

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține acid nicotinic 1000 mg și laropiprant 20 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține lactoză monohidrat 128,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată.

Comprimat de culoare albă până la aproape albă, în formă de capsulă, marcat cu "552" pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tredaptive este indicat pentru tratamentul dislipidemiilor, în special la pacienții adulți cu dislipidemie mixtă combinată (caracterizată prin concentrații crescute de LDL-colesterol și trigliceride și concentrații scăzute de HDL-colesterol) și la pacienții adulți cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non-familială).

Tredaptive trebuie utilizat la pacienți în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), în situațiile în care efectul hipocolesterolemiant al monoterapiei cu inhibitor de HMG-CoA reductază este inadecvat. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie doar la pacienții la care inhibitorii de HMG-CoA reductază sunt considerați inadecvați sau nu pot fi tolerați. Dieta și alte tratamente nefarmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere ponderală) trebuie continuate în timpul tratamentului cu Tredaptive.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială este de un comprimat cu eliberare modificată (1000 mg acid nicotinic/20 mg laropiprant) o dată pe zi. După patru săptămâni, se recomandă trecerea pacienților la doza de întreținere de 2000 mg/40 mg administrată sub forma a două comprimate cu eliberare modificată (1000 mg/20 mg fiecare) o dată pe zi. Nu au fost studiate doze zilnice mai mari de 2000 mg/40 mg și, de aceea, nu sunt recomandate.

În cazul în care administrarea Tredaptive este omisă timp de mai puțin de 7 zile consecutive, pacienții pot relua tratamentul cu ultima doză administrată. În cazul în care administrarea Tredaptive este omisă timp de 7 sau mai multe zile consecutive, tratamentul trebuie reluat cu doza de 1000 mg/20 mg timp de 1 săptămână, înainte de a trece la doza de întreținere de 2000 mg/40 mg.

Pacienții la care se face trecerea de la tratamentul cu acid nicotinic, formulare cu eliberare prelungită, în doză de 2000 mg sau mai mult, pot începe administrarea Tredaptive cu doza de 2000 mg/40 mg. Pacienții la care se face trecerea de la tratamentul cu o doză mai mică de 2000 mg de acid nicotinic,

formulare cu eliberare prelungită, trebuie să înceapă tratamentul cu doza inițială de 1000 mg/20 mg și să treacă la doza de întreținere de 2000 mg/40 mg după patru săptămâni. Pentru pacienții la care acidul nicotinic, formulare cu eliberare imediată, este înlocuit cu Tredaptive, tratamentul trebuie inițiat cu doza de 1000 mg/20 mg și apoi trecut la doza de întreținere de 2000 mg/40 mg după patru săptămâni.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării Tredaptive la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Nu a fost studiată utilizarea Tredaptive la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală. Similar altor medicamente cu acid nicotinic, Tredaptive este contraindicat la pacienții cu disfuncție hepatică semnificativă sau inexplicabilă. Acesta trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală, deoarece acidul nicotinic și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Tratament concomitent

Acidul acetilsalicilic nu determină o reducere suplimentară a hiperemiei cutanate tranzitorii după ce aceasta a fost determinată de administrarea Tredaptive. De aceea, nu este necesar tratamentul cu acid acetilsalicilic pentru ameliorarea simptomelor hiperemiei cutanate tranzitorii (vezi pct. 5.1).

Deoarece administrarea concomitentă a chelatorilor de acizi biliari poate reduce biodisponibilitatea medicamentelor acide cum este acidul nicotinic, se recomandă ca administrarea Tredaptive să se facă cu > 1 oră înainte sau la > 4 ore după administrarea unui chelator de acizi biliari (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate întregi, cu alimente, seara sau la culcare. Pentru a menține proprietățile eliberării modificate, comprimatele nu trebuie rupte, sfărâmate, zdrobite sau mestecate înainte de înghițire. Pentru a reduce riscul de hiperemie cutanată tranzitorie, trebuie evitată ingestia de băuturi alcoolice sau băuturi fierbinți sau alimente condimentate la momentul administrării medicamentului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Disfuncție hepatică semnificativă sau inexplicabilă.
- Ulcer peptic activ.
- Hemoragie arterială.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul administrării Tredaptive concomitent cu o statină, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentul respectiv.

Efecte hepatice

Nu a fost studiată înlocuirea acidului nicotinic (cristalin), formulare cu eliberare imediată, cu Tredaptive. Cu toate acestea, s-au înregistrat cazuri de toxicitate hepatică severă, inclusiv necroză hepatică fulminantă, la pacienții care au înlocuit acidul nicotinic, formulare cu eliberare imediată, cu medicamente cu acid nicotinic, formulare cu durată lungă de acțiune, în doze echivalente. De aceea, la pacienții care înlocuiesc acidul nicotinic, formulare cu eliberare imediată, cu Tredaptive tratamentul trebuie inițiat cu doza de 1000 mg/20 mg.

Tredaptive trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități mari de alcool etilic și/sau au antecedente de boală hepatică.

Similar altor tratamente hipolipemiente, medicamentele care conțin acid nicotinic au fost asociate cu teste funcționale hepatice anormale (vezi pct. 4.8). Creșterea valorilor transaminazelor a fost reversibilă la întreruperea tratamentului.

Se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice înainte de inițierea tratamentului, la fiecare 6 până la 12 săptămâni în primul an, iar apoi periodic (de exemplu de două ori pe an). Pacienții la care apare creșterea valorilor transaminazelor trebuie monitorizați până la dispariția modificărilor. Dacă o creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST) de ≥ 3 ori LSN persistă, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea administrării Tredaptive.

Efectul asupra musculaturii scheletice

Cazuri rare de miopatie/rabdomioliză s-au asociat cu administrarea concomitentă a dozelor de acid nicotinic ce modifică concentrațiile lipidelor (≥ 1000 mg/zi) și a inhibitorilor HMG-CoA reductazei (statine) (vezi pct. 4.8).

Medicii care iau în considerare tratamentul combinat cu statine și Tredaptive trebuie să analizeze cu atenție beneficiile și riscurile potențiale și trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții pentru orice semne și simptome de durere musculară, sensibilitate musculară sau slăbiciune musculară, mai ales în timpul primelor luni de tratament și atunci când se crește doza fiecăruia dintre medicamente. În astfel de cazuri trebuie luată în considerare determinarea periodică a creatinkinazei serice (CK), dar nu există nicio garanție că o astfel de monitorizare va preveni apariția miopatiei severe.

Este necesară precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză.

- Vârsta > 70 ani
- Insuficiență renală
- Hipotiroidism necontrolat terapeutic
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară la administrarea unei statine sau fibrați
- Abuz de alcool etilic.

Dacă durerile musculare, slăbiciunea sau crampele musculare apar în timp ce pacientul este în tratament cu Tredaptive în asocieră cu o statină, trebuie determinate valorile CK. Dacă valorile găsite sunt semnificativ crescute (≥ 5 ori LSN), în absența eforturilor fizice intense, tratamentul trebuie oprit.

Rasă

Într-o analiză interimară a rezultatelor unui studiu clinic aflat în desfășurare, un comitet independent de monitorizare a siguranței a identificat o incidență a miopatiei mai mare decât era de așteptat la pacienții chinezi cărora li s-a administrat Tredaptive și simvastatină 40 mg. Prin urmare, este necesară prudență în cazul administrării concomitente a Tredaptive cu simvastatină sau ezetimib/simvastatină (în special doze de simvastatină de 40 mg sau mai mari) la pacienții chinezi. Deoarece riscul de miopatie la administrarea de statine este legat de doză, nu este recomandată utilizarea Tredaptive în asocieră cu simvastatină 80 mg sau ezetimib/simvastatină 10/80 mg la pacienții chinezi. Nu se cunoaște dacă există un risc crescut de miopatie la alți pacienți asiatici cărora li se administrează concomitent Tredaptive cu simvastatină sau ezetimib/simvastatină.

Disfuncție renală

Deoarece acidul nicotinic și metaboliții săi se excretă pe cale renală, Tredaptive trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu disfuncție renală.

Efectul asupra glicemiei

Medicamentele care conțin acid nicotinic au fost asociate cu creșteri ale valorilor glicemiei *à jeun* (vezi pct. 4.8). Pacienții diabetici sau potențial diabetici trebuie monitorizați cu atenție. Poate fi necesară ajustarea dietei și/sau tratamentului hipoglicemiant.

Sindrom coronarian acut

Similar altor medicamente care conțin acid nicotinic, este necesară precauție atunci când Tredaptive este utilizat la pacienți cu angină instabilă sau în faza acută a unui infarct miocardic (IM), mai ales când astfel de pacienți utilizează, de asemenea, medicamente vasoactive cum sunt nitrați, blocante ale canalelor de calciu sau blocante adrenergice.

Efecte hematologice

Similar altor medicamente care conțin acid nicotinic, Tredaptive (2000 mg/40 mg) a fost asociat cu reduceri mici ale numărului de trombocite (vezi pct. 4.8). De aceea, pacienții care sunt supuși intervențiilor chirurgicale trebuie să fie evaluați cu atenție.

Efectul asupra acidului uric

Similar altor medicamente care conțin acid nicotinic, Tredaptive (2000 mg/40 mg) a fost asociat cu creșteri mici ale concentrațiilor de acid uric (vezi pct. 4.8). De aceea, Tredaptive trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu gută sau la cei predispuși la gută.

Hipofosfatemie

Similar altor medicamente care conțin acid nicotinic, Tredaptive a fost asociat cu reduceri mici ale valorilor fosforului. De aceea, pacienții cu risc de hipofosfatemie trebuie urmăriți cu atenție.

Alte informații

Similar altor medicamente care conțin acid nicotinic, pacienții cu antecedente de icter, tulburări hepatobiliare sau ulcer peptic trebuie observați cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Excipient

Tredaptive conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Consumul de alcool etilic sau băuturi fierbinți sau ingerarea de alimente condimentate poate accentua efectele de hiperemie cutanată tranzitorie și de aceea trebuie evitată în apropierea momentului administrării Tredaptive.

Acid nicotinic

Efectele acidului nicotinic asupra altor medicamente

Tratament antihipertensiv: Acidul nicotinic poate potența efectele ganglioplegicelor și ale medicamentelor vasoactive cum sunt nitrați, blocante ale canalelor de calciu și blocante de receptori adrenergici, ducând la apariția hipotensiunii ortostatice.

Inhibitori ai HMG-CoA reductazei: Când simvastatina este asociată cu acidul nicotinic, se observă o creștere modestă a ASC și C_{max} de simvastatină acidă (forma activă a simvastatinei), care poate să nu prezinte nicio importanță clinică. Interacțiunea farmacocinetică a Tredaptive cu statine a fost studiată doar cu simvastatină (vezi pct. 4.4).

Efectele altor medicamente asupra acidului nicotinic

Chelatori de acizi biliari: Deoarece administrarea concomitentă a chelatorilor de acizi biliari poate reduce biodisponibilitatea medicamentelor acide cum este acidul nicotinic, se recomandă ca Tredaptive să fie administrat cu > 1 oră înainte sau la > 4 ore după administrarea unui chelator de acizi biliari.

Suplimente conținând acid nicotinic: Vitaminele sau alte suplimente nutriționale care conțin acid nicotinic (sau nicotinamidă) (≥ 50 mg/zi) nu au fost studiate în asociere cu Tredaptive. La prescrierea Tredaptive medicii trebuie să ia în considerare aportul de acid nicotinic din vitamine și suplimente nutriționale.

Interacțiuni medicament/analize de laborator: În cazul testării glucozei în urină, acidul nicotinic poate, de asemenea, să determine apariția reacțiilor fals pozitive cu soluția de sulfat de cupru (reactivul Benedict).

Laropirant

Efectele laropirantului asupra altor medicamente

Midazolam: Dozele multiple de laropirant 40 mg nu au influențat parametrii farmacocinetici ai midazolamului, un substrat sensibil al CYP3A4. Prin urmare, laropirantul nu este un inductor sau un inhibitor al CYP3A4. Cu toate acestea, concentrația plasmatică a unui metabolit al midazolamului, 1'-hidroximidazolam, a fost crescută de aproximativ 2 ori în cazul dozelor multiple de laropirant. Deoarece 1'-hydroxymidazolamul este un metabolit activ, efectul sedativ al midazolamului poate fi crescut și este necesară precauție în cazul administrării concomitente a laropirantului cu midazolam.

Alte medicamente: Administrarea concomitentă de laropirant 40 mg cu midazolam a determinat creșterea $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} de 1'-hidroximidazolam, un metabolit al midazolamului, cu 98% și, respectiv, 59%. 1'-hidroximidazolamul este metabolizat predominant de către uridin difosfat glucuroniltransferazele (UGT) 2B4 și 2B7. Studiile clinice și *in vitro* susțin concluzia că laropirantul este un inhibitor ușor spre moderat al UGT2B4/UGT2B7. Se cunosc foarte puține medicamente care sunt metabolizate predominant de către UGT2B4 sau UGT2B7. Este necesară precauție în cazul administrării concomitente a Tredaptive cu medicamente metabolizate predominant de către UGT2B4 sau UGT2B7, de exemplu zidovudină.

În studii de interacțiune, laropirantul nu a avut efecte clinice semnificative asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: simvastatină, warfarină, contraceptive orale, rosiglitazonă și digoxină. Pe baza acestor date, nu este de așteptat ca laropirantul să prezinte interacțiuni cu substraturi ale izoenzimelor CYP 3A4, 2C9, 2C8 și cu glicoproteina P umană (P-gp). În studiile *in vitro*, laropirantul nu a inhibat reacțiile mediate de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP2E1.

Clopidogrel: Într-un studiu clinic, nu a existat niciun efect semnificativ al laropirantului asupra inhibării de către clopidogrel a agregării plachetare induse de ADP, dar a existat o creștere modestă a inhibării de către clopidogrel a agregării plachetare induse de collagen. Este puțin probabil ca acest efect să fie important din punct de vedere clinic, deoarece laropirantul nu a crescut timpul de sângerare la administrarea concomitentă cu clopidogrel, pe întreg intervalul de dozaj.

Acid acetilsalicilic: Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de laropirant cu acid acetilsalicilic nu a avut niciun efect asupra agregării plachetare induse de collagen sau asupra timpului de sângerare comparativ cu monoterapia cu acid acetilsalicilic (vezi pct. 5.1).

Acid acetilsalicilic și clopidogrel: Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu dislipidemie cărora li s-au administrat atât acid acetilsalicilic (81 mg) cât și clopidogrel (75 mg), laropirantul a indus o inhibare tranzitorie (4 ore după administrarea dozei) a funcției trombocitare *in vivo* (evaluată prin timpul de sângerare și teste de agregare plachetară), dar efectul a fost slab pe durata intervalului între administrări. Pacienții cărora li se administrează Tredaptive concomitent cu acid acetilsalicilic și clopidogrel trebuie atent monitorizați după cum se recomandă în rezumatul caracteristicilor produsului pentru acele medicamente și trebuie menționat că oprirea sângerării poate dura mai mult ca de obicei și că ei trebuie să raporteze medicului curant orice sângerare neobișnuită (localizarea și durata).

Efectele altor medicamente asupra laropirantului

Inhibitori ai CYP3A4: Claritromicina (un inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai laropirantului. Laropirantului nu este un

substrat pentru P-gp umană și, de aceea, nu este de așteptat ca alți inhibitori de CYP3A4 și/sau P-gp să aibă o influență semnificativă din punct de vedere clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai laropirantului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tredaptive

Nu există date privind utilizarea combinată a acidului nicotinic și laropirantului la femeile gravide. Asocierea nu a fost testată în studii de toxicitate asupra funcției de reproducere. Riscul potențial pentru om este necunoscut. De aceea, Tredaptive nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Acid nicotinic

Nu există date adecvate privind utilizarea dozelor mari de acid nicotinic la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării fetale în cazul dozelor mari de acid nicotinic (vezi pct. 5.3).

Laropirant

Nu există date privind utilizarea laropirantului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra dezvoltării fetale în cazul dozelor mari de laropirant (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Tredaptive

Nu s-au efectuat studii cu Tredaptive la animalele aflate în perioada de alăptare. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul trebuie să fie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul Tredaptive pentru mamă.

Acid nicotinic

Acidul nicotinic este excretat în laptele uman.

Laropirant

Nu se cunoaște dacă laropirantul este excretat în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția laropirantului în lapte.

Fertilitatea

Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie luat în considerare faptul că a fost raportată apariția amețelilor (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice, la peste 5700 pacienți s-a administrat Tredaptive în monoterapie sau împreună cu un inhibitor de HMG-CoA reductază.

Rezumatul profilului de siguranță

Hiperemia cutanată tranzitorie este cea mai frecventă reacție adversă a Tredaptive. Hiperemia cutanată tranzitorie este cel mai ușor vizibilă la nivelul capului, gâtului și toracelui superior. Într-o serie de patru studii clinice controlate cu comparator activ sau cu placebo (N=4747, n=2548 cărora li s-a administrat Tredaptive), apariția hiperemiei cutanate tranzitorii a fost raportată la 12,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat Tredaptive. În aceste studii clinice, procentul de pacienți care a utilizat Tredaptive, acid nicotinic (forme farmaceutice cu eliberare prelungită cumulate) sau placebo/simvastatină cumulat și care au întrerupt tratamentul din cauza oricărui simptom legat de

hiperemia cutanată tranzitorie (roșeață, căldură, prurit și parestezii) a fost de 7,2%, 16,6% și, respectiv de 0,4%.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau utilizării după punerea pe piață a Tredaptive (în asociere cu sau fără o statină).

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate după cum urmează: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$), Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Infecții și infestări	<i>Rare</i> : rinită
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Mai puțin frecvente</i> : reacție de hipersensibilitate (vezi mai jos) <i>Rare</i> : angioedem; hipersensibilitate de tip I <i>Cu frecvență necunoscută</i> : șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Mai puțin frecvente</i> : gută <i>Rare</i> : alterare a toleranței la glucoză
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente</i> : insomnie <i>Rare</i> : anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente</i> : cefalee; parestezie <i>Mai puțin frecvente</i> : vertij <i>Rare</i> : migrenă; sincopă
Tulburări cardiace	<i>Mai puțin frecvente</i> : palpitații <i>Rare</i> : fibrilație atrială și alte aritmii cardiace; tahicardie
Tulburări vasculare	<i>Foarte frecvente</i> : hiperemie cutanată tranzitorie <i>Mai puțin frecvente</i> : hipotensiune arterială <i>Rare</i> : hipotensiune ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Mai puțin frecvente</i> : dispnee
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente</i> : durere abdominală; diaree; dispepsie; greață; vărsături <i>Rare</i> : edem al cavității bucale; eructații; ulcer peptic
Tulburări hepatobiliare	<i>Cu frecvență necunoscută</i> : icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Frecvente</i> : eritem; prurit; erupție cutanată tranzitorie; urticarie <i>Mai puțin frecvente</i> : piele uscată; erupție maculară <i>Rare</i> : acanthosis nigricans; hiperpigmentare; hipersudorație (nocturnă sau transpirații reci) <i>Cu frecvență necunoscută</i> : erupție veziculară sau veziculobuloasă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Mai puțin frecvente</i> : mialgie <i>Rare</i> : slăbiciune musculară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Frecvente</i> : senzație de căldură <i>Mai puțin frecvente</i> : frisoane; durere; edem periferic <i>Rare</i> : astenie; edem facial; edem generalizat
Investigații diagnostice	<i>Frecvente</i> : creșteri ale valorilor ALT și/sau AST (≥ 3 ori LSN, consecutiv), glicemiei à jeun (vezi mai jos) <i>Mai puțin frecvente</i> : creșteri ale valorilor CK (≥ 10 ori LSN), LDH, acidului uric (vezi mai jos) <i>Rare</i> : creșteri ale valorilor bilirubinei totale, amilazei; scăderi ale valorilor fosforului și numărului de trombocite (vezi mai jos)

Reacții de hipersensibilitate

A fost raportată o reacție aparentă de hipersensibilitate ($< 1\%$). Aceasta este caracterizată prin simptome multiple care pot include: edem angioneurotic, prurit, eritem, parestezii, pierderea cunoștinței, vărsături, urticarie, hiperemie cutanată tranzitorie, dispnee, greață, incontinență urinară și

fecală, transpirații reci, tremor, frisoane, creșterea tensiunii arteriale, edemațiarea buzelor, senzație de arsură, erupție medicamentoasă, artralgie, edem la nivelul membrelor inferioare și tahicardie.

Investigații diagnostice

Au fost raportate ocazional creșteri marcate și persistente ale valorilor transaminazelor serice (vezi pct. 4.4). În studiile clinice controlate, incidența creșterilor cu importanță clinică ale valorilor transaminazelor serice (ALT și/sau $AST \geq 3$ ori LSN, consecutiv) a fost de 1,0% pentru pacienții tratați cu Tredaptive cu sau fără o statină. Aceste creșteri au fost, în general, asimptomatice și au revenit la valoarea inițială după întreruperea tratamentului sau în cazul continuării tratamentului.

Creșteri importante din punct de vedere clinic ale valorilor CK (≥ 10 ori LSN) au fost observate la 0,3% dintre pacienții tratați cu Tredaptive cu sau fără o statină (vezi pct. 4.4).

Alte valori de laborator anormale raportate au fost creșteri ale valorilor LDH, glicemiei *à jeun*, acidului uric, bilirubinei totale și amilazei și scăderea fosforului și a numărului de trombocite (vezi pct. 4.4).

Similar altor medicamente care conțin acid nicotinic, în studii clinice controlate efectuate cu Tredaptive (2000 mg/40 mg) au fost raportate creșteri ale valorilor glicemiei *à jeun* (o creștere mediană de aproximativ 4 mg/dl) și ale valorilor acidului uric (modificare medie față de valoarea inițială de +14,7%) și scăderea numărului de trombocite (o modificare medie față de valoarea inițială de -14,0%) (vezi pct. 4.4). La pacienții diabetici a fost observată o creștere mediană a HbA1c cu 0,2% (când a fost permisă modificarea tratamentului hipoglicemiant).

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate la administrarea altor medicamente care conțin acid nicotinic

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate la administrarea altor medicamente care conțin acid nicotinic (în asociere cu sau fără o statină), în timpul utilizării după punerea pe piață sau în cadrul studiilor clinice, includ următoarele:

Tulburări oculare: Edem macular chistoid, ambliopie toxică.

4.9 Supradozaj

Tredaptive

În caz de supradozaj, este justificată utilizarea măsurilor uzuale simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. Au fost raportate cazuri de supradozaj; doza maximă de Tredaptive utilizată a fost 5000 mg/100 mg. Toți pacienții s-au recuperat fără sechele. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate de către subiecții care au primit această doză mai mare au fost cele corespunzătoare administrării unor doze mari de acid nicotinic și au inclus: hiperemie cutanată tranzitorie, cefalee, prurit, greață, amețeli, vărsături, diaree, durere/disconfort epigastric și abdominal și durere lombară. Rezultatele anormale ale analizelor de laborator au inclus amilază și lipază crescute, scăderea hematocritului și hemoragie digestivă ocultă.

Acid nicotinic

În cazul unui supradozaj cu acid nicotinic, trebuie utilizate măsuri de susținere a funcțiilor vitale.

Laropiprant

În timpul studiilor clinice controlate efectuate la subiecți sănătoși, doze unice de până la 900 mg laropiprant și doze multiple de până la 450 mg o dată pe zi timp de 10 zile au fost, în general, bine tolerate. La om, nu există experiență cu doze de laropiprant mai mari de 900 mg. La subiecții care utilizează doze multiple de 300 mg sau mai mult s-a observat prelungirea agregării plachetare induse de collagen (vezi pct. 5.1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente care modifică profilul lipidic, acid nicotinic și derivați, codul ATC: C10AD52.

Tredaptive conține acid nicotinic, care la doze terapeutice este un medicament care modifică concentrația lipidelor, și laropiprant, un antagonist selectiv puternic al subtipului 1 (DP_1) de receptor de prostaglandină D_2 (PGD_2). Acidul nicotinic determină scăderea concentrațiilor de lipoproteine cu densitate mică (LDL-C), colesterol total (CT), lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL-C), apolipoproteină B (apo B, principala proteină din LDL), trigliceride (TG) și lipoproteină(a) (Lp(a), o particulă LDL modificată) și determină creșterea concentrațiilor de lipoproteine cu densitate mare (HDL-C) și de apolipoproteină A-I (apo A-I, principala componentă proteică din HDL). Laropiprantul suprimă hiperemia cutanată tranzitorie mediată de PGD_2 asociată cu administrarea acidului nicotinic. Laropiprantul nu are niciun efect asupra concentrațiilor lipidelor și nici nu interferează cu efectele acidului nicotinic asupra lipidelor.

Acid nicotinic

Mecanism de acțiune

Mecanismele prin care acidul nicotinic modifică profilul lipidic plasmatic nu sunt complet elucidate. Acidul nicotinic inhibă eliberarea de acizi grași liberi (AGL) din țesutul adipos, ceea ce poate contribui la scăderea concentrațiilor plasmatice ale LDL-C, CT, VLDL-C, apo B, TG și Lp(a) precum și la creșterea concentrațiilor HDL-C și apo A-I, toate acestea fiind asociate cu un risc cardiovascular mai scăzut. Explicații suplimentare care nu implică reducerea AGL plasmatice ca element central al modificării profilului lipidic includ inhibarea mediată de acidul nicotinic a lipogenezei *de novo* sau esterificarea acizilor grași în TG la nivel hepatic.

Efecte farmacodinamice

Acidul nicotinic determină o modificare relativă a distribuției subclaselor LDL de la particule LDL mici, dense (cele mai aterogene) la particule LDL mai mari. De asemenea, acidul nicotinic determină creșterea subfracțiunii HDL₂ într-o măsură mai mare decât a subfracțiunii HDL₃, crescând astfel raportul HDL₂:HDL₃, care este asociat cu scăderea riscului de boală cardiovasculară. Se presupune că HDL participă la transportul colesterolului din țesuturi înapoi în ficat, inhibă inflamația vasculară asociată cu ateroscleroză, și are efecte antioxidante și antitrombotice.

Similar LDL, lipoproteinele bogate în trigliceride și colesterol, inclusiv VLDL, lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) și restul, pot favoriza, de asemenea, apariția aterosclerozei. Sunt identificate frecvent concentrații plasmatice crescute de TG într-o triadă cu concentrații scăzute de HDL-C și cu prezența particulelor mici de LDL, precum și în asocieră cu factori de risc metabolici non-lipidici pentru boala coronariană (BC).

Tratamentul cu acid nicotinic reduce riscul de deces și evenimente cardiovasculare și încetinește progresia sau favorizează regresia leziunilor aterosclerotice. Coronary Drug Project (Proiectul Medicamentos Coronarian), un studiu clinic cu durata de cinci ani, încheiat în 1975, a demonstrat faptul că acidul nicotinic prezintă un beneficiu semnificativ statistic în scăderea apariției infarctului miocardic recurent, non-letal (IM) la bărbații cu vârste cuprinse între 30 și 64 ani cu antecedente de IM. Cu toate că mortalitatea generală a fost similară în cele două grupuri la cinci ani, în cadrul unei monitorizări cumulative cu durata de cincisprezece ani, au fost cu 11% mai puține decese în grupul cărui i s-a administrat acid nicotinic, comparativ cu lotul placebo.

Laropiprant

Mecanism de acțiune

Hiperemia cutanată tranzitorie indusă de acidul nicotinic este mediată în principal de eliberarea prostaglandinei D_2 (PGD_2) la nivel cutanat. Studiile genetice și farmacologice pe modele animale au demonstrat faptul că PGD_2 , acționând prin intermediul DP_1 , unul dintre cei doi receptori pentru PGD_2 ,

prezintă un rol principal în hiperemia cutanată tranzitorie indusă de acidul nicotinic. Laropirantul este un antagonist puternic și selectiv al DP₁. Nu este de așteptat ca laropirantul să inhibe producerea de prostaglandine.

Efecte farmacodinamice

S-a demonstrat faptul că laropirantul este eficace în ceea ce privește reducerea simptomelor de hiperemie cutanată tranzitorie induse de acidul nicotinic. Reducerea simptomelor de hiperemie cutanată tranzitorie (evaluată prin chestionare pentru pacient) a fost corelată cu o reducere a vasodilatației induse de acidul nicotinic (evaluată prin măsurarea fluxului sanguin cutanat). La subiecții sănătoși care primesc Tredaptive, tratamentul prealabil cu acid acetilsalicilic 325 mg nu a avut efecte benefice suplimentare în ceea ce privește reducerea simptomelor de hiperemie cutanată tranzitorie induse de acidul nicotinic, comparativ cu administrarea Tredaptive în monoterapie (vezi pct. 4.8).

De asemenea, laropirantul prezintă afinitate pentru receptorul de tromboxan A₂ (TP) (cu toate că este în mod substanțial mai puțin potent pe TP comparativ cu DP₁). TP prezintă un rol în funcția plachetară; cu toate acestea, dozele terapeutice de laropirant nu au avut niciun efect important din punct de vedere clinic asupra timpului de sângerare și asupra agregării plachetare induse de collagen (vezi pct. 4.5).

Studii clinice

Efectul asupra valorilor lipidelor

Tredaptive a fost complet eficace în rândul tuturor subpopulațiilor de pacienți prespecificate definite în funcție de rasă, sex, valoare inițială a concentrațiilor de LDL-C, HDL-C și TG, vârstă și status diabetic.

Într-un studiu clinic multicentric, dublu orb, cu durată de 24 săptămâni, controlat cu placebo, pacienții cărora li se administrază Tredaptive (2000 mg/40 mg) cu sau fără o statină asociată, prezintă, comparativ cu placebo, o scădere semnificativă a LDL-C (-18,9% față de -0,5%), TG (-21,7% față de 3,6%), LDL-C:HDL-C (-28,9% față de 2,3%), non-HDL-C (-19,0% față de 0,8%), apo B (-16,4% față de 2,5%), CT (-9,2% față de -0,6%), Lp(a) (-17,6% față de 1,1%) și CT:HDL-C (-21,2% față de 1,9%) și prezintă, de asemenea, o creștere semnificativă a HDL-C (18,8% față de -1,2%), și a apo A-I (11,2% față de 4,3%), măsurate prin modificarea procentuală față de valoarea inițială. În general, efectele între grupurile de tratament asupra tuturor parametrilor lipidici au fost în concordanță în rândul tuturor subgrupurilor de pacienți examinate. Pacienții cărora li s-a administrat Tredaptive, acid nicotinic (formă farmaceutică cu eliberare prelungită) sau placebo au utilizat, de asemenea, statine (29% atorvastatină [5-80 mg], 54% simvastatină [10-80 mg], 17% alte statine [2,5-180 mg] (pravastatină, fluvastatină, rosuvastatină, lovastatină)), dintre care 9% au utilizat, de asemenea, ezetimib [10 mg]. Efectul asupra valorilor lipidelor a fost similar în cazul în care Tredaptive a fost administrat sub formă de monoterapie sau a fost adăugat la un tratament neîntrerupt cu statină cu sau fără ezetimib.

Răspunsurile privind LDL-C, HDL-C și TG, ajustate în funcție de placebo, par să fie mai mari la femei, comparativ cu bărbați și par să fie mai mari în rândul pacienților vârstnici (≥ 65 ani), comparativ cu pacienții mai tineri (< 65 ani).

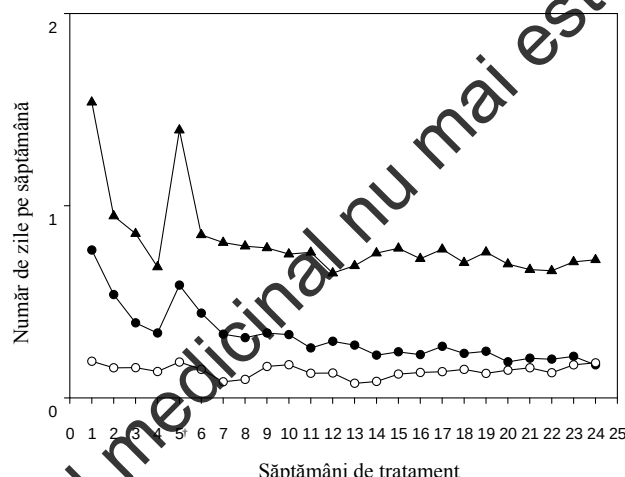
Într-un studiu clinic factorial, multicentric, dublu-orb, cu durată de 12 săptămâni, administrarea Tredaptive 1000 mg/20 mg în asociere cu simvastatină a scăzut semnificativ valorile LDL-C (-44,2%, -37,4% și, respectiv, -8,2%), TG (-25,8%, -15,7% și, respectiv, -18,7%), CT (-27,9%, -25,8% și, respectiv, -4,9%) și a crescut semnificativ valorile HDL-C (19,2%, 4,2% și, respectiv, 12,5%), atunci când a fost comparată cu administrarea de simvastatină în monoterapie sau cu administrarea Tredaptive 1000 mg/20 mg în monoterapie, timp de 4 săptămâni. Administrarea Tredaptive (2000 mg/40 mg) în asociere cu simvastatină a scăzut semnificativ valorile LDL-C (-47,9%, -37,0% și, respectiv, -17,0%), TG (-33,3%, -14,7% și, respectiv, -21,6%), apo B (-41,0%, -28,8% și, respectiv, -17,1%) și CT (-29,6%, -24,9% și, respectiv, -9,1%), precum și valorile LDL-C:HDL-C (-57,1%, -39,8% și, respectiv, -31,2%), non-HDL-C (-45,8%, -33,4% și, respectiv, -18,1%) și

CT:HDL-C (-43,0%, -28,0% și, respectiv, -24,9%) și a crescut semnificativ valorile HDL-C (27,5%, 6,0% și, respectiv, 23,4%), comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie sau Tredaptive (2000 mg/40 mg) în monoterapie timp de 12 săptămâni. Analiza ulterioară a demonstrat faptul că administrarea Tredaptive (2000 mg/40 mg) în asociere cu simvastatină a crescut semnificativ valoarea apo A-I (8,6% și, respectiv, 2,3%) și a scăzut semnificativ valoarea Lp(a) (-19,8% și, respectiv, 0,0%) comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Eficacitatea și siguranța administrării Tredaptive în asociere cu simvastatină > 40 mg nu au fost incluse în acest studiu.

Hiperemia cutanată tranzitorie

În trei studii clinice mari, care au evaluat simptomele de hiperemie cutanată tranzitorie raportate de către pacient, pacienții care au utilizat Tredaptive au prezentat mai puține fenomene de hiperemie cutanată tranzitorie decât cei care au utilizat acid nicotinic (forme farmaceutice cu eliberare prelungită). La pacienții care au continuat participarea la primul studiu (24 săptămâni), frecvența hiperemiei cutanate tranzitorii moderate sau mai mari la pacienții tratați cu Tredaptive a scăzut și a fost apropiată de cea a pacienților la care s-a administrat placebo (vezi Figura 1), în timp ce la pacienții tratați cu acid nicotinic (forme farmaceutice cu eliberare prelungită) frecvența hiperemiei cutanate tranzitorii a rămas constantă (după Săptămâna 6).

Figura 1. Numărul mediu de zile pe săptămână cu simptome de hiperemie cutanată tranzitorie moderate sau mai mari* în cursul săptămânilor 1-24



● Tredaptive (1000 mg/20 mg la 2000 mg/40 mg în săptămâna 5)

▲ Acid nicotinic (eliberare prelungită a 1000 mg până la 2000 mg în săptămâna 5)

○ Placebo

*Include pacienții cu simptome de hiperemie cutanată tranzitorie moderate, severe sau extrem de severe

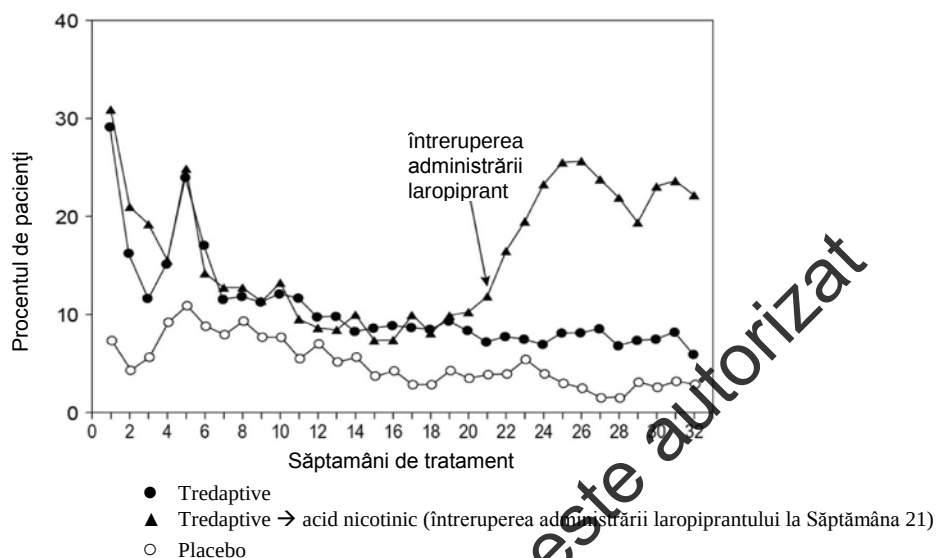
†Trecerea la doza mai mare în săptămâna 5

În al doilea studiu (16 săptămâni) în care a fost permisă administrarea de acid acetilsalicilic, pacienții care au utilizat Tredaptive au prezentat semnificativ mai puține zile pe săptămână cu hiperemie cutanată tranzitorie moderată sau mai mare comparativ cu acidul nicotinic (formă farmaceutică cu eliberare prelungită administrată sub forma dozelor crescând treptat de la 500 mg la 2000 mg pe parcursul a 12 săptămâni) ($p < 0,001$).

Într-un studiu de 32 săptămâni controlat cu placebo, dublu orb, randomizat, multicentric cu privire la efectul întreruperii administrării laropirantului a arătat că pacienții cu dislipidemie la care laropirantul a fost întrerupt după 20 săptămâni de tratament cu Tredaptive au prezentat semnificativ mai multe simptome de hiperemie cutanată tranzitorie decât pacienții care au continuat să utilizeze Tredaptive, fapt exprimat în număr de zile pe săptămână cu simptome de hiperemie cutanată tranzitorie moderate sau mai mari, $p < 0,001$, Figura 2. Incidența și frecvența simptomelor de

hiperemie cutanată tranzitorie moderată sau mai mare au scăzut la pacienți cărora li se administrează Tredaptive pe durata studiului.

Figura 2
Procentul de pacienți cu simptome de hiperemie cutanată tranzitorie moderată sau mai mare în cursul săptămânilor 1-32



Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tredaptive la toate subgrupurile de copii și adolescenți în hipercolesterolemie familială homozigotă (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la administrarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tredaptive la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-18 ani în hipercolesterolemie familială heterozigotă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acid nicotinic

După o doză de 2000 mg acid nicotinic administrată pe cale orală împreună cu alimente, sub forma a două comprimate cu eliberare modificată de acid nicotinic/laropirant, acidul nicotinic a fost absorbit cu un timp mediu de atingere a concentrației plasmatice maxime (T_{max}) de 4 ore, o medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-final}$) de aproximativ $58,0 \mu M \cdot ora$ și o medie a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) de aproximativ $20,2 \mu M$. Biodisponibilitatea cu sau fără alimente este de cel puțin 72%, determinată prin recuperarea dozei de acid nicotinic în urină. Biodisponibilitatea după administrare orală a acidului nicotinic nu este modificată când acesta este administrat cu o masă bogată în lipide.

Laropirant

După o doză de 40 mg laropirant administrată pe cale orală împreună cu alimente, sub forma a două comprimate cu eliberare modificată de acid nicotinic/laropirant, laropirantul este absorbit rapid cu un T_{max} median de 1 oră, o $ASC_{0-\infty}$ medie de aproximativ $13 \mu M \cdot ora$ și o C_{max} medie de aproximativ $1,6 \mu M$. Rata și amploarea absorbției nu sunt modificate de o masă bogată în lipide. Farmacocinetica laropirantului este liniară, prezentând creșteri aproximativ proporționale cu doza ale ASC și C_{max} și fără dovadă unui clearance dependent de timp.

Biodisponibilitatea absolută medie a laropirantului este de aproximativ 71% după o doză de 40 mg administrată după un repaus alimentar nocturn, sub forma a două comprimate cu eliberare modificată de acid nicotinic/laropirant.

Distribuție

Acid nicotinic

Acidul nicotinic se leagă de proteinele serice în proporție mai mică de 20%.

Laropirant

Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru după administrarea unei doze intravenoase unice de 40 mg laropirant la subiecți sănătoși este de aproximativ 70 litri. Laropirantul se leagă în proporție mare (> 99%) de proteinele plasmatic, iar legarea sa este independentă de concentrație. Laropirantul traversează placenta la șobolani și iepuri.

Biotransformare

Acid nicotinic

Acidul nicotinic este supus unei metabolizări extensive la primul pasaj prin două căi care sunt dependente de doză și de frecvența de administrare a dozei. Prima cale duce la formarea de nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) și de nicotinamidă. La om, nicotinamida este ulterior metabolizată predominant în N-metilnicotinamidă (MNA) și în N-metil-2-piridon-5-carboxamidă (2PY). În cazul celei de-a doua căi, glicina este conjugată cu acidul nicotinic și formează acid nicotinuric (NUA). Prima cale predomină în cazul dozelor mici de acid nicotinic sau a ratelor scăzute de absorbție. La doze mai mari sau la rate mai mari de absorbție, calea NAD este saturabilă și un procent mare din doza orală ajunge în sânge sub formă de acid nicotinic nemetabolizat. Calea de conjugare cu glicină nu este saturată în cazul intervalului de dozare cu relevanță clinică, așa cum reiese din creșterile proporționale cu doza ale concentrațiilor plasmatic, ale NUA de la 1000 mg la 2000 mg.

În studiile *in vitro*, acidul nicotinic și metaboliții săi nu au inhibat reacțiile mediate de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A4 sau 3-glucuronoconjugarea estradiolului mediată de UGT1A1.

Laropirant

Laropirantul este metabolizat în principal prin acil glucuronoconjugare, cu o componentă mai redusă de metabolizare oxidativă, urmată de excreția de glucuronoconjugat în fecale (prin secreție biliară) și în urină. Laropirantul și acil glucuronoconjugatul său reprezintă principalele componente circulante din plasmă la om. Studiile *in vitro* au demonstrat faptul că, acil glucuronoconjugatul laropirantului are o afinitate redusă de cel puțin 65 ori pentru DP₁ comparativ cu laropirantul; astfel, nu este de așteptat să aibă vreo contribuție la activitatea globală asupra DP₁ a laropirantului. Componenta majoră (73% din radioactivitate) din fecale este laropirantul (incluzând substanța activă neabsorbită și/sau hidrolizată cu acid glucuronic conjugat). În urină, principala componentă este acil glucuronoconjugatul (64% din radioactivitate), cu o proporție mai redusă de compus nemodificat (5%). Metabolizarea oxidativă a laropirantului este catalizată în principal de către CYP3A4, în timp ce mai multe izoforme UGT (1A1, 1A3, 1A9 și 2B7) catalizează acil glucuronoconjugarea.

Eliminare

Acid nicotinic

Acidul nicotinic este excretat predominant în urină sub formă de metaboliți.

Laropirant

Laropirantul este eliminat în principal prin acil glucuronoconjugare, urmată de excreția glucuronoconjugatului în fecale (prin secreție biliară) și în urină. După administrarea orală de ¹⁴C-laropirant la om, aproximativ 68% din doză a fost recuperată în fecale (în principal sub formă de compus nemodificat, incluzând substanța activă neabsorbită și/sau hidrolizată cu acid glucuronic conjugat) și 22% a fost recuperată în urină (în principal sub formă de metaboliți). Majoritatea dozei a fost excretată în interval de 96 ore. Timpul de înjumătățire aparent (t_{1/2}) după o doză de 40 mg

laropirant administrată împreună cu alimente, sub forma a două comprimate cu eliberare modificată de acid nicotinic/laropirant a fost de aproximativ 17 ore. Starea de echilibru farmacocinetic se obține în 2 zile după începerea administrării laropirantului o dată pe zi, cu o acumulare minimă în ASC (aproximativ de 1,3 ori) și C_{max} (aproximativ de 1,1 ori).

Caracteristicile la pacienți

Insuficiență renală

Tredaptive: Nu a fost studiată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală.

Acid nicotinic: vezi pct. 4.4.

Laropirant: Administrarea de laropirant 40 mg la pacienții cu insuficiență renală severă care nu sunt dializați nu a determinat nicio modificare importantă din punct de vedere clinic a ASC și C_{max} de laropirant, comparativ cu subiecții de control sănătoși. Deoarece nu s-a observat niciun efect în insuficiența renală severă, nu este de așteptat niciun efect la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată; cu toate acestea, efectele insuficienței renale în stadiu terminal și dializei asupra farmacocineticii laropirantului nu pot fi deduse din acest studiu.

Insuficiență hepatică

Tredaptive: Nu a fost studiată utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică.

Acid nicotinic: vezi pct. 4.3 și 4.4.

Laropirant: În concordanță cu caracteristicile unui medicament care este eliminat în principal prin metabolizare, afectarea hepatică moderată are o influență semnificativă asupra farmacocineticii laropirantului, cu creșterea ASC și C_{max} de aproximativ 2,8 și, respectiv, 2,2 ori.

Sex

Acidul nicotinic: Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex. Sexul nu are niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii acidului nicotinic (formă farmaceutică cu eliberare prelungită). Nu există nicio diferență în ceea ce privește biodisponibilitatea orală a acidului nicotinic între bărbații și femeile cărora li s-a administrat *Tredaptive*. Femeile prezintă o creștere modestă a concentrațiilor plasmatice de acid nicotinic și de acid nicotinic comparativ cu bărbații.

Laropirant: Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex. Sexul nu are niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii laropirantului.

Vârstnici

Acidul nicotinic: Nu există date farmacocinetice la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). Vârsta nu are niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii acidului nicotinic (formă farmaceutică cu eliberare prelungită) pe baza unei analize compuse a subiecților cu vârsta cuprinsă între 18-65 ani. Nu există nicio modificare a biodisponibilității orale a acidului nicotinic în funcție de vârstă.

Laropirant: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Vârsta nu are niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii laropirantului.

Copii și adolescenți

Tredaptive: Nu au fost efectuate studii privind utilizarea la copii și adolescenți.

Rasă

Acidul nicotinic: Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă. Rasa nu are niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii acidului nicotinic (formă farmaceutică cu eliberare prelungită) pe baza datelor farmacocinetice, incluzând subiecți din grupurile rasiale de hispanici, albi, negri și americani nativi. Se recomandă precauție la administrarea *Tredaptive* în

asociere cu simvastatină sau ezetimib/simvastatină (în special la doze de simvastatină de 40 mg sau mai mari) la pacienții cu origine chineză. (Vezi pct. 4.4)

Laropiprant: Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de rasă. Rasa nu are niciun efect important din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii laropiprantului pe baza unei analize compuse a datelor farmacocinetice, incluzând subiecți din grupurile rasiale de albi, hispanici, negri, asiatici și americani nativi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Tredaptive

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

Siguranța administrării concomitente de acid nicotinic și laropiprant a fost evaluată la câini și șobolani. Rezultatele toxicologice în aceste studii cu administrare în asociere au fost concordante cu cele observate în cazul administrării individuale a acidului nicotinic și laropiprantului.

Acid nicotinic

La șobolani s-au observat degenerare gastrică și vacuolizare hepatocitară după 6 luni de administrare la valori ale expunerii sistemice de cel puțin 179 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om. Retinopatia și/sau leziunile corneene au fost observate la câini după 6 luni de administrare la valori ale expunerii sistemice de cel puțin 240 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

Acidul nicotinic nu a fost carcinogen la șoareci în cazul administrării pe toată durata vieții acestora. Șoarecii din acest studiu au primit o doză de aproximativ 9 până la 13 ori mai mare decât doza de acid nicotinic de 2000 mg/zi administrată la om, stabilită pe baza valorii mg/m^2 . Acidul nicotinic nu a prezentat niciun efect mutagen la testările *in vitro*.

Nu s-au observat efecte adverse legate de acidul nicotinic asupra fertilității la șobolanii masculi și femele la valori ale expunerii de aproximativ 391 ori ASC la om a acidului nicotinic pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

Acidul nicotinic nu a fost teratogen la șobolani și iepuri la valori de expunere de până la aproximativ 253 și 104 ori ASC a acidului nicotinic la om, la doza zilnică recomandată la om. La șobolani, efectele fetotoxice (greutate corporală fetală semnificativ scăzută asociată cu o scădere a numărului de vertebre sacrococcigiene osificate și o incidență crescută a fetoșilor cu puncte de osificare incompletă) au fost observate în absența oricărui semn de toxicitate maternă la valori de expunere de aproximativ 959 ori ASC la om a acidului nicotinic la doza zilnică recomandată la om. Modificări legate de tratament similare au fost observate la fetoșii de iepure dar în prezența toxicității materne la valori de expunere de aproximativ 629 ori ASC la om a acidului nicotinic la doza zilnică recomandată la om.

Laropiprant

În studii de toxicitate cu doze repetate administrate pe o perioadă de până la 6 luni au fost observate la șobolani cetonuria și hipertrofia centrolobulară hepatocelulară. Hipertrofia centrolobulară hepatocelulară a fost în concordanță cu inducția enzimatică specifică rozătoarelor. Nivelul la care nu au fost observate reacții adverse (NOAEL) a fost de cel puțin 118 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

Creșteri ale concentrațiilor serice de alanin aminotransferază (ALT) au fost observate în toate studiile efectuate la câine, la niveluri ale expunerii sistemice de cel puțin 14 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om. Nicio altă reacție adversă nu a fost observată în studiile efectuate la câine cu niveluri ale expunerii de cel puțin 100 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

Laropiprantul nu a fost carcinogen în studii cu durată de 2 ani efectuate la șoareci și șobolani, la cele mai mari doze testate, care reprezintă cel puțin 218 până la 289 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

Laropiprantul nu a fost mutagen sau clastogen în cadrul unor serii de studii de toxicologie genetică.

La masculii și femelele de șobolan la care s-a administrat laropiprant înainte și în timpul împerecherii, nu s-au observat reacții adverse asupra fertilității, la niveluri ale expunerii sistemice de cel puțin 289 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

Laropiprantul nu a fost teratogen la șobolani sau iepuri la concentrații sistemice de expunere de cel puțin 153 și 438 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au evidențiat scăderi ușoare, asociate tratamentului, ale creșterii ponderale materne medii și ale greutateii corporale fetale, creșteri ușoare ale mortalității puilor, iar la șobolani s-a observat o incidență crescută a cazurilor de coaste supranumerare și a osificării incomplete la nivelul sternului la făt, la valori ale expunerii sistemice de cel puțin 513 ori expunerea la om, pe baza ASC a dozei zilnice recomandate la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză (E464)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearil fumarat de sodiu
Hidroxipropilceluloză (E463)
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere din PVC/Aclar: 2 ani.
Blistere din Aluminiu/Aluminiiu: 18 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister opac din PVC/Aclar cu folie de aluminiu perforabilă ce conține 14 comprimate cu eliberare modificată. Ambalaje cu 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 comprimate cu eliberare modificată, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate cu eliberare modificată și 49 x 1 comprimate cu eliberare modificată într-un blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Blister din Aluminiiu/Aluminiiu cu folie perforabilă ce conține 7 comprimate cu eliberare modificată. Ambalaje cu 14, 28, 56, 168 comprimate cu eliberare modificată și 32 x 1 comprimate cu eliberare modificată într-un blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 3 iunie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Marea Britanie

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să asigure că sistemul de farmacovigilență, inclus în modulul 1.8.1 al Cererii de autorizare de punere pe piață, este implementat și funcțional înainte de și în timpul prezenței medicamentului pe piață.

Plan de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de farmacovigilență, conform celor stabilite în PMR agreeat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și cu orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă:

- când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- în decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- la cererea Agenției Europene a Medicamentului

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (pentru blister din Aluminu/Aluminu)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
Acid nicotinic/laropirant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține acid nicotinic 1000 mg și laropirant 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate cu eliberare modificată
28 comprimate cu eliberare modificată
56 comprimate cu eliberare modificată
168 comprimate cu eliberare modificată
32 x 1 comprimate cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/459/009 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/010 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/011 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/013 168 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/014 32 x 1 comprimate cu eliberare modificată

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tredaptive

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (pentru blister din PVC/Aclar)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
Acid nicotinic/laropirant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține acid nicotinic 1000 mg și laropirant 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate cu eliberare modificată
28 comprimate cu eliberare modificată
56 comprimate cu eliberare modificată
84 comprimate cu eliberare modificată
98 comprimate cu eliberare modificată
168 comprimate cu eliberare modificată
196 comprimate cu eliberare modificată
Ambalaj multiplu conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate cu eliberare modificată
49 x 1 comprimate cu eliberare modificată

5. MODUL ȘI CĂLEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/459/001 14 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/002 28 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/003 56 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/004 84 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/005 98 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/006 168 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/007 196 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/008 49 x1 comprimate cu eliberare modificată
EU/1/08/459/012 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate cu eliberare modificată

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tredaptive

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CUTIA INTERMEDIARĂ

Ambalaje multiple cu 196 (2 ambalaje cu 98 comprimate cu eliberare modificată) – fără chenar albastru (pentru blister din PVC/Aclar)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
Acid nicotinic/laropirant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține acid nicotinic 1000 mg și laropirant 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

98 comprimate cu eliberare modificată. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/459/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Produsul medicinalului este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată
Acid nicotinic/laropirant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Tredaptive 1000 mg/20 mg comprimate cu eliberare modificată acid nicotinic/laropirant

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tredaptive și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tredaptive
3. Cum să luați Tredaptive
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tredaptive
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tredaptive și pentru ce se utilizează

Denumirea medicamentului dumneavoastră este Tredaptive. Acesta conține două substanțe active diferite:

- acid nicotinic, un medicament care modifică concentrația lipidelor și
- laropirant, care reduce simptomele de congestie trecătoare la nivelul pielii, o reacție adversă frecventă a acidului nicotinic.

Cum funcționează Tredaptive

Tredaptive este utilizat în asociere cu regimul alimentar

- pentru a vă scădea concentrația de colesterol “rău”. Acesta acționează astfel prin scăderea în sânge a concentrațiilor de colesterol total, LDL colesterol, substanțe grase denumite trigliceride și apo B (o parte din LDL).
- pentru a crește concentrațiile de colesterol “bun” (HDL colesterol) și apo A-I (o parte din HDL).

Ce trebuie să știți despre colesterol și trigliceride?

Colesterolul este una dintre numeroasele substanțe lipidice din sângele dumneavoastră. Colesterolul dumneavoastră total este format în principal din colesterol “rău” (LDL) și “bun” (HDL).

LDL colesterolul este deseori denumit colesterol “rău” deoarece se poate acumula în pereții arterelor dumneavoastră și poate forma plăci. În timp, această placă crește, putând duce la înfundarea arterelor dumneavoastră. Această înfundare poate încetini sau bloca sângele care curge spre organe vitale cum sunt inima și creierul. Când fluxul de sânge este blocat, rezultatul poate fi un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

HDL colesterolul este deseori denumit colesterol “bun”, deoarece împiedică colesterolul “rău” să se acumuleze în artere și pentru că oferă protecție împotriva bolii cardiace.

Trigliceridele sunt un alt tip de lipide din sângele dumneavoastră. Ele vă pot crește riscul de a avea probleme cardiace.

La majoritatea oamenilor, la început nu există semne ale problemelor cu colesterolul. Medicul dumneavoastră vă poate măsura colesterolul cu o simplă analiză de sânge. Mergeți regulat la medicul dumneavoastră pentru a vă monitoriza colesterolul și discutați cu acesta despre valorile dumneavoastră țintă.

Tredaptive este utilizat în asociere cu regimul alimentar și exercițiul fizic la pacienți adulți cu hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă:

- când nu puteți controla concentrațiile de colesterol doar cu ajutorul unei statine (clasă de medicamente hipocolesterolemizante care acționează la nivel hepatic);
- când nu puteți tolera o statină sau dacă utilizarea unei statine nu este recomandată în cazul dumneavoastră.

Pacienții cu dislipidemie mixtă combinată au concentrații crescute în sânge de colesterol „rău” LDL și trigliceride (un tip de lipide) și concentrații scăzute de colesterol „bun” HDL. Hipercolesterolemia primară este caracterizată prin concentrații mari ale colesterolului în sânge. Primară înseamnă că hipercolesterolemia nu are nicio cauză identificabilă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tredaptive

Nu luați Tredaptive dacă

- sunteți alergic la acidul nicotinic, laropirant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- aveți în prezent probleme hepatice.
- aveți un ulcer gastric.
- prezentați hemoragie arterială.

Nu luați Tredaptive dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Tredaptive.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră despre toate afecțiunile de care suferiți. Verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte și în timpul utilizării medicamentului dacă:

- prezentați orice alergie.
- ați avut vreodată afectare hepatică, icter (o afecțiune a ficatului ce determină colorarea în galben a pielii și a albului ochilor) sau afectare hepatobiliară (ficat și duct biliar).
- aveți probleme renale.
- aveți probleme cu glanda tiroidă.
- consumați cantități mari de alcool etilic.
- dumneavoastră sau membrii apropiați ai familiei aveți o afecțiune musculară ereditară, sau ați avut vreodată probleme musculare în timpul tratamentului cu medicamente hipocolesterolemizante numite „statine” sau fibrati.
- prezentați dureri musculare, sensibilitate musculară sau slăbiciune musculară inexplicabile. Dacă aveți aceste simptome, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.
- aveți o valoare crescută a glucozei în sânge sau diabet zaharat.
- aveți probleme cardiace.
- urmează să fiți supus unei intervenții chirurgicale.
- aveți gută.
- aveți valori scăzute ale fosforului.
- aveți vârsta peste 70 ani.
- luați simvastatină (o statină) sau un medicament conținând simvastatină și sunteți chinez.

Dacă nu sunteți sigur că vă aflați sau nu în oricare dintre situațiile de mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Tredaptive.

Analize de sânge și monitorizare

- Mergeți regulat la medicul dumneavoastră pentru a vă verifica concentrațiile de LDL colesterol (colesterolul rău) și HDL colesterol (colesterolul bun) și a celor de trigliceride.
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze o analiză de sânge înainte de a începe să utilizați Tredaptive pentru a verifica cât de bine vă funcționează ficatul.
- De asemenea, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă efectueze periodic analize de sânge după ce începeți să utilizați Tredaptive pentru a verifica cât de bine vă funcționează ficatul și pentru alte reacții adverse.

Copii și adolescenți

Nu a fost studiată administrarea Tredaptive la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Prin urmare, Tredaptive nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Tredaptive împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Sunt incluse medicamentele eliberate fără prescripție medicală, vitaminele și suplimentele pe bază de plante.

