatina (uma estatina) ou um medicamento que contenha sinvastatina.

Caso tenha dúvidas se alguma destas situações se aplica a si, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Tredaptive.

Tredaptive com alimentos, bebidas e álcool

- Para diminuir a possibilidade de ocorrer rubor, evite bebidas alcoólicas ou bebidas quentes ou ingerir alimentos condimentados próximo do momento em que toma a sua dose de Tredaptive.
- É importante cumprir a recomendação mencionada na secção 3 **Como tomar Tredaptive**.

Gravidez e amamentação

Tredaptive não é recomendado durante a gravidez, a não ser que claramente necessário.

Fale com o seu médico antes de tomar Tredaptive se:

- Está grávida ou planeia engravidar. Não se sabe se Tredaptive será prejudicial para o seu feto.
- Se está a amamentar ou planeia amamentar. Não se sabe se Tredaptive passa para o leite materno. Contudo, o ácido nicotínico, um componente de Tredaptive, não passa para o leite materno.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico decidirá se Tredaptive é apropriado para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas sentem tonturas após tomar Tredaptive. Se sentir tonturas, deve evitar conduzir veículos ou utilizar máquinas após tomar Tredaptive.

Tredaptive contém lactose

Tredaptive contém um açúcar denominado lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Tredaptive

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que dose tomar

- Deverá começar por tomar um comprimido por dia.
- Após 4 semanas, o seu médico poderá aumentar a sua dose para dois comprimidos por dia.
- Se estiver a mudar de um medicamento que contém 2.000 mg ou mais de ácido nicotínico de libertação prolongada, o seu médico poderá indicar-lhe a toma de dois comprimidos de Tredaptive por dia. Se estiver a mudar de um medicamento com menos que 2.000 mg de ácido nicotínico de libertação prolongada, deverá começar por tomar um comprimido de Tredaptive por dia. Após 4 semanas, o seu médico poderá aumentar a dose para dois comprimidos de Tredaptive por dia.

Como tomar

- Tome Tredaptive uma vez por dia, à noite ou ao deitar.
- Tome Tredaptive com alimentos.
- Engula cada comprimido inteiro. Para que o seu medicamento atue como esperado, não divida, não parta, não esmague ou mastigue o comprimido antes de o engolir.
- Evite ingerir bebidas alcoólicas ou bebidas quentes ou alimentos condimentados próximo do momento em que toma a sua dose de Tredaptive. Desta forma, reduz a probabilidade de ocorrência de rubor (vermelhidão da pele, sensação de calor, comichão ou picadas, em particular na cabeça, pescoço, peito e parte superior das costas).
- Tomar aspirina antes de tomar Tredaptive não diminui o rubor mais do que se tomar Tredaptive isoladamente. Assim sendo, não é necessário tomar aspirina para reduzir os sintomas de rubor. Se toma aspirina por qualquer outra razão, continue a seguir o conselho do seu médico.

Se tomar mais Tredaptive do que deveria

- No caso de uma dose excessiva, foram comunicados os seguintes efeitos secundários: rubor, dor de cabeça, prurido (comichão), náuseas, tonturas, vômitos, diarreia, mal-estar/dor abdominal e dor nas costas.
- Se tomar mais do que deveria, consulte imediatamente um médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Tredaptive

- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Continue a tomar a sua dose habitual à noite ou ao deitar do dia seguinte. Contudo, se não tomar Tredaptive durante 7 ou mais dias seguidos, fale com o seu médico antes de reiniciar o tratamento com Tredaptive.

Se parar de tomar Tredaptive

Não pare de tomar Tredaptive sem falar com o seu médico. O seu problema de colesterol poderá reaparecer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários de Tredaptive são:

Muito frequentes (pode afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- rubor (que inclui geralmente vermelhidão da pele, sensação de calor, comichão ou picadas, em particular na cabeça, pescoço, peito e parte superior das costas). No caso de ocorrer rubor, os sintomas são geralmente muito evidentes na fase inicial, diminuindo habitualmente ao longo do tempo.

Frequentes (pode afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor de cabeça
- formigueiro ou dormência nas mãos ou pés
- dor abdominal
- diarreia
- desconforto no estômago ou azia
- náuseas (enjoo)
- má disposição (vômitos)
- prurido (comichão)
- erupção na pele
- urticária

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- gota
- insónia
- tonturas
- palpitações (sentir o seu batimento cardíaco)
- pressão arterial baixa
- falta de ar
- pele seca
- erupção na pele com manchas vermelhas, planas
- dor nos músculos ou sensibilidade ao toque
- arrepios
- dor
- inchaço dos dedos das mãos, dedos dos pés ou tornozelos

Além disso, têm sido comunicados, como parte de uma reação alérgica ao Tredaptive, um ou mais dos seguintes sintomas:

- inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta que poderá causar dificuldade em respirar ou engolir (angioedema, podendo requerer tratamento imediato)
- desmaio
- falta de ar
- perda de controlo da urina e fezes
- suores frios
- tremor
- arrepios
- aumento da pressão arterial
- inchaço dos lábios
- sensação de ardor

- erupção generalizada
- dor das articulações
- inchaço das pernas
- frequência cardíaca rápida.

Raros (pode afetar até 1 em 1000 pessoas)

- nariz com corrimento
- tolerância à glucose (açúcar) diminuída
- ansiedade
- enxaqueca
- desmaio
- batimento cardíaco rápido ou irregular
- tonturas ao levantar-se
- eructação (arrotos)
- úlcera no estômago
- doença de pele com placas aveludadas escuras chamada acantose nigricans
- manchas de pele escuras
- suores
- fraqueza muscular
- fraqueza
- inchaço generalizado

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Além disso, foram comunicados durante a experiência pós-comercialização com Tredaptive e/ou outros medicamentos contendo ácido nicotínico (individualmente e/ou com certos outros medicamentos para baixar o colesterol):

- uma súbita reação alérgica grave (choque anafilático). Os sintomas incluem desmaios, falta de ar, pieira ou dificuldade em respirar, inchaço da face, lábios, língua, comichão ou urticária na pele. **Esta situação requer atenção médica imediata.**
- distúrbios oculares chamados ambliopia tóxica e edema macular cistoide que podem levar a visão turva, diminuída ou perda de visão
- amarelecimento da pele e/ou olhos (icterícia)
- erupção na pele com bolhas

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar Tredaptive

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP.

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tredaptive

- As substâncias ativas são o ácido nicotínico e o laropirant. Cada comprimido contém 1.000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropirant.
- Os outros componentes são: hipromelose (E464), sílica anidra coloidal (E551), fumarato sódico de estearilo, hidroxipropilcelulose (E463), celulose microcristalina (E460), croscarmelose sódica, lactose mono-hidratada e estearato de magnésio.

O medicamento apresenta-se sob a forma de um comprimido de libertação modificada. Isto significa que uma ou mais substâncias ativas são libertadas lentamente durante um determinado período de tempo.

Qual o aspeto de Tredaptive e conteúdo da embalagem

Cada comprimido de libertação modificada tem a forma de uma cápsula, de cor branca e esbranquiçada e possui a gravação “552” numa das faces.

Blister de PVC/Aclar opaco, com revestimento de alumínio violável por compressão em embalagens de 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 comprimidos de libertação modificada, embalagens múltiplas com 196 (2 embalagens de 98) comprimidos de libertação modificada e 49 x 1 comprimido de libertação modificada em blisters destacáveis para dose unitária.

Blister de Alumínio/Alumínio com revestimento violável por compressão em embalagens de 14, 28, 56 ou 168 comprimidos de libertação modificada e 32 x 1 comprimido de libertação modificada em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Österreich

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

United Kingdom

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado