

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pelzont 1 000 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération modifiée contient 1 000 mg d'acide nicotinique et 20 mg de laropirant.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé à libération modifiée contient 128,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération modifiée.

Comprimé ovale, blanc à blanc cassé, portant l'inscription « 552 » gravée sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Pelzont est indiqué dans le traitement des dyslipidémies, en particulier chez les patients adultes atteints d'une dyslipidémie mixte ou combinée (caractérisée par des taux élevés de LDL-C et de triglycérides et un faible taux de HDL-C) et chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale).

Pelzont doit être utilisé en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) chez les patients pour lesquels l'effet hypocholestérolémiant des inhibiteurs de l'HMG-CoA en monothérapie n'est pas approprié. Pelzont peut être utilisé en monothérapie, seulement chez les patients qui présentent une intolérance aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou chez qui ces médicaments ne sont pas appropriés ou non tolérés. Le régime alimentaire et les autres traitements non pharmacologiques (par exemple exercice physique, perte de poids) doivent être poursuivis pendant le traitement par Pelzont.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie initiale est de un comprimé à libération modifiée (1 000 mg d'acide nicotinique /20 mg de laropirant) une fois par jour. Après quatre semaines, il est recommandé d'augmenter la posologie à la dose d'entretien de 2 000 mg/40 mg sous forme d'une prise quotidienne de deux comprimés à libération modifiée (1 000 mg/20 mg chacun). Les doses quotidiennes supérieures à 2 000 mg/40 mg n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

Si le traitement par Pelzont est interrompu pendant moins de 7 jours consécutifs, il peut être repris à la dernière posologie utilisée. Si le traitement par Pelzont est interrompu pendant 7 jours consécutifs ou plus, il doit être repris à la posologie de 1 000 mg/20 mg pendant une semaine, avant de passer à la dose d'entretien de 2 000 mg/40 mg.

Chez les patients ayant reçu précédemment 2 000 mg ou plus d'un traitement par l'acide nicotinique à libération prolongée, le traitement par Pelzont peut être instauré à la dose de 2 000 mg/40 mg. Chez

les patients qui recevaient moins de 2 000 mg d'acide nicotinique à libération prolongée, le traitement doit débiter à la posologie initiale de 1 000 mg/20 mg et être augmenté au bout de 4 semaines, jusqu'à la dose d'entretien de 2 000 mg/40 mg. En cas de traitement antérieur par l'acide nicotinique à libération immédiate, le traitement par Pelzont, doit être instauré à la posologie de 1 000 mg/20 mg, qui sera augmentée à la dose d'entretien de 2 000 mg/40 mg après quatre semaines.

#### Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

#### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Pelzont chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas de données disponibles.

#### Insuffisance hépatique ou insuffisance rénale

Pelzont n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale. Comme les autres médicaments à base d'acide nicotinique, Pelzont est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique significative ou inexpliquée. L'acide nicotinique et ses métabolites étant éliminés essentiellement par voie urinaire, le médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. (Voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2)

#### Traitements concomitants

L'acide acétylsalicylique n'induit pas de réduction des bouffées vasomotrices supplémentaire à celle obtenue avec Pelzont. Par conséquent, l'administration d'acide acétylsalicylique pour soulager les symptômes vasomoteurs n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.1).

L'administration de chélateurs des acides biliaires pouvant diminuer la biodisponibilité des médicaments acides tels que l'acide nicotinique, il est recommandé de prendre Pelzont plus d'une heure avant ou quatre heures après un chélateur des acides biliaires (voir rubrique 4.5).

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris entiers, avec des aliments, le soir ou au moment du coucher. Pour conserver leurs propriétés de comprimé à libération modifiée, les comprimés ne doivent pas être divisés, cassés, écrasés ou mâchés avant d'être avalés. Pour réduire le risque de bouffées vasomotrices, les patients doivent éviter de boire de l'alcool ou des boissons chaudes, ou de manger des aliments épicés lors de la prise du médicament.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.
- Altération significative ou inexpliquée de la fonction hépatique.
- Ulcère gastroduodéal en évolution.
- Hémorragie artérielle.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

En cas d'administration concomitante de Pelzont avec une statine, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

#### Effets hépatiques

La substitution de l'acide nicotinique à libération immédiate (formulation cristalline) par Pelzont n'a pas été étudiée. Cependant, des cas d'hépatotoxicité sévère, incluant des cas de nécrose hépatique fulminante, ont été rapportés chez des patients chez lesquels l'acide nicotinique à libération immédiate a été remplacé par l'acide nicotinique à libération prolongée à des doses équivalentes. Par conséquent, le traitement doit être instauré à la dose de 1 000 mg/20 mg en cas de substitution de l'acide nicotinique à libération immédiate par Pelzont.

Il convient d'utiliser Pelzont avec précaution chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents de maladie hépatique.

Comme les autres hypolipémiants, les médicaments à base d'acide nicotinique ont été associés à des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (voir rubrique 4.8). Les élévations des transaminases ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Il est recommandé de pratiquer des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement, toutes les six à douze semaines pendant la première année et régulièrement (deux fois par an) par la suite. Les patients qui présentent une élévation des transaminases doivent être surveillés jusqu'à la résolution des anomalies. Si l'élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)  $\geq 3 \times$  LSN persiste, il est recommandé de diminuer la posologie de Pelzont ou d'interrompre le traitement.

#### Effets sur les muscles squelettiques

De rares cas de myopathie/rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante d'acide nicotinique à doses hypolipémiantes ( $\geq 1\ 000$  mg par jour) et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) (voir rubrique 4.8).

Avant d'associer un traitement par statine et Pelzont, le médecin doit évaluer les bénéfices et les risques potentiels d'un tel traitement et surveiller attentivement les patients concernés afin de détecter tout signe et symptôme de douleur musculaires, sensibilité ou faiblesse musculaire, en particulier pendant les premiers mois de traitement et pendant les périodes d'augmentation posologique de chaque médicament. Il convient de pratiquer des dosages sériques périodiques de la créatine phosphokinase (CPK), mais il n'est pas garanti que cette surveillance prévienne le développement d'une myopathie sévère.

Une attention doit être apportée chez les patients ayant des facteurs de risque de rhabdomyolyse.

- Age  $> 70$  ans.
- Insuffisance rénale.
- Hypothyroïdie non contrôlée.
- Antécédent personnel ou familial de troubles musculaires héréditaires.
- Antécédent de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate.
- Alcoolisme.

Si des douleurs, des crampes ou une faiblesse musculaires surviennent chez un patient traité par Pelzont en association avec une statine, les taux de CPK doivent être mesurés. Si, en l'absence d'effort intense, les taux sont élevés de façon significative ( $> 5 \times$  LSN), le traitement doit être arrêté.

#### Origine ethnique

Lors d'une analyse intermédiaire des données d'une étude clinique de prévention en cours, un comité indépendant de surveillance de la sécurité d'emploi a identifié une incidence des myopathies plus élevée que celle attendue, chez des patients chinois traités par Pelzont et 40 mg de simvastatine. C'est pourquoi, chez les patients chinois, Pelzont doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré de façon concomitante avec de la simvastatine ou une association ezétimibe/simvastatine (en particulier à des doses de simvastatine de 40 mg et plus). Le risque de myopathie avec les statines dépendant de la dose, l'utilisation de Pelzont avec 80 mg de simvastatine ou l'association ezétimibe/simvastatine 10/80 mg n'est pas recommandée chez les patients chinois. Il n'est pas établi qu'il existe un risque accru de myopathie chez d'autres patients asiatiques traités par Pelzont avec de la simvastatine ou l'association ezétimibe/simvastatine.

#### Insuffisance rénale

L'acide nicotinique et ses métabolites étant éliminés par les reins, Pelzont doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### Effets sur le glucose

Les spécialités à base d'acide nicotinique ont été associées à des augmentations de la glycémie à jeun (voir rubrique 4.8). Les patients diabétiques ou potentiellement diabétiques doivent être étroitement surveillés. Un ajustement du régime alimentaire et/ou du traitement hypoglycémiant peut s'avérer nécessaire.

### Syndrome coronarien aigu

Comme avec les autres spécialités à base d'acide nicotinique, la prudence s'impose en cas d'administration de Pelzont chez des patients atteints d'angor instable ou lors de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, en particulier si ces patients reçoivent également des médicaments vaso-actifs tels que des dérivés nitrés, des inhibiteurs calciques ou des adrénolytiques.

### Effets hématologiques

Comme avec d'autres spécialités à base d'acide nicotinique, Pelzont (2 000 mg/40 mg) a été associé à de légères diminutions du nombre de plaquettes (Voir rubrique 4.8). Les patients devant être opérés doivent donc être étroitement surveillés.

### Effet sur l'acide urique

Comme avec d'autres spécialités à base d'acide nicotinique, Pelzont (2 000 mg/40 mg) a été associé à de légères augmentations du taux d'acide urique. Pelzont doit donc être utilisé avec prudence chez les patients atteints de goutte ou ayant des facteurs de risque de goutte.

### Hypophosphatémie

Comme avec d'autres spécialités à base d'acide nicotinique, Pelzont a été associé à de légères réductions des taux de phosphore. Par conséquent, les patients à risque d'hypophosphatémie doivent être étroitement surveillés.

### Autres

Comme avec d'autres spécialités à base d'acide nicotinique, les patients ayant un antécédent de jaunisse, de troubles hépato-biliaires ou d'ulcère gastro-duodéal doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.2 et 4.3).

### Excipient

Pelzont contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Boire de l'alcool ou de boissons chaudes, ou manger des aliments épicés avec Pelzont peut augmenter l'intensité des bouffées vasomotrices et doit donc être évitée au moment de la prise de ce médicament.

### Acide nicotinique

#### Effets de l'acide nicotinique sur les autres médicaments

**Antihypertenseurs** : l'acide nicotinique peut potentialiser les effets des agents ganglioplégiques et des médicaments vaso-actifs tels que les dérivés nitrés, les inhibiteurs calciques et les adrénolytiques, ce qui peut entraîner une hypotension orthostatique.

**Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase** : lorsque la simvastatine est associée à l'acide nicotinique, il est observé une légère augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de la simvastatine acide (la forme active de la simvastatine), ce qui peut être sans conséquence clinique. Les interactions pharmacocinétiques de Pelzont avec les statines n'ont été étudiées qu'avec la simvastatine (voir rubrique 4.4).

### Effets d'autres médicaments sur l'acide nicotinique

*Chélateurs des acides biliaires* : la biodisponibilité des médicaments acides tels que l'acide nicotinique pouvant être diminuée en cas d'administration concomitante de chélateurs des acides biliaires, Pelzont doit être pris plus d'une heure avant ou quatre heures après un chélateur des acides biliaires.

*Suppléments contenant de l'acide nicotinique* : l'administration concomitante de suppléments vitaminiques ou d'autres suppléments contenant de l'acide nicotinique (ou nicotinamide) ( $\geq 50$  mg/jour) et de Pelzont n'a pas été étudiée. Lors de la prescription de Pelzont, le médecin doit tenir compte de l'apport en acide nicotinique par les suppléments vitaminiques et nutritionnels.

*Interactions du médicament sur les paramètres biologiques* : l'acide nicotinique peut également entraîner des réactions faussement positives lors des dosages de la glycosurie avec une solution de sulfate de cuivre (solution de Benedict).

### Laropiprant

#### Effets du laropiprant sur d'autres médicaments

*Midazolam* : Des doses répétées de laropiprant 40 mg ne modifient pas la pharmacocinétique du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4. Le laropiprant n'est donc ni un inducteur ni un inhibiteur du CYP3A4. Cependant, après l'administration de doses répétées de laropiprant, la concentration plasmatique d'un métabolite du midazolam, le 1'-hydroxymidazolam, a été multipliée par 2 environ. Le 1'-hydroxymidazolam étant un métabolite actif, l'effet sédatif du midazolam peut être majoré et la prudence s'impose en cas d'administration concomitante de laropiprant et de midazolam.

*Autres médicaments* : Après une administration concomitante de 40 mg de laropiprant avec le midazolam, l'ASC<sub>0-∞</sub> et la C<sub>max</sub> du 1'-hydroxymidazolam, un métabolite du midazolam, ont été augmentées respectivement de 98 % et 59 %. Le 1'-hydroxymidazolam est métabolisé essentiellement par les uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT) 2B4 et 2B7. Les études cliniques et *in vitro* confirment que le laropiprant est un inhibiteur faible à modéré des UGT2B4 et UGT2B7. On connaît très peu de médicaments qui soient métabolisés essentiellement par l'UGT2B4 ou l'UGT2B7. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante de Pelzont avec des médicaments métabolisés essentiellement par l'UGT2B4 ou l'UGT2B7, par exemple la zidovudine.

Dans les études d'interactions, le laropiprant n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des produits suivants : simvastatine, warfarine, contraceptifs oraux, rosiglitazone et digoxine. D'après ces données, il est peu probable que le laropiprant provoque des interactions avec les substrats des isoenzymes CYP3A4, 2C9, 2C8 et avec la glycoprotéine P humaine (P-gp). Dans les études *in vitro*, le laropiprant n'a pas inhibé les réactions médiées par le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C19, le CYP2D6 ou le CYP2E1.

*Clopidogrel* : dans une étude clinique, le laropiprant n'a pas eu d'effet significatif sur l'inhibition par le clopidogrel de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP mais une faible augmentation de l'inhibition par le clopidogrel de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène a été observée. Cet effet ne semble pas être cliniquement significatif ; le laropiprant n'ayant pas augmenté le temps de saignement au cours de la période où il a été administré en association avec le clopidogrel.

*Acide acétylsalicylique* : dans une étude clinique, l'administration concomitante de laropiprant et d'acide acétylsalicylique n'a pas eu d'effet sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène ou sur le temps de saignement par rapport à l'administration d'acide acétylsalicylique seul (voir rubrique 5.1).

*Acide acétylsalicylique et clopidogrel* : Dans une étude clinique chez des patients dyslipidémiques recevant à la fois de l'acide acétylsalicylique (81 mg) et du clopidogrel (75 mg), le laropiprant a induit une inhibition transitoire (4 heures après la prise de la dose) de la fonction plaquettaire *in vivo* (évaluée dans des études par l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement) ; peu d'effets ont été

observés dans l'intervalle entre deux doses. Les patients recevant PELZONT en association avec de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel doivent être étroitement surveillés tel que recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produits de chacun de ces médicaments. Ils doivent être informés que le temps nécessaire pour arrêter un saignement peut être plus long que d'habitude. Tout saignement inhabituel (de par sa localisation ou sa durée) devra être rapporté au médecin.

#### Effets d'autres médicaments sur le laropiprant

Inhibiteurs du CYP3A4 : la clarithromycine (un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du laropiprant. Le laropiprant n'est pas un substrat de la P-gp humaine et il n'est donc pas attendu que les autres inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp aient un effet cliniquement significatif sur son profil pharmacocinétique.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

##### Pelzont

Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de l'association d'acide nicotinique et de laropiprant chez la femme enceinte. Pelzont n'a pas été étudié lors d'études de toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Pelzont ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

##### Acide nicotinique

Il n'existe pas de donnée pertinente concernant l'utilisation de fortes doses d'acide nicotinique chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré, à de fortes doses d'acide nicotinique, une toxicité sur le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

##### Laropiprant

Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation du laropiprant chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré, à de fortes doses de laropiprant, une toxicité sur le développement fœtal (voir rubrique 5.3).

#### Allaitement

##### Pelzont

Il n'a pas été mené d'études de Pelzont chez les animaux allaitant. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de Pelzont pour la mère.

##### Acide nicotinique

L'acide nicotinique est excrété dans le lait maternel humain.

##### Laropiprant

On ne sait pas si le laropiprant passe dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré le passage du laropiprant dans le lait.

#### Fertilité

Les études chez l'animal sont insuffisantes pour démontrer une altération de la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

Dans les études cliniques, plus de 5 700 patients ont reçu Pelzont en monothérapie ou en association avec une statine.

### Résumé du profil de sécurité

Les bouffées vasomotrices sont l'effet indésirable le plus fréquent de Pelzont. Elles apparaissent essentiellement au niveau de la tête, du cou et du haut du torse. Dans quatre études cliniques combinées contrôlées contre comparateur actif ou contre placebo (n = 4 747, n = 2 548 prenant Pelzont), des bouffées vasomotrices ont été rapportées chez 12,3 % des patients prenant Pelzont. Dans ces études, les taux d'arrêts du traitement dus à des symptômes vasomoteurs (rougeur, chaleur, démangeaisons et fourmillements) ont été respectivement de 7,2 %, 16,6 % et 0,4 % chez les patients des groupes Pelzont, acide nicotinique (formulations à libération prolongée combinées) ou placebo/simvastatine combinés.

### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant les études cliniques et/ou après la commercialisation de Pelzont (avec ou sans statine).

La fréquence des événements indésirables a été classée selon les critères suivants : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
Infections et infestations	<i>Rare</i> : rhinite
Troubles du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> : réactions d'hypersensibilité (voir ci-dessous) <i>Rare</i> : angio-œdème, hypersensibilité de type I <i>Indéterminée</i> : choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Peu fréquent</i> : goutte <i>Rare</i> : diminution de la tolérance au glucose
Affections psychiatriques	<i>Peu fréquent</i> : insomnie <i>Rare</i> : anxiété
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées, paresthésies <i>Peu fréquent</i> : étourdissements <i>Rare</i> : migraine, syncope
Affections cardiaques	<i>Peu fréquent</i> : palpitations <i>Rare</i> : fibrillation auriculaire et autres arythmies cardiaques, tachycardie
Affections vasculaires	<i>Très fréquent</i> : bouffées vasomotrices <i>Peu fréquent</i> : hypotension <i>Rare</i> : hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Peu fréquent</i> : dyspnée
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements <i>Rare</i> : œdème de la bouche, éructation, ulcère gastro-duodénal
Affections hépato-biliaires	<i>Indéterminé</i> : jaunisse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : érythème, prurit, rash, urticaire <i>Peu fréquent</i> : peau sèche, éruption maculaire <i>Rare</i> : acanthosis nigricans, hyperpigmentation, transpiration (sueur froide ou nocturne) <i>Indéterminé</i> : éruption vésiculaire ou vésiculobulleuse
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Peu fréquent</i> : myalgie <i>Rare</i> : faiblesse musculaire



<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i> : sensation de chaleur <i>Peu fréquent</i> : frissons, douleur, œdème périphérique <i>Rare</i> : asthénie, œdème du visage, œdème généralisé
Investigations	<i>Fréquent</i> : élévation des ALT et/ou des AST (consécutivement $\geq 3$ x LSN) glycémie à jeun, acide urique (voir ci-dessous) <i>Peu fréquent</i> : élévations des CPK ( $\geq 10$ x LSN) <i>Rare</i> : élévation de la bilirubine totale, amylase, réduction des taux de phosphore et de plaquettes (voir ci-dessous)
	<i>Peu fréquent</i> : élévations des CPK ( $\geq 10$ x LSN) <i>Rare</i> : élévation de la bilirubine totale, réduction des taux de phosphore et de plaquettes (voir ci-dessous)

□

### Réactions d'hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité apparente a été décrite (< 1 %). Elle est caractérisée par des symptômes multiples pouvant inclure : angio-œdème, prurit, érythème, paresthésies, perte de conscience, vomissements, urticaire, bouffées vasomotrices, dyspnée, nausées, incontinence urinaire et fécale, sueurs froides, tremblements, frissons, élévation de la pression artérielle, œdème des lèvres, sensations de brûlure, éruption médicamenteuse, arthralgies, œdème des jambes et tachycardie.

### Investigations

Des cas peu fréquents d'élévations marquées et persistantes des transaminases sériques ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence d'élévations cliniquement importantes des transaminases sériques (ALAT) et/ou (ASAT)  $\geq 3$  x LSN consécutivement) a été de 1,0 % chez les patients traités par Pelzont avec ou sans statine. En général, ces élévations ont été asymptomatiques et les taux sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement ou avec la poursuite de celui-ci.

Des élévations cliniquement importantes de la CPK ( $\geq 10$  x LSN) ont été observées chez 0,3 % des patients recevant Pelzont avec ou sans statine (voir rubrique 4.4).

Les autres anomalies biologiques rapportées ont été des élévations de la LDH, de la glycémie à jeun, de l'acide urique, de la bilirubine totale et de l'amylase et des diminutions du taux de phosphore et des plaquettes (voir rubrique 4.4).

Comme avec d'autres spécialités à base d'acide nicotinique, des élévations de la glycémie à jeun (une augmentation médiane d'environ 0,04 g/l) et de l'acide urique (augmentation moyenne de 14,7 % par rapport aux valeurs initiales), et des réductions du nombre de plaquettes (une diminution moyenne de 14 % par rapport aux valeurs initiales) ont été observées lors d'études cliniques contrôlées avec Pelzont (2 000 mg/40 mg) (voir rubrique 4.4). Chez des patients diabétiques, une augmentation médiane de l'HbA<sub>1c</sub> de 0,2 % a été observée (lorsque la modification du traitement hypoglycémiant était autorisée).

### Autres effets indésirables rapportés avec d'autres spécialités contenant de l'acide nicotinique

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec d'autres spécialités contenant de l'acide nicotinique (avec ou sans statine) depuis la commercialisation ou dans les essais cliniques, tels que :

*Affections oculaires* : œdème maculaire cystoïde, amblyopie toxique.

## 4.9 Surdosage

### *Pelzont*

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique et de prise en charge sont recommandées. Des cas de surdosage ont été rapportés ; la dose maximale ingérée a été de 5 000 mg/100 mg. Tous les patients ont guéri sans séquelles. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les sujets ayant reçu cette dose élevée correspondaient à ceux survenant en cas de prise d'une forte dose d'acide nicotinique et ont inclus : bouffées vasomotrices, céphalées, prurit, nausées, vertiges, vomissements, diarrhée, douleur ou gêne épigastrique et abdominale et dorsalgies. Les anomalies biologiques étaient des élévations des taux d'amylase et de lipase, une diminution de l'hématocrite et du sang occulte dans les selles.

### *Acide nicotinique*

En cas de surdosage de l'acide nicotinique, une prise en charge adaptée devrait être mise en place.

### *Laropiprant*

Au cours des études cliniques menées chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 900 mg de laropiprant et des doses répétées allant jusqu'à 450 mg une fois par jour pendant 10 jours ont été généralement bien tolérées. Des doses supérieures à 900 mg n'ont pas été testées chez l'homme. Un allongement du temps d'agrégation plaquettaire induite par le collagène a été observé chez des sujets prenant des doses répétées de 300 mg ou plus (voir rubrique 5.1).

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents modifiant les lipides, acide nicotinique et dérivés, code ATC : C10AD52.

Pelzont contient de l'acide nicotinique qui aux doses thérapeutiques, modifie le profil lipidique, et du laropiprant, un antagoniste sélectif puissant des récepteurs de sous-type 1 (DP1) des prostaglandines D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>). L'acide nicotinique diminue les taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C), de cholestérol total (CT), de cholestérol des lipoprotéines de très faible densité (VLDL-C), d'apolipoprotéine B (apo B, la principale protéine des LDL), de triglycérides (TG) et de lipoprotéine(a) (Lp(a), une particule de LDL modifiée) et augmente les taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) et d'apolipoprotéine A-I (apo A-I, la principale composante protéique des HDL). Le laropiprant supprime les bouffées vasomotrices induites par la PGD<sub>2</sub> qui sont associées à l'acide nicotinique. Le laropiprant n'a pas d'effet sur le profil lipidique et il n'interfère pas avec les effets de l'acide nicotinique sur les lipides.

### Acide nicotinique

#### Mécanisme d'action

Les mécanismes par lesquels l'acide nicotinique modifie le profil lipidique ne sont pas complètement connus. L'acide nicotinique inhibe la libération des acides gras libres (AGL) à partir du tissu adipeux, ce qui pourrait contribuer à la diminution des taux plasmatiques de LDL-C, de CT, de VLDL-C, d'apo B, des TG et de Lp(a) ainsi qu'à une augmentation du HDL-C et de l'apo A-I, toutes associées à une diminution du risque cardiovasculaire. Les autres explications qui n'évoquent pas la réduction des AGL plasmatiques comme élément central de la modification du profil lipidique sont l'inhibition par l'acide nicotinique de la lipogénèse *de novo* ou l'estérification des acides gras en triglycérides au niveau du foie.

#### Effets pharmacodynamiques

L'acide nicotinique provoque un changement relatif dans la distribution des sous-classes de LDL de particules petites et denses (les plus athérogènes) en particules plus grosses. L'acide nicotinique induit également une augmentation plus importante de la sous-fraction HDL2 que de la sous-fraction HDL3,

ce qui augmente donc le rapport HDL2/HDL3, qui est associé à une réduction du risque cardiovasculaire. Il est présumé que le HDL participe au transport du cholestérol des tissus vers le foie, supprime l'inflammation vasculaire associée à l'athérosclérose et possède des effets antioxydants et anti-thrombotiques.

Comme le LDL, les lipoprotéines riches en triglycérides enrichis en cholestérol, incluant les VLDL, les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les remnants peuvent également favoriser l'athérosclérose. Un taux plasmatique élevé de TG est souvent observé dans une triade comprenant un taux faible de HDL-C et des petites particules de LDL, ainsi qu'en association avec les facteurs de risque métaboliques (non lipidiques) de maladie coronarienne.

Le traitement par l'acide nicotinique réduit le risque de décès et d'événements cardiovasculaires et ralentit la progression ou favorise la régression des lésions athéroscléreuses. L'étude Coronary Drug Project, une étude de cinq ans achevée en 1975, a montré que l'acide nicotinique apporte un bénéfice statistiquement significatif pour diminuer l'incidence d'infarctus du myocarde (IDM) récurrents non fatals chez les hommes de 30 à 64 ans ayant des antécédents d'IDM. Bien que la mortalité totale ait été comparable dans les deux groupes après 5 ans, les données d'un suivi cumulé de 15 ans ont montré une diminution de 11 % des décès dans le groupe acide nicotinique par rapport à la cohorte placebo.

### Laropirant

#### Mécanisme d'action

Les bouffées vasomotrices induites par l'acide nicotinique sont dues essentiellement à la libération de prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) dans la peau. Les études génétiques et pharmacologiques chez les modèles animaux ont démontré que la PGD<sub>2</sub>, qui agit par l'intermédiaire du récepteur DP<sub>1</sub>, l'un des deux récepteurs à la PGD<sub>2</sub>, joue un rôle majeur dans les bouffées vasomotrices induites par l'acide nicotinique. Le laropirant est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs DP<sub>1</sub>. Il n'est pas attendu que le laropirant inhibe la synthèse de prostaglandines.

#### Effets pharmacodynamiques

Le laropirant s'est révélé efficace pour réduire les symptômes vasomoteurs induits par l'acide nicotinique. La réduction des symptômes vasomoteurs (évalués à l'aide de questionnaires remplis par les patients) a été corrélée à une réduction de la vasodilatation induite par l'acide nicotinique (évaluée par des mesures du flux sanguin cutané). Chez des sujets sains recevant Pelzont, l'administration préalable de 325 mg d'acide acétylsalicylique n'a pas eu d'effet bénéfique supplémentaire pour réduire les symptômes vasomoteurs induits par l'acide nicotinique par rapport à Pelzont administré seul (Voir rubrique 4.8).

Le laropirant possède également une affinité pour les récepteurs (TP) au thromboxane A<sub>2</sub> (bien qu'il soit considérablement moins puissant sur les récepteurs TP que sur les récepteurs DP<sub>1</sub>). Les récepteurs TP jouent un rôle dans la fonction plaquettaire ; cependant, des doses thérapeutiques de laropirant n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur le temps de saignement et l'agrégation plaquettaire induite par le collagène (Voir rubrique 4.5).

### Etudes cliniques

#### Effet sur les lipides

Pelzont a été d'une efficacité constante chez des patients pré-définis appartenant à des sous-groupes de population ciblés sur le groupe ethnique, le sexe, les taux initiaux de LDL-C, de HDL-C et de TG, l'âge, et le statut diabétique.

Dans une étude multicentrique contrôlée versus placebo, en double-aveugle, de 24 semaines, les patients prenant Pelzont (2 000 mg/40 mg) avec ou sans statine, en comparaison avec le placebo, ont présenté des réductions significatives du LDL-C (-18,9 % versus -0,5 %), des TG (-21,7 % versus 3,6 %), du rapport LDL-C/HDL-C (-28,9 % versus 2,3 %), du non-HDL-C (-19,0 % versus 0,8 %), de l'apo B (-16,4 % versus 2,5 %), du CT (-9,2 % versus -0,6 %), de la Lp(a) (-17,6 % versus 1,1 %) et du rapport CT/HDL-C (-21,2 % versus 1,9 %) et des augmentations significatives du HDL-C (18,8 % versus -1,2 %) et de l'apo A-I (11,2 % versus 4,3 %), mesurées par les modifications en pourcentage

par rapport aux valeurs initiales. En général, les effets intergroupes du traitement sur tous les paramètres lipidiques ont été uniformes dans tous les sous-groupes de patients évalués. Les patients recevant Pelzont, l'acide nicotinique (formulation à libération prolongée) ou le placebo prenaient également des statines (29 % atorvastatine [5-80 mg], 54 % simvastatine [10-80 mg], 17 % autres statines [2,5-180 mg] (pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine, lovastatine)) et 9 % d'entre eux prenaient également de l'ézétimibe [10 mg]. L'effet sur les lipides a été comparable lorsque Pelzont a été administré en monothérapie ou ajouté au traitement en cours par une statine, avec ou sans ézétimibe.

Les réponses ajustées pour les valeurs sous placebo en termes de LDL-C, de HDL-C et de TG ont semblé plus élevées chez les femmes que chez les hommes et chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) que chez les patients plus jeunes ( $< 65$  ans).

Dans une étude factorielle multicentrique en double aveugle de 12 semaines, Pelzont 1 000 mg/20 mg administré simultanément avec la simvastatine *versus* simvastatine seule ou Pelzont 1 000 mg/20 mg seul, pendant 4 semaines, a induit des réductions significatives du LDL-C (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 % respectivement), des TG (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 % respectivement), du CT (-27,9 %, -25,8 %, -4,9 % respectivement) et une augmentation significative du HDL-C (19,2 %, 4,2 %, 12,5 % respectivement).

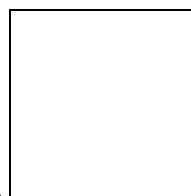
Pelzont 2 000 mg/40 mg administré simultanément avec la simvastatine *versus* simvastatine seule ou Pelzont 2 000 mg/40 mg seul pendant 12 semaines, a induit des diminutions significatives du LDL-C (-47,9 %, -37 %, -17,0 % respectivement), des TG (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 % respectivement), des apo B (-1,0 %, -28,8 %, -17,1 % respectivement), et du CT (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 % respectivement), ainsi que du rapport LDL-C/HDL-C (-57,1 %, -39,8 %, -31,0 % respectivement), du non-HDL-C (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 % respectivement) et du rapport CT/HDL-C (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 % respectivement) et augmenté significativement le HDL-C (27,5 %, 6,0 %, 23,4 % respectivement). Une autre analyse a montré que Pelzont 2 000 mg/40 mg administré simultanément avec la simvastatine *versus* simvastatine seule augmentait significativement l'apo A-I (8,6 %, 2,3 % respectivement) et diminuait significativement la Lp(a) (-19,8 %, 0,0 % respectivement). L'efficacité et la sécurité d'emploi de Pelzont en association avec la simvastatine  $> 40$  mg n'ont pas été incluses dans cette étude.

#### Bouffées vasomotrices

Dans trois grandes études cliniques évaluant les symptômes vasomoteurs rapportés par le patient, les patients traités par Pelzont ont présenté moins de bouffées vasomotrices que ceux qui recevaient l'acide nicotinique (formulations à libération prolongée). Chez les patients ayant poursuivi la première étude (24 semaines), la fréquence de bouffées vasomotrices modérées ou plus importantes a diminué chez les patients traités par Pelzont et elle s'est rapprochée de celle des patients recevant le placebo (voir figure 1), alors que chez les patients traités par l'acide nicotinique (formulation à libération prolongée), la fréquence de symptômes vasomoteurs est restée constante (après la semaine 6).

**Figure 1. Nombre moyen de jours par semaine**

**avec présence de symptômes vasomoteurs modérés ou plus\* des semaines 1 à 24**



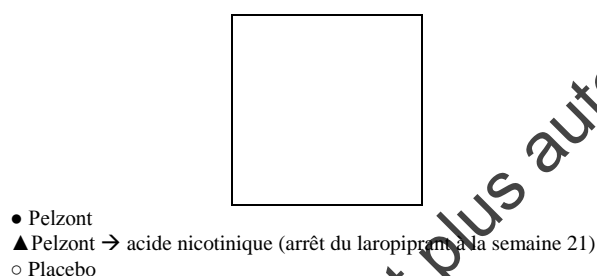
- Pelzont (1 000 mg/20 mg à 2 000 mg/40 mg en semaine 5)
- ▲ Acide nicotinique (à libération prolongée, 1 000 mg à 2 000 mg en semaine 5)
- Placebo
- \* Patients présentant des symptômes vasomoteurs modérés, sévères ou très sévères
- † Augmentation de la posologie en semaine 5

Dans la seconde étude (16 semaines) dans laquelle l'acide acétylsalicylique était autorisé, le nombre de jours par semaine avec symptômes vasomoteurs modérés ou plus importants a été significativement plus faible chez les patients prenant Pelzont que chez les patients recevant l'acide nicotinique (formulation à libération prolongée administrée avec titration en plusieurs paliers de 500 mg à 2 000 mg sur 12 semaines) ( $p < 0,001$ ).

Une étude multicentrique de 32 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant les effets de l'arrêt du laropirant, a démontré que les patients dyslipidémiques chez lesquels le laropirant a été arrêté après 20 semaines sous Pelzont, ont présenté significativement plus de bouffées vasomotrices modérées ou plus intenses,  $p < 0,001$ , Figure 2, que les patients ayant continué le traitement par Pelzont, en termes de nombre de jours par semaine.

Pendant toute la durée de l'étude, l'incidence et la fréquence des bouffées vasomotrices modérées ou plus intenses ont diminué chez les patients traités par Pelzont.

**Figure 2**  
**Pourcentage de patients présentant des symptômes vasomoteurs modérés ou plus importants au cours des semaines 1 à 32**



### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pelzont chez tous les enfants ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote (voir rubrique 4.2 pour information sur l'utilisation pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pelzont chez les enfants et adolescents de 7 à 18 ans ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

#### Acide nicotinique

Après une dose orale de 2 000 mg d'acide nicotinique administrée sous forme de deux comprimés à libération modifiée d'acide nicotinique/laropirant avec des aliments, l'acide nicotinique a été absorbé avec un délai médian d'obtention des concentrations plasmatiques maximales ( $T_{max}$ ) de 4 heures, une aire sous la courbe concentration plasmatique-temps moyenne ( $ASC_{0-\infty}$ ) d'environ  $58,0 \mu M \cdot h$  et une moyenne des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) d'environ  $20,2 \mu M$ . La biodisponibilité avec ou sans aliments est d'au moins 72 % sur la base de la dose d'acide nicotinique retrouvée dans les urines. La biodisponibilité orale de l'acide nicotinique n'est pas modifiée lorsque le médicament est pris avec un repas riche en graisses.

#### Laropirant

Après une dose orale de 40 mg de laropirant administrée sous forme de deux comprimés à libération modifiée d'acide nicotinique/laropirant avec des aliments, le laropirant est rapidement absorbé, avec un  $T_{max}$  médian de 1 heure, une  $ASC_{0-\infty}$  moyenne d'environ  $13 \mu M \cdot h$  et une moyenne de  $C_{max}$  d'environ  $1,6 \mu M$ . La vitesse et l'importance de l'absorption ne sont pas modifiées par un repas riche en graisses. Le laropirant possède un profil pharmacocinétique linéaire, avec des augmentations quasiment dose-proportionnelles de l'ASC et de la  $C_{max}$  et sans signe de clairance temps-dépendante.

La biodisponibilité absolue moyenne du laropiprant est d'environ 71 % après une dose de 40 mg administrée sous forme de deux comprimés à libération modifiée d'acide nicotinique/laropiprant après une nuit de jeûne.

### Distribution

#### Acide nicotinique

La fixation de l'acide nicotinique aux protéines plasmatiques est de moins de 20 %.

#### Laropiprant

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après administration d'une dose intraveineuse unique de 40 mg de laropiprant à des sujets sains est d'environ 70 litres. Le laropiprant est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques et sa liaison est indépendante de la concentration. Le laropiprant traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin.

### Métabolisme

#### Acide nicotinique

L'acide nicotinique subit un métabolisme de premier passage important par deux voies qui dépendent de la dose et du débit de dose. La première voie entraîne la formation de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et de nicotinamide. Chez l'homme, le nicotinamide est ensuite métabolisé essentiellement en N-méthylnicotinamide (MNA) et en N-méthyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY). Dans la seconde voie, la glycine est conjuguée à l'acide nicotinique pour former l'acide nicotinique (NUA). La première voie prédomine en cas de doses faibles d'acide nicotinique ou de vitesses d'absorption faibles. A des doses ou des vitesses d'absorption plus élevées, la voie NAD est saturable et une fraction plus importante de la dose orale entre dans le sang sous forme d'acide nicotinique inchangé. La voie de conjugaison de la glycine n'est pas saturée dans l'intervalle de doses thérapeutiques, sur la base de l'augmentation dose-proportionnelle des concentrations plasmatiques du NUA de 1 000 mg à 2 000 mg.

Dans les études *in vitro*, l'acide nicotinique et ses métabolites n'ont pas inhibé les réactions médiées par les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4 ni la 3-glucuroconjugaison de l'œstradiol par l'UGT1A1.

#### Laropiprant

Le laropiprant est métabolisé essentiellement par glucuroconjugaison en acyl-glucuronide, avec une composante plus faible de métabolisme oxydatif, suivi par l'excrétion du glucuronide dans les fèces (par la bile) et les urines. Le laropiprant et son conjugué acyl-glucuronide sont les principaux composants en circulation dans le plasma chez l'homme. Des études *in vitro* ont montré que le conjugué acyl-glucuronide possède une affinité pour les récepteurs DP<sub>1</sub> 65 fois plus faible environ que le laropiprant ; il est donc peu probable que le métabolite contribue à l'activité globale du laropiprant sur les récepteurs DP<sub>1</sub>. Le composant majeur (73 % de la radioactivité) retrouvé dans les fèces est le laropiprant (comprenant la substance active non absorbée et/ou le conjugué acide glucuronique hydrolysé). Dans les urines, le principal composant du médicament est le conjugué acyl-glucuronide (64 % de la radioactivité), avec une contribution plus faible de la molécule mère (5 %). Le métabolisme oxydatif du laropiprant est catalysé essentiellement par le CYP3A4, alors que plusieurs isoformes de l'UGT (1A1, 1A3, 1A9 ET 2B7) catalysent l'acyl-glucuroconjugaison.

### Élimination

#### Acide nicotinique

L'acide nicotinique est excrété essentiellement dans les urines sous forme de métabolites.

#### Laropiprant

Le laropiprant est éliminé essentiellement par acyl-glucuroconjugaison, puis par excrétion du glucuronide dans les fèces (par la bile) et les urines. Après administration orale de <sup>14</sup>C-laropiprant chez l'homme, 68 % environ de la dose ont été retrouvés dans les fèces (essentiellement sous forme de molécule mère, comprenant la substance active non absorbée et/ou le conjugué acide glucuronique

hydrolysé) et 22 % dans les urines (essentiellement sous forme de métabolites). La plus grande partie de la dose a été excrétée dans les 96 heures. La demi-vie terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) après une dose de 40 mg de laropiprant administrée avec des aliments sous forme de deux comprimés à libération modifiée d'acide nicotinique/laropiprant est d'environ 17 heures. L'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint dans les deux jours suivant une prise quotidienne de laropiprant, avec une accumulation minimale (multiplication par 1,3 environ de l'ASC et par 1,1 environ de la  $C_{max}$ ).

#### Caractéristiques des patients

##### Insuffisance rénale

*Pelzont* : l'utilisation chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été étudiée.

*Acide nicotinique* : voir rubrique 4.4

*Laropiprant* : après administration de laropiprant 40 mg chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère non dialysés, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significatives de l'ASC et de la  $C_{max}$  du laropiprant par rapport aux sujets sains témoins. Aucun effet n'ayant été observé en cas d'insuffisance rénale sévère, il est peu probable que la pharmacocinétique du laropiprant soit modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; toutefois les effets de l'insuffisance rénale terminale et de la dialyse sur la pharmacocinétique du laropiprant ne peuvent pas être déduits de cette étude.

##### Insuffisance hépatique

*Pelzont* : l'utilisation chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été étudiée.

*Acide nicotinique* (voir rubriques 4.3 et 4.4)

*Laropiprant* : conformément aux caractéristiques d'un médicament éliminé essentiellement par voie métabolique, l'insuffisance hépatique modérée a un effet significatif sur la pharmacocinétique du laropiprant, l'ASC et la  $C_{max}$  étant multipliées respectivement par 2,8 et 2,2 environ.

##### Sexe

*Acide nicotinique* : Aucune adaptation posologique en fonction du sexe n'est nécessaire. Le sexe n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide nicotinique (formulation à libération prolongée). La biodisponibilité orale de l'acide nicotinique n'est pas différente chez les hommes et les femmes recevant *Pelzont*. Comparées à celles des hommes, les concentrations plasmatiques de l'acide nicotinique et de l'acide nicotinique sont légèrement augmentées chez les femmes.

*Laropiprant* : Aucune adaptation posologique en fonction du sexe n'est nécessaire. Le sexe n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du laropiprant.

##### Sujets âgés

*Acide nicotinique* : Il n'a pas été mené d'études pharmacocinétiques chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans). Selon une analyse composite de sujets âgés de 18 à 65 ans, l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide nicotinique (formulation à libération prolongée). L'âge ne modifie pas la biodisponibilité orale de l'acide nicotinique.

*Laropiprant* : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. L'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du laropiprant.

##### Population pédiatrique

*Pelzont* n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent.

##### Race

*Acide nicotinique* : Aucune adaptation posologique en fonction de la race n'est nécessaire. Les données pharmacocinétiques de sujets hispaniques, blancs, noirs et Indiens d'Amérique ont montré

que la race n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'acide nicotinique (formulation à libération prolongée). Pelzont doit être utilisé avec prudence chez les patients chinois lors d'une administration concomitante avec de la simvastatine ou avec de l'ézétimibe et de la simvastatine (en particulier à des doses de simvastatine de 40 mg et plus). (voir rubrique 4.4).

*Laropiprant* : Aucune adaptation posologique en fonction de la race n'est nécessaire. Les données pharmacocinétiques de sujets blancs, hispaniques, noirs, asiatiques et Indiens d'Amérique ont montré que la race n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du laropiprant.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

#### Pelzont

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

La sécurité d'emploi de l'association d'acide nicotinique et de laropiprant a été évaluée chez le chien et le rat. Dans ces études d'administration concomitante, les données toxicologiques ont été cohérentes avec celles observées lorsque l'acide nicotinique et le laropiprant sont administrés individuellement.

#### Acide nicotinique

Une dégénérescence gastrique et une vacuolisation des hépatocytes ont été observées chez le rat après 6 mois d'administration à des valeurs d'exposition systémique représentant au moins 179 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme. Une rétinopathie et/ou des lésions cornéennes ont été observées chez le chien après 6 mois d'administration à des valeurs d'exposition systémique représentant au moins 240 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme.

Chez la souris, l'acide nicotinique administré pendant toute la durée de vie n'a pas eu d'effets cancérogènes. Dans cette étude, des souris ont reçu des doses représentant environ 9 à 13 fois la dose humaine d'acide nicotinique de 2 000 mg/jour, déterminées sur une base  $\text{mg/m}^2$ . L'acide nicotinique n'a pas eu d'effets mutagènes dans les tests *in vitro*.

Il n'a pas été observé d'effet indésirable de l'acide nicotinique sur la fertilité chez le rat mâle ou femelle jusqu'à des niveaux d'exposition d'environ 391 fois l'ASC de l'acide nicotinique chez l'homme basé sur l'ASC de la dose journalière recommandée chez l'homme.

L'acide nicotinique n'a pas eu d'effet tératogène chez les rats et les lapins jusqu'à des niveaux d'exposition respectivement, d'environ 253 à 104 fois l'ASC de l'acide nicotinique à la dose journalière recommandée chez l'homme.

Chez le rat, les effets fœto-toxiques (diminution significative du poids du fœtus associée à une réduction du nombre de vertèbres sacro-caudales et une incidence accrue de fœtus avec des sites d'ossifications incomplètes) ont été notés, en l'absence de signes de toxicité maternelle à des niveaux d'exposition d'environ 959 fois l'ASC de l'acide nicotinique chez l'homme à la dose journalière recommandée chez l'homme. Des effets similaires ont été observés chez le fœtus de lapin, mais accompagnés d'une toxicité maternelle à des niveaux d'exposition d'environ 629 fois l'ASC de l'acide nicotinique à la dose journalière recommandée chez l'homme.

#### Laropiprant

Une cétonurie et une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire ont été observées chez le rat dans les études de toxicité à doses répétées d'une durée allant jusqu'à six mois. L'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire était compatible avec l'induction enzymatique spécifique à ce rongeur. La dose sans effet nocif observé (DSEO ou NOAEL) a représenté au moins 118 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme.



Des élévations des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT) ont été observées dans toutes les études chez le chien à des niveaux d'exposition systémique représentant au moins 14 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme. Aucun autre effet n'a été observé dans les études chez le chien, avec des expositions au moins 100 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme.

Dans des études de deux ans chez la souris et le rat, le laropiprant n'a pas été cancérigène aux doses les plus élevées testées, représentant au moins 218 à 289 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme.

Le laropiprant n'a pas eu d'effets mutagènes ou clastogènes dans une série d'études de génotoxicité.

Aucun effet délétère sur la fertilité n'a été observé chez des rats mâles et femelles recevant le laropiprant avant et pendant l'accouplement, à des niveaux d'exposition systémique représentant au moins 289 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme.

Le laropiprant n'a pas été tératogène chez le rat ou le lapin à des niveaux d'exposition systémique à des doses représentant au moins 153 et 438 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence de légères diminutions liées au médicament de la prise de poids moyenne des mères et du poids moyen des fœtus, de légères augmentations de la mortalité des petits et une incidence accrue de côtes surnuméraires et d'ossification incomplète de la sternèbre chez le fœtus ont été observées chez le rat à des niveaux d'exposition systémique représentant au moins 513 fois l'exposition humaine sur la base de l'ASC de la dose quotidienne recommandée chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hypromellose (E464)  
Silice colloïdale anhydre (E551)  
Fumarate de stéaryle sodique  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose sodique  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes thermoformées PVC/aclar : 2 ans.  
Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium : 18 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée PVC/aclar opaque contenant 14 comprimés à libération modifiée.

- Boîtes de 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 comprimés à libération modifiée.
- Conditionnement contenant 196 comprimés à libération modifiée (en 2 boîtes de 98).
- Boîte de 49 x 1 comprimé à libération modifiée en plaquette thermoformée unidose.

Plaquette thermoformée aluminium/aluminium contenant 7 comprimés à libération modifiée. Boîtes de 14, 28, 56, 168 comprimés à libération modifiée et 32 x 1 comprimé à libération modifiée en plaquette thermoformée unidose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme-Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/460/001  
EU/1/08/460/002  
EU/1/08/460/003  
EU/1/08/460/004  
EU/1/08/460/005  
EU/1/08/460/006  
EU/1/08/460/007  
EU/1/08/460/008  
EU/1/08/460/009  
EU/1/08/460/010  
EU/1/08/460/011  
EU/1/08/460/012  
EU/1/08/460/013  
EU/1/08/460/014

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 3 juillet 2008

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck, Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane  
Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
United Kingdom

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance comme convenu dans le PGR présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

**ANNEXE III**

**ETIQUETAGE ET NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**A. ETIQUETAGE**

**Ce médicament n'est plus autorisé**

**MENTIONS DEVANT APPARAÎTRE SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE (pour plaquette thermoformée aluminium/aluminium)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Pelzont 1 000 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée.  
Acide nicotinique/laropiprant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 1 000 mg d'acide nicotinique et 20 mg de laropiprant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération modifiée  
28 comprimés à libération modifiée  
56 comprimés à libération modifiée  
168 comprimés à libération modifiée  
32 x 1 comprimé à libération modifiée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/460/009 14 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/010 28 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/011 56 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/013 168 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/014 32 x 1 comprimé à libération modifiée

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pelzont



**MENTIONS DEVANT APPARAÎTRE SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE (pour plaquette thermoformée PVC/aclar)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Pelzont 1 000 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée.  
Acide nicotinique/laropiprant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 1 000 mg d'acide nicotinique et 20 mg de laropiprant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés à libération modifiée  
28 comprimés à libération modifiée  
56 comprimés à libération modifiée  
84 comprimés à libération modifiée  
98 comprimés à libération modifiée  
168 comprimés à libération modifiée  
196 comprimés à libération modifiée  
Conditionnement de 196 comprimés à libération modifiée (en 2 boîtes de 98)  
49 x 1 comprimé à libération modifiée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/460/001 14 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/002 28 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/003 56 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/004 84 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/005 98 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/006 168 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/007 196 comprimés à libération modifiée  
EU/1/08/460/008 49 x 1 comprimé à libération modifiée  
EU/1/08/460/012 196 comprimés à libération modifiée(en 2 boîtes de 98)

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pelzont

**MENTIONS DEVANT APPARAÎTRE SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Conditionnement de 196 comprimés à libération modifiée (en 2 boîtes de 98) sans blue box (pour plaquette PVC/aclar)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Pelzont 1 000 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée.  
Acide nicotinique/laropiprant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé à libération modifiée contient 1 000 mg d'acide nicotinique et 20 mg de laropiprant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Lire la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

98 comprimés à libération modifiée. Composant d'un conditionnement comprenant 2 boîtes, ne pouvant être vendues séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP.

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/08/460/012

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Pelzont 1 000 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée.  
Acide nicotinique/laropirant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP.

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## Notice : information du patient

### **Pelzont 1 000 mg/20 mg, comprimé à libération modifiée** acide nicotinique/laropirant

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Pelzont et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pelzont ?
3. Comment prendre Pelzont ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Pelzont ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Pelzont et dans quel cas est-il utilisé ?**

Le nom de votre médicament est Pelzont. Il contient deux substances actives différentes :

- l'acide nicotinique, un médicament qui modifie les taux de lipides et
- le laropirant, qui diminue les symptômes de bouffées vasomotrices, un effet indésirable fréquent de l'acide nicotinique.

#### **Comment fonctionne Pelzont**

**Pelzont est utilisé en complément du régime alimentaire :**

- pour faire baisser le taux de « mauvais » cholestérol, en diminuant les taux sanguins de cholestérol total, de LDL-cholestérol, de substances grasses appelées triglycérides et d'apo B (une partie du LDL).
- pour augmenter le taux de « bon » cholestérol (HDL-cholestérol) et d'apo A-I (une partie du HDL).

#### **Que dois-je savoir à propos du cholestérol et des triglycérides ?**

Le cholestérol est l'une des nombreuses graisses présentes dans le sang. Le cholestérol total est composé essentiellement de « mauvais » cholestérol (LDL-C) et de « bon » cholestérol (HDL-C).

Le LDL-cholestérol est souvent appelé « mauvais » cholestérol parce qu'il peut s'accumuler sur les parois des artères et former une plaque. Au fur et à mesure, ce dépôt peut provoquer une obstruction des artères. Cette obstruction peut ralentir ou bloquer le flux sanguin vers des organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Lorsque le flux sanguin est bloqué, cela peut entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Le HDL-cholestérol est souvent appelé « bon » cholestérol parce qu'il contribue à empêcher le « mauvais » cholestérol de s'accumuler dans les artères et parce qu'il protège contre les maladies du cœur.

Les triglycérides sont un autre type de graisses présentes dans le sang. Ils peuvent augmenter votre risque d'avoir des problèmes cardiaques.

Chez la plupart des personnes, il n'y a au début pas de signe révélateur de problème de cholestérol. Votre médecin pourra mesurer votre taux de cholestérol avec une simple analyse de sang. Consultez régulièrement votre médecin pour surveiller votre cholestérol et parler avec lui de vos objectifs.

**Pelzont vous est prescrit en complément d'un régime et d'exercice chez les patients avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte :**

- si votre taux de cholestérol ne peut pas être contrôlé par une statine seule (une classe de médicaments hypocholestérolémiants qui agissent au niveau du foie),
- si vous présentez une intolérance aux statines ou si ces médicaments sont déconseillés pour vous.

Les patients ayant une dyslipidémie mixte combinée ont des taux sanguins élevés de "mauvais" LDL-cholestérol et de triglycérides (type de graisse), et des taux bas de "bon" HDL-cholestérol. Il y a hypercholestérolémie primaire lorsque les taux de cholestérol dans le sang sont élevés. Une hypercholestérolémie est primaire si elle n'a pas de cause identifiable.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pelzont ?**

**Ne prenez jamais Pelzont, si**

- vous êtes allergique à l'acide nicotinique, au laropirant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- vous souffrez d'un mauvais fonctionnement du foie,
- vous avez un ulcère à l'estomac,
- vous présentez des saignements artériels.

Si l'une des conditions ci-dessus vous concerne, vous ne devez pas prendre Pelzont. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Pelzont.

**Avertissements et précautions**

Signalez à votre médecin tous vos problèmes de santé. Avant de prendre ce médicament et pendant le traitement, consultez votre médecin ou votre pharmacien, si :

- vous avez une allergie,
- vous avez eu dans le passé une maladie du foie, une jaunisse (un trouble hépatique qui provoque le jaunissement de la peau et du blanc des yeux) ou une maladie hépato-biliaire (canaux hépatiques et biliaires)
- vous avez des problèmes de reins,
- vous avez des problèmes de thyroïde,
- vous buvez des quantités importantes d'alcool,
- vous ou un membre de votre famille proche a une maladie musculaire héréditaire, ou vous avez déjà eu des problèmes musculaires lors d'un traitement avec des médicaments hypolipémiants appelés "statines" ou des fibrates,
- vous présentez des douleurs musculaires, une sensibilité musculaire ou une faiblesse musculaire inexplicables. Si vous présentez ces symptômes, consultez immédiatement votre médecin,
- vous avez un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) ou si vous êtes diabétique,
- vous avez des problèmes cardiaques,
- vous allez être opéré,
- vous souffrez de goutte,
- vous avez un taux bas de phosphore,
- vous avez plus de 70 ans
- vous prenez de la simvastatine (une statine) ou un médicament contenant de la simvastatine et si vous êtes chinois.



Si vous n'êtes pas certain que l'une de ces conditions vous concerne, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Pelzont.

### **Analyses de sang et surveillance**

- Vous devez consulter régulièrement votre médecin pour faire contrôler vos taux de LDL-cholestérol (« mauvais cholestérol »), de HDL-cholestérol (« bon cholestérol ») et de triglycérides.
- Votre médecin demandera une analyse de sang avant le début du traitement par Pelzont pour contrôler votre fonction hépatique.
- Il pourra également demander des analyses de sang régulières après le début du traitement par Pelzont pour contrôler votre fonction hépatique et surveiller d'autres effets indésirables.

### **Enfants et adolescents**

Pelzont n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, Pelzont ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Pelzont**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, des vitamines ou des suppléments à base de plantes.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour faire baisser la tension artérielle,
- médicaments utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol appelés « chélateurs des acides biliaires », tels que la cholestyramine,
- de la zidovudine, un médicament utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH,
- du midazolam, un médicament utilisé pour vous endormir de façon brève avant certains examens médicaux,
- des vitamines ou des suppléments contenant de l'acide nicotinique,
- du clopidogrel et de l'acide acétylsalicylique (aspirine), médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins dangereux,
- médicaments utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol appelés « statines ».

Informez votre médecin si vous prenez de la simvastatine (une statine) ou un médicament contenant de la simvastatine, et si vous êtes chinois.

Si vous n'êtes pas certain que l'une de ces conditions vous concerne, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Pelzont.

### **Pelzont avec des aliments, boissons et de l'alcool**

- Pour diminuer le risque de bouffées vasomotrices, évitez de boire de l'alcool ou des boissons chaudes ou de manger des aliments épicés au moment de la prise de Pelzont.
- Il est important de respecter les instructions figurant en rubrique **3. Comment prendre Pelzont**

### **Grossesse et allaitement**

Pelzont n'est pas recommandé durant la grossesse, hormis en cas de nécessité évidente.

Consultez votre médecin avant de prendre Pelzont si :

- vous êtes enceinte ou vous envisagez une grossesse. On ne sait pas si Pelzont peut avoir des effets nocifs pour l'enfant à naître,
- vous allaitez ou vous prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si Pelzont passe dans le lait maternel. Mais l'acide nicotinique, l'un des composants de Pelzont, passe dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Votre médecin déterminera si vous pouvez prendre Pelzont.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés avec Pelzont. Cependant, certaines personnes peuvent avoir des étourdissements après avoir pris Pelzont. Si c'est votre cas, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines après avoir pris Pelzont.

### **Pelzont contient du lactose**

Pelzont contient un sucre appelé lactose. Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Pelzont ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Posologie**

- Vous devez commencer le traitement en prenant un comprimé par jour.
- Après 4 semaines, votre médecin pourra augmenter la posologie à deux comprimés par jour en une seule prise.
- Votre médecin peut initier le traitement par Pelzont à deux comprimés par jour si vous aviez précédemment un médicament contenant 2 000 mg ou plus d'acide nicotinique en comprimé à libération modifiée. Si le traitement antérieur était de moins de 2 000 mg d'acide nicotinique en comprimé à libération modifiée, la posologie initiale doit être de 1 comprimé/jour de Pelzont. Après 4 semaines, votre médecin peut augmenter la dose de Pelzont à 2 comprimés/jour.

### **Comment prendre le médicament**

- Vous devez prendre Pelzont une fois par jour, dans la soirée ou au moment du coucher.
- Pelzont doit être pris avec de la nourriture.
- Le comprimé doit être avalé entier. Il ne doit pas être divisé, cassé, écrasé ou mâché avant d'être avalé afin de garder toute l'efficacité du médicament.
- Evitez de boire de l'alcool ou des boissons chaudes au moment de prendre Pelzont. Cela diminuera le risque de bouffées vasomotrices (rougeur de la peau, sensation de chaleur, démangeaisons ou fourmillements, en particulier au niveau de la tête, du cou, de la poitrine et du haut du dos).
- Prendre de l'aspirine avant de prendre Pelzont ne réduit pas plus les bouffées vasomotrices par rapport à la prise de Pelzont seul. Il n'est donc pas nécessaire de prendre de l'aspirine pour réduire les symptômes vasomoteurs. Si vous prenez de l'aspirine pour une autre raison, continuez de suivre la prescription de votre médecin.

### **Si vous avez pris plus de Pelzont que vous n'auriez dû**

- En cas de surdosage, les effets indésirables suivants ont été rapportés : bouffées vasomotrices, maux de tête, prurit (démangeaisons), nausées, étourdissements, vomissements, diarrhée, douleurs ou troubles abdominaux, et douleurs au niveau du dos.
- Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, consultez immédiatement un médecin ou un pharmacien.

### **Si vous oubliez de prendre Pelzont**

- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Continuez à prendre votre dose habituelle le lendemain dans la soirée ou au coucher. Mais si vous n'avez pas pris Pelzont pendant 7 jours consécutifs ou plus, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre Pelzont.

### **Si vous arrêtez de prendre Pelzont**

Vous ne devez pas arrêter de prendre Pelzont sans l'avis de votre médecin. Vos problèmes de

cholestérol pourraient réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### Les effets indésirables de Pelzont sont :

**Très fréquents** (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- Bouffées vasomotrices (incluant généralement rougeur de la peau, sensation de chaleur, démangeaisons ou fourmillements, en particulier au niveau de la tête, du cou, de la poitrine et du haut du dos). En cas de survenue de ces bouffées, les symptômes sont généralement plus marqués au début et ils diminuent habituellement avec le temps.

**Fréquents** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- sensations d'engourdissement ou de picotements dans les mains ou les pieds
- douleur abdominale
- diarrhée
- indigestion ou brûlures d'estomac
- nausées (mal au cœur)
- vomissements
- prurit (démangeaisons)
- éruption cutanée
- urticaire

**Peu fréquents** (peut affecter 1 personne sur 100)

- goutte
- insomnie
- étourdissements
- palpitation (ressentir les battements du cœur)
- pression artérielle basse
- essoufflement
- peau sèche
- éruption avec des boutons rouges et plats
- douleur ou faiblesse musculaire
- frissons
- douleur
- gonflement des doigts, des orteils ou des chevilles

De plus, un ou plusieurs des symptômes ci-dessous ont été rapportés dans le cadre d'une réaction allergique à Pelzont.

- œdème (gonflement) du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge qui peut provoquer des difficultés à respirer ou à avaler (angio-œdème qui peut nécessiter un traitement immédiat)
- évanouissement
- essoufflement
- perte de contrôle de l'urine et des selles (incontinence)
- sueurs froides
- tremblements

- frissons
- élévation de la tension artérielle
- œdème des lèvres
- sensation de brûlure
- éruption généralisée sur tout le corps
- douleurs articulaires
- œdème des jambes
- fréquence cardiaque rapide.

**Rares** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- nez qui coule
- baisse de la tolérance au glucose (sucre)
- anxiété
- migraine
- évanouissement
- battement du cœur rapide ou irrégulier
- étourdissement en passant à la position debout
- éructation
- ulcère de l'estomac
- affection de la peau avec des plaques sombres et veloutées appelées acanthosis nigricans
- plaques cutanées de couleur foncée
- transpiration
- faiblesse musculaire
- faiblesse
- gonflement généralisé

**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

De plus, les effets suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de Pelzont et/ou d'autres médicaments contenant de l'acide nicotinique (seul et/ou avec d'autres médicaments hypolipémiants) :

- une réaction allergique grave et soudaine (choc anaphylactique). Les symptômes apparus ont été : évanouissement, essoufflement, sifflement ou problème de respiration, gonflement du visage, des lèvres, de la langue, démangeaisons ou urticaire de la peau. Cet état requiert un examen médical immédiat.
- troubles oculaires appelés amblyopie toxique et œdème maculaire cystoïde qui peuvent conduire à une vision trouble, une diminution ou une perte de la vision.
- jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse).
- éruption de vésicules au niveau de la peau.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## 5. Comment conserver Pelzont ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après Exp.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Pelzont

- Les substances actives sont l'acide nicotinique et le laropirant. Chaque comprimé contient 1 000 mg d'acide nicotinique et 20 mg de laropirant.
- Les autres composants sont : hypromellose (E464), silice colloïdale anhydre (E551), fumarate de stéaryle sodique, hydroxypropylcellulose (E463), cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

Le médicament est présenté sous forme de comprimé à libération modifiée. Cela signifie qu'une ou plusieurs substances actives sont libérées lentement dans le temps.

### Qu'est-ce que Pelzont et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est présenté sous forme de comprimé à libération modifiée ovale blanc à blanc cassé, portant l'inscription « 552 » gravée sur une face.

Plaquette thermoformée PVC/aclar opaque en boîtes de 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 comprimés à libération modifiée, en conditionnement comprenant 196 comprimés à libération modifiée (2 boîtes de 98) et en 49 x 1 comprimé à libération modifiée en plaquette thermoformée unidose.

Plaquette thermoformée aluminium/aluminium en boîtes de 14, 28, 56, 168 comprimés à libération modifiée et 32 x 1 comprimé à libération modifiée.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

### Fabricant

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3 JU  
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### 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**

MSD. A. Φ B.E.E.  
Τηλ: +3 0210 98 97 300  
cora.greece.gragcm@merck.com

**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**

Addenda Pharma S.r.l.  
Tel: +39 06 91393303  
info@addenda.it

**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  
clie@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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.emea.europa.eu>.

**Ce médicament n'est plus autorisé**