În mod special, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă utilizați oricare dintre următoarele:

- medicamente utilizate pentru scăderea tensiunii arteriale.
- medicamente utilizate pentru scăderea concentrațiilor colesterolului denumite “chelatori de acizi biliari”, cum este colestiramina.
- zidovudină, un medicament utilizat pentru tratamentul infecției cu HIV.
- midazolam, un medicament care să determine somnolență înainte de anumite proceduri medicale.
- vitamine sau suplimente care conțin acid nicotinic.
- clopidogrel și acid acetilsalicilic, medicamente care ajută la prevenirea formării cheagurilor de sânge dăunătoare.
- medicamente utilizate pentru scăderea concentrațiilor colesterolului denumite “statine”.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați simvastatină (o statină) sau medicamente conținând simvastatină și sunteți chinez.

Dacă nu sunteți sigur că vă aflați sau nu în oricare dintre situațiile de mai sus, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Tredaptive.

Tredaptive împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Pentru a reduce riscul de congestie trecătoare la nivelul pielii, evitați ingestia de băuturi alcoolice sau băuturi fierbinți sau alimente condimentate în apropierea momentului administrării dozei de Tredaptive.
- Este important să respectați recomandarea furnizată la pct. 3 **Cum să luați Tredaptive.**

Sarcina și alăptarea

Tredaptive nu este recomandat în sarcină decât dacă este strict necesar.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Tredaptive dacă:

- Sunteți gravidă sau planificați să deveniți gravidă. Nu se cunoaște dacă Tredaptive va afecta fătul dumneavoastră.
- Alăptați sau planificați să alăptați. Nu se cunoaște dacă Tredaptive va trece în laptele dumneavoastră. Cu toate acestea, acidul nicotinic, o componentă a Tredaptive, trece în lapte.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va decide dacă Tredaptive este potrivit pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane prezintă amețeli după utilizarea Tredaptive. Dacă prezentați amețeli, trebuie să evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje după ce utilizați Tredaptive.

Tredaptive conține lactoză

Tredaptive conține un glucid denumit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Tredaptive

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

- Trebuie să începeți prin administrarea unui comprimat pe zi.
- După 4 săptămâni, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă crească doza la două comprimate pe zi.
- Dacă treceți de la un medicament conținând 2000 mg sau mai mult acid nicotinic cu eliberare prelungită, medicul dumneavoastră vă poate începe tratamentul cu două comprimate Tredaptive pe zi. Dacă treceți de la un medicament cu mai puțin de 2000 mg acid nicotinic cu eliberare prelungită, trebuie să începeți prin a lua un comprimat Tredaptive pe zi. După 4 săptămâni, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă crească doza de Tredaptive la două comprimate pe zi.

Cum să luați

- Luați Tredaptive o dată pe zi, seara sau la culcare.
- Luați Tredaptive împreună cu alimente.
- Înghițiți fiecare comprimat întreg. Pentru ca medicamentul dumneavoastră să prezinte efectul dorit, nu rupeți, sfărâmați, zdrobiți sau mestecați comprimatul înainte să îl înghițiți.
- Evitați să consumați alcool etilic sau băuturi fierbinți sau să ingerați alimente condimentate în apropierea momentului la care vă luați doza de Tredaptive. Acest lucru vă va diminua riscul de congestie trecătoare la nivelul pielii (înroșirea pielii, senzație de căldură, mâncărimi sau furnicături, mai ales la nivelul capului, gâtului, toracelui și părții superioare a spatelui).
- Administrarea de aspirină înainte de utilizarea Tredaptive nu reduce congestia trecătoare la nivelul pielii mai mult decât administrarea Tredaptive în monoterapie. De aceea, nu este necesară administrarea de aspirină pentru a reduce simptomele de congestie trecătoare la nivelul pielii. Dacă utilizați aspirină pentru oricare alt motiv, continuați să urmați sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Tredaptive

- În caz de supradozaj, au fost raportate următoarele reacții adverse: congestie trecătoare la nivelul pielii, dureri de cap, prurit (mâncărime), greață, amețeli, vărsături, diaree, durere/disconfort abdominal și durere lombară
- Dacă luați mai mult decât trebuie, discutați imediat cu un medic sau un farmacist.

Dacă uitați să luați Tredaptive

- Dacă omiteți o doză, nu luați o doză suplimentară. Continuați cu doza dumneavoastră obișnuită în seara următoare sau la momentul culcării. Cu toate acestea, dacă nu luați Tredaptive timp de 7 sau mai multe zile la rând, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe administrarea Tredaptive.

Dacă încetați să luați Tredaptive

Nu opriți administrarea Tredaptive fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Problema dumneavoastră legată de colesterol poate reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse ale Tredaptive sunt:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- congestie trecătoare la nivelul pielii (care include, de obicei, înroșirea pielii, senzație de căldură, mâncărimi sau furnicături, mai ales la nivelul capului, gâtului, pieptului și părții superioare a spatelui). În cazul în care apare congestie trecătoare la nivelul pielii, simptomele sunt, în general, cel mai ușor vizibile la începutul tratamentului și, de obicei, se diminuează în timp.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor sau picioarelor
- durere abdominală
- diaree
- disconfort gastric sau senzație de arsură în capul pieptului
- greață (senzație de rău)
- stare de rău (vărsături)
- prurit (mâncărime)
- erupție trecătoare pe piele
- urticarie

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- gută
- insomnie
- amețeli
- palpitații (simțirea bătăilor inimii)
- tensiune arterială mică
- scurtarea respirației
- piele uscată
- erupție trecătoare pe piele cu pete roșii, plate
- durere sau sensibilitate la nivelul mușchilor
- frisoane
- durere
- umflare a degetelor de la mâini, picioare sau gleznelor

În plus, unul sau mai multe dintre următoarele simptome au fost raportate ca făcând parte dintr-o reacție alergică la Tredaptive.

- umflarea feței, buzelor, limbii și/sau faringelui care pot determina dificultate în respirație sau la înghițire (edem angioneurotic, care poate necesita tratament imediat)
- leșin
- respirație dificilă
- pierderea controlului pentru urină și fecale
- transpirații reci
- tremor
- frisoane
- creșterea tensiunii arteriale

- umflarea buzelor
- senzație de arsură
- erupție generalizată trecătoare pe piele
- durere articulară
- umflarea membrelor inferioare
- frecvență cardiacă rapidă.

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- nas care curge
- toleranță scăzută la glucoză (zahăr)
- anxietate
- migrenă
- leșin
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- amețeli la ridicarea în picioare
- răgâială
- ulcer la nivelul stomacului
- afecțiune a pielii cu plăci de culoare închisă, catifelate, numită acanthosis nigricans
- pete de culoare închisă pe piele
- transpirații
- slăbiciune la nivelul mușchilor
- slăbiciune
- umflare generalizată

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

În plus, după punerea pe piață a Tredaptive și/sau a altor medicamente ce conțin acid nicotinic (în monoterapie și/sau în asociere cu alte anumite medicamente pentru scăderea colesterolului), au fost raportate următoarele:

- o reacție alergică bruscă gravă (șoc anafilactic). Simptomele au inclus leșin, scurtarea respirației, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, umflarea feței, buzelor, limbii, mâncărime sau urticarie la nivelul pielii. **Această stare necesită îngrijire medicală imediată.**
- afecțiuni ale ochilor numite ambliopie toxică și edem macular chistoid care pot duce la încetșarea, scăderea sau pierderea vederii
- îngălbenirea pielii și/sau a albului ochilor (icter)
- erupție cu vezicule la nivelul pielii

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse posibile nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează Tredaptive

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tredaptive

- Substanțele active sunt acidul nicotinic și laropirantul. Fiecare comprimat conține acid nicotinic 1000 mg și laropirant 20 mg.
- Celelalte componente sunt: hipromeloză (E464), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearil fumarat de sodiu, hidroxipropilceluloză (E463), celuloză microcristalină (E460), croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat și stearat de magneziu.

Medicamentul este furnizat sub forma unui comprimat cu eliberare modificată. Acest lucru înseamnă că una sau mai multe substanțe active sunt eliberate lent, într-un interval de timp.

Cum arată Tredaptive și conținutul ambalajului

Fiecare comprimat cu eliberare modificată are culoare albă până la aproape albă, formă de capsulă și este marcat cu "552" pe una dintre fețe.

Blister opac din PVC/Aclar cu folie de aluminiu perforabilă în ambalaje cu 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 comprimate cu eliberare modificată, ambalaje multiple conținând 196 (2 ambalaje cu 98) comprimate cu eliberare modificată și 49 x 1 comprimate cu eliberare modificată în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Blister din Aluminiu/Aluminiu cu folie perforabilă în ambalaje cu 14, 28, 56, 168 comprimate cu eliberare modificată și 32 x 1 comprimate cu eliberare modificată în blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Merck Sharp & Dohme Ltd
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.
Тел.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Česká republika

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: +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 4469808
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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat