

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 1.000 mg Nicotinsäure und 20 mg Laropiprant.

### Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 128,4 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Kapselförmige, weiße bis gebrochen-weiße Tablette mit der Prägung "552" auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Trevaclyn ist indiziert zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, insbesondere bei erwachsenen Patienten mit kombinierter Dyslipidämie, die durch erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyzeride sowie niedrige HDL-Cholesterin-Werte gekennzeichnet ist, und bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre).

Trevaclyn sollte in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) bei Patienten angewendet werden, bei denen die cholesterinsenkende Wirkung einer HMG-CoA-Reduktase-Hemmer-Monotherapie unzureichend ist. Es kann als Monotherapie nur bei Patienten angewendet werden, bei denen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer als nicht geeignet erachtet werden oder nicht vertragen werden. Diäten oder andere nicht pharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) sollten während der Therapie mit Trevaclyn fortgesetzt werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die Anfangsdosierung besteht aus einer Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung (1.000 mg Nicotinsäure/20 mg Laropiprant) einmal täglich. Es wird empfohlen, nach 4 Wochen die Dosierung auf die Erhaltungsdosis von 2.000 mg/40 mg, entsprechend zwei Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (zu jeweils 1.000 mg/20 mg), einmal täglich zu erhöhen. Dosierungen über 2.000 mg/40 mg täglich wurden nicht untersucht und werden daher nicht empfohlen.

Wurde die Einnahme von Trevaclyn weniger als 7 Tage in Folge unterbrochen, können die Patienten die Therapie mit der zuletzt verordneten Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Einnahme von Trevaclyn 7 Tage in Folge oder länger unterbrochen wurde, sollte die Therapie in der ersten Woche mit einer Dosierung von 1.000 mg/20 mg wieder aufgenommen werden, bevor auf die Erhaltungsdosis von 2.000 mg/40 mg erhöht wird.

Patienten, die von einem Nicotinsäurepräparat in retardierter Form von 2.000 mg oder mehr umgestellt werden, können die Therapie mit Trevaclyn mit der 2.000 mg/40 mg-Dosierung beginnen. Patienten, die von einer niedrigeren Dosis als 2.000 mg von einem Nicotinsäurepräparat in retardierter Form

umgestellt werden, sollten die Therapie mit Trevaclyn mit der Anfangsdosis von 1.000 mg/20 mg beginnen und nach 4 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 2.000 mg/40 mg erhöhen. Patienten, die von einem schnell freisetzenden Nicotinsäurepräparat auf Trevaclyn umgestellt werden, sollten die Therapie mit Trevaclyn mit der 1.000 mg/20 mg-Dosierung beginnen und nach 4 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 2.000 mg/40 mg erhöhen.

#### Ältere Patienten

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit zur Anwendung von Trevaclyn bei pädiatrischen Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

Die Anwendung von Trevaclyn bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht. Wie andere Nicotinsäurepräparate ist Trevaclyn bei Patienten mit signifikanter oder unklarer Leberfunktionsstörung kontraindiziert und sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Nicotinsäure und ihre Metaboliten vorwiegend über die Nieren ausgeschieden werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Begleittherapie

Acetylsalicylsäure führt zu keiner weiteren Flushreduktion über die von Trevaclyn hinaus. Daher ist keine Behandlung mit Acetylsalicylsäure zur Erleichterung der Flush-Symptome erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Da die gleichzeitige Einnahme von Anionenaustauscherharzen die Bioverfügbarkeit von säurehaltigen Arzneimitteln wie Nicotinsäure verringern kann, wird empfohlen, Trevaclyn > 1 Stunde vor oder > 4 Stunden nach Einnahme von Anionenaustauscherharzen einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sollten als Ganzes mit dem Essen am Abend oder vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Um die veränderte Wirkstofffreisetzung zu erhalten, dürfen die Tabletten vor der Einnahme nicht geteilt, zerbrochen, zerkleinert oder zerkaut werden. Um das Auftreten eines möglichen Flush zu verhindern, sollte der Konsum von Alkohol, von Heißgetränken oder stark gewürzten Speisen zum Zeitpunkt der Arzneimittelnahme vermieden werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Signifikante oder unklare Leberfunktionsstörung.
- Akute Magengeschwüre.
- Arterielle Blutungen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Falls Trevaclyn gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, sollte die "Zusammenfassung der Merkmale" (Fachinformation) des Statins beachtet werden.

#### Wirkungen auf die Leber

Die Umstellung von schnell freisetzender (kristalliner) Nicotinsäure auf Trevaclyn wurde nicht untersucht. Es kam jedoch zu Fällen schwerer Lebertoxizität einschließlich fulminanter hepatischer Nekrose bei Patienten, die von schnell freisetzender Nicotinsäure auf lang wirksame Nicotinsäure in äquivalenter Dosierung umgestellt wurden. Daher sollten Patienten, die von schnell freisetzender Nicotinsäure auf Trevaclyn umgestellt werden, die Therapie mit der Dosierung von 1.000 mg/20 mg beginnen.

Trevaclyn sollte bei Patienten, die erhebliche Mengen Alkohol zu sich nehmen und/oder eine Lebererkrankung in ihrer Krankengeschichte haben, mit Vorsicht eingesetzt werden.

Wie andere lipidsenkende Therapien wurden Nicotinsäurepräparate mit abnormen Leberwerten in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die Erhöhung der Transaminasen war nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung sowie im Verlauf der Behandlung zunächst alle 6-12 Wochen im ersten Jahr, danach in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) empfohlen. Patienten, die erhöhte Transaminasenwerte entwickeln, sollten beobachtet werden, bis sich die Werte normalisiert haben. Bei einem anhaltenden Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) auf das 3-Fache oder über das 3-Fache des oberen Normwertes wird empfohlen, die Dosis zu reduzieren oder Trevaclyn abzusetzen.

#### Wirkungen auf die Skelettmuskulatur

Die Kombination von Nicotinsäure in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1.000$  mg/Tag) und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8).

Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Statinen und Trevaclyn in Erwägung ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung. Regelmäßige Bestimmungen der Creatinkinase (CK) sind in solchen Situationen in Betracht zu ziehen, jedoch kann dadurch das Auftreten einer schweren Myopathie nicht ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht:

- Alter über 70 Jahre
- Nierenfunktionsstörung
- nicht oder nicht ausreichend behandelte Hypothyreose
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch.

Wenn während der Behandlung mit Trevaclyn und einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder Krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind ( $>$  das Fünffache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen.

#### Ethnische Zugehörigkeit

In einer laufenden klinischen Endpunktstudie zeigte eine Zwischenanalyse einer unabhängigen Sicherheitskommission, dass die Myopathiehäufigkeit bei chinesischen Patienten unter Trevaclyn zusammen mit Simvastatin 40 mg höher als erwartet war. Daher ist Vorsicht geboten, wenn chinesische Patienten mit Trevaclyn zusammen mit Simvastatin oder Ezetimib/Simvastatin (insbesondere mit Simvastatin-Dosen ab 40 mg) behandelt werden. Da das Myopathierisiko unter Statinen dosisabhängig ist, wird die Anwendung von Trevaclyn zusammen mit Simvastatin 80 mg oder Ezetimib 10 mg/Simvastatin 80 mg nicht für chinesische Patienten empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob ein erhöhtes Myopathierisiko bei gemeinsamer Anwendung von Trevaclyn mit Simvastatin oder Ezetimib/Simvastatin für andere asiatische Patienten besteht.

#### Nierenfunktionsstörung

Da Nicotinsäure und ihre Metaboliten über die Niere ausgeschieden werden, sollte Trevaclyn bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

### Wirkungen auf den Blutzucker

Nicotinsäurepräparate wurden mit ansteigenden Nüchternblutzuckerwerten in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diabetiker oder prädiabetische Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Eine Anpassung der Ernährung und/oder der blutzuckersenkenden Therapie kann erforderlich sein.

### Akutes Koronarsyndrom

Wie bei anderen Nicotinsäurepräparaten ist Vorsicht geboten, wenn Trevaclyn bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt angewendet wird, insbesondere wenn diese Patienten auch vasoaktive Arzneimittel wie Nitrate, Kalziumkanalblocker oder antiadrenerge Substanzen erhalten.

### Hämatologische Wirkungen

Wie andere Nicotinsäurepräparate wurde Trevaclyn (2.000 mg/40 mg) mit einer leichten Abnahme der Thrombozytenzahl in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Daher sind Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, sorgfältig zu untersuchen.

### Wirkungen auf die Harnsäure

Wie andere Nicotinsäurepräparate wurde Trevaclyn (2.000 mg/ 40 mg) mit leicht erhöhten Harnsäurespiegeln in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte Trevaclyn bei Patienten mit Gicht oder für Gicht prädisponierten Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

### Hypophosphatämie

Wie andere Nicotinsäurepräparate wurde Trevaclyn mit einer geringen Reduktion des Phosphatspiegels in Verbindung gebracht. Daher sind Patienten mit entsprechender Disposition engmaschig zu überwachen.

### Andere

Wie unter anderen Nicotinsäurepräparaten sind Patienten mit Ikterus, hepatobiliären Erkrankungen oder Magengeschwüren in der Anamnese engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

### Sonstiger Bestandteil

Trevaclyn enthält Lactose. Patienten mit einer der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Genuss von Alkohol, heißen Getränken oder stark gewürzten Speisen kann Nebenwirkungen wie Flush verstärken und sollte daher zeitgleich mit der Einnahme von Trevaclyn vermieden werden.

### Nicotinsäure

#### Wirkungen von Nicotinsäure auf andere Arzneimittel

*Antihypertensive Therapie:* Nicotinsäure kann die Wirkungen von Ganglienblockern und vasoaktiven Arzneimitteln wie Nitraten, Kalziumkanalblockern und adrenergen Rezeptorblockern verstärken, was zu einer orthostatischen Hypotonie führen kann.

*HMG-CoA-Reduktase-Hemmer:* Wurde Simvastatin mit Nicotinsäure kombiniert, wurde ein leichter Anstieg der AUC und  $C_{max}$  der Simvastatinsäure (aktive Form des Simvastatins) beobachtet, der ohne klinische Relevanz sein dürfte. Die pharmakokinetische Wechselwirkung von Trevaclyn mit Statinen wurde nur mit Simvastatin untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Nicotinsäure

*Anionenaustauscherharze:* Da die gleichzeitige Einnahme von Anionenaustauscherharzen die Bioverfügbarkeit von säurehaltigen Arzneimitteln wie Nicotinsäure verringern kann, wird empfohlen, Trevaclyn > 1 Stunde vor oder > 4 Stunden nach Einnahme eines Anionenaustauscherharzes einzunehmen.

*Ergänzungspräparate mit Nicotinsäure:* Vitamine oder andere Nahrungsergänzungsmittel, die 50 mg/Tag Nicotinsäure (oder Nicotinamid) oder mehr enthalten, wurden nicht zusammen mit Trevaclyn untersucht. Die Ärzte sollten eine mögliche Einnahme von Nicotinsäure aus Vitaminpräparaten und Nahrungsergänzungsmitteln berücksichtigen, wenn sie Trevaclyn verordnen.

*Arzneimittelwechselwirkungen mit Labortests:* Bei Tests auf Glukose im Urin kann es zu falsch-positiven Reaktionen auf kupfersaure Sulfatlösung (Benedict'sches Reagenz) kommen.

### Laropiprant

#### Wirkungen von Laropiprant auf andere Arzneimittel

*Midazolam:* Die mehrfache Gabe von 40 mg Laropiprant hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat. Daher ist Laropiprant weder ein Induktor noch ein Inhibitor von CYP3A4. Jedoch wurde die Plasmakonzentration eines Metaboliten von Midazolam, von 1'-Hydroxymidazolam, unter mehrfacher Gabe von Laropiprant etwa verdoppelt. Da es sich bei 1'-Hydroxymidazolam um einen aktiven Metaboliten handelt, kann die sedierende Wirkung von Midazolam verstärkt werden und Vorsicht ist geboten, wenn Laropiprant mit Midazolam gemeinsam gegeben wird.

*Andere Arzneimittel:* Die gemeinsame Gabe von 40 mg Laropiprant und Midazolam vergrößerte die  $AUC_{0-\infty}$  um 98 % und die  $C_{max}$  um 59 % von 1'-Hydroxymidazolam, einem Metaboliten von Midazolam. 1'-Hydroxymidazolam wird hauptsächlich über die Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT) 2B4 und 2B7 metabolisiert. Klinische Studien sowie *In-vitro*-Studien stützen die Schlussfolgerung, dass Laropiprant ein leichter bis moderater Inhibitor von UGT2B4/UGT2B7 ist. Es sind nur wenige Arzneimittel bekannt, die vorwiegend über UGT2B4 oder UGT2B7 metabolisiert werden. Vorsicht ist angebracht, wenn Trevaclyn mit Arzneimitteln angewandt wird, die hauptsächlich über UGT2B4 oder UGT2B7 metabolisiert werden wie z. B. Zidovudin.

In Arzneimittelwechselwirkungsstudien führte Laropiprant zu keinen klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik der folgenden Arzneimittel: Simvastatin, Warfarin, orale Kontrazeptiva, Rosiglitazon und Digoxin. Aufgrund dieser Daten sind keine Wechselwirkungen von Laropiprant mit Substraten der CYP Isoenzyme 3A4, 2C9, 2C8 oder humanem P-Glykoprotein (P-gp) zu erwarten. In *In-vitro*-Studien hemmte Laropiprant über CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP2E1 vermittelte Reaktionen nicht.

*Clopidogrel:* In einer klinischen Studie kam es zu keiner klinisch bedeutsamen Wirkung von Laropiprant auf die Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel, aber es gab einen moderaten Anstieg der Hemmung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation durch Clopidogrel. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Wirkung klinisch bedeutend ist, da Laropiprant bei gleichzeitiger Gabe mit Clopidogrel während des gesamten Dosierungsintervalls die Blutungszeit nicht verlängerte.

*Acetylsalicylsäure:* In einer klinischen Studie hatte die gleichzeitige Anwendung von Laropiprant mit Acetylsalicylsäure im Vergleich zur Therapie mit Acetylsalicylsäure allein keine Wirkung auf die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation oder Blutungszeit (siehe Abschnitt 5.1).

*Acetylsalicylsäure und Clopidogrel:* In einer klinischen Studie bei Patienten mit einer Dyslipidämie, die sowohl Acetylsalicylsäure (81 mg) als auch Clopidogrel (75 mg) erhielten, induzierte Laropiprant *in-vivo* eine vorübergehende (4 Stunden nach der Einnahme) Hemmung der Thrombozytenfunktion (anhand von Untersuchungen der Blutungszeit und Thrombozytenaggregation bestimmt), die jedoch über das gesamte Dosierungsintervall hinweg wenig Wirkung zeigte. Patienten unter Trevaclyn, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure und Clopidogrel erhalten, sollten gemäß den Empfehlungen der Fachinformationen dieser Arzneimittel engmaschig überwacht werden. Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass Blutungen länger als gewöhnlich andauern können und im Falle ungewöhnlicher Blutungen (hinsichtlich Blutungsstelle und -dauer) der Arzt informiert werden muss.

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Laropiprant

*CYP3A4-Inhibitor*: Clarithromycin (ein potenter CYP3A4- und P-gp-Inhibitor) hatte keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Laropiprant. Laropiprant ist kein Substrat des menschlichen P-gp. Daher wird von anderen CYP3A4- und/oder P-gp-Inhibitoren kein klinisch relevanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von Laropiprant erwartet.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

###### Trevaclyn

Es liegen keine Daten über die kombinierte Anwendung von Nicotinsäure und Laropiprant bei schwangeren Frauen vor. Die Kombination wurde nicht in Reproduktionsstudien untersucht. Das potenzielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Trevaclyn sollte daher während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig.

###### Nicotinsäure

Es liegen keine adäquaten Daten zur Anwendung hoher Dosen Nicotinsäure bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten unter hohen Dosen von Nicotinsäure Entwicklungstoxizität bei den Feten (siehe Abschnitt 5.3).

###### Laropiprant

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Laropiprant bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten unter hohen Dosen von Laropiprant Entwicklungstoxizität bei den Feten (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

###### Trevaclyn

Es wurden keine Studien bei säugenden Tieren mit Trevaclyn durchgeführt. Im Einzelfall ist abzuwägen, ob das Stillen bzw. ob die Therapie fortgesetzt/abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind bzw. der Nutzen von Trevaclyn für die Mutter zu berücksichtigen sind.

###### Nicotinsäure

Nicotinsäure geht in die menschliche Muttermilch über.

###### Laropiprant

Es ist nicht bekannt, ob Laropiprant in die menschliche Muttermilch übergeht. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Laropiprant in die Milch übergeht.

##### Fertilität

Tierstudien sind unzureichend, um Angaben im Hinblick auf eine Beeinträchtigung der Fertilität machen zu können (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass über Schwindel berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In klinischen Studien erhielten mehr als 2.500 Patienten Trevaclyn, allein oder mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer. Nebenwirkungen traten gewöhnlich nur leicht und vorübergehend auf.

##### Flush

Flush ist die häufigste Nebenwirkung von Trevaclyn. Flush betrifft vor allem Kopf, Hals und Oberkörper. In einem Pool von vier aktiv- oder plazebokontrollierten klinischen Studien (n = 4.747, n = 2.548 unter Trevaclyn) wurde Flush von den Prüfern bei 12,3 % der Patienten unter Trevaclyn

als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher arzneimittelbedingte Nebenwirkung berichtet. In diesen Studien lag der Prozentsatz für Therapieabbrüche aufgrund jeglicher mit Flush in Verbindung stehender Symptome (Hautrötung, Wärmegefühl, Juckreiz und Kribbeln) bei Patienten unter Trevaclyn bei 7,2 %, bei Patienten unter Nicotinsäure (gepoolte Daten zu Retardpräparaten) bei 16,6 % und unter Plazebo/Simvastatin (gepoolte Daten) bei 0,4 %. Therapieabbrüche unter Trevaclyn aufgrund anderer spezifischer Nebenwirkungen waren nicht häufig (< 1 %).

#### Übersicht über alle Nebenwirkungen von Trevaclyn

Neben Flush wurden nachfolgend aufgelistete Nebenwirkungen bei  $\geq 1$  % der Patienten, die bis zu einem Jahr mit Trevaclyn allein (n = 947) oder zusammen mit einem Statin (n = 1.601) behandelt wurden, oder klinisch relevante Nebenwirkungen (< 1 %) von den Prüfarzten als möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher behandlungsbedingt berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ , < 1/10), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), Selten ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe unten)	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien	Häufig
Gefäßerkrankungen	Flush	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hitzegefühl	Häufig
Untersuchungen	Erhöhungen von ALT und/oder AST ( $\geq$ dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge), Nüchternblutzucker, Harnsäure (siehe unten)	Häufig
	Erhöhungen von CK ( $\geq$ dem 10-Fachen des oberen Normwertes), Gesamt-Bilirubin, erniedrigte Werte von Phosphat und der Thrombozytenzahl (siehe unten)	Gelegentlich

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Eine offensichtliche Überempfindlichkeitsreaktion wurde berichtet (< 1 %). Sie war durch verschiedene Symptome gekennzeichnet, wozu u. a. gehören können: Angioödem, Pruritus, Erythem, Parästhesien, Ohnmacht, Erbrechen, Urtikaria, Flush, Dyspnoe, Übelkeit, Harn- und Stuhlinkontinenz, kalter Schweiß, Zittern, Schüttelfrost, erhöhter Blutdruck, Schwellung der Lippen, brennendes Gefühl an der Haut, Arzneimittelallergie, Arthralgie, geschwollene Beine und Tachykardie.

#### Untersuchungen

Ausgeprägte und anhaltend erhöhte Werte der Serum-Transaminasen wurden nicht häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In kontrollierten klinischen Studien lag die Inzidenz klinisch relevanter Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT und/oder AST  $\geq$  dem 3-Fachen des oberen Normwertes in Folge) bei 1 % bei den mit Trevaclyn mit oder ohne Statin behandelten Patienten. Diese Erhöhungen waren im Allgemeinen asymptomatisch und gingen nach Absetzen der Therapie oder im Verlauf der Therapie auf die Ausgangswerte zurück.

Klinisch bedeutsame Erhöhungen der CK ( $\geq$  dem 10-Fachen des oberen Normwertes) wurden bei 0,3 % der mit Trevaclyn mit oder ohne Statin behandelten Patienten gesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Weitere Laborwertveränderungen, die beobachtet wurden, waren erhöhte Werte von LDH, Nüchternblutzucker, Harnsäure, Gesamt-Bilirubin und Amylase, sowie erniedrigte Werte von Phosphat und der Thrombozytenzahl (siehe Abschnitt 4.4).

Wie unter anderen Nicotinsäurepräparaten wurden Erhöhungen des Nüchternblutzuckers (medianer Anstieg von ca. 4 mg/dl), der Harnsäure (mittlere Veränderung vom Ausgangswert von +14,7 %) und eine erniedrigte Thrombozytenzahl (mittlere Veränderung vom Ausgangswert von -14,0 %) in kontrollierten klinischen Studien unter Trevaclyn (2.000 mg/40 mg) berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Diabetikern wurde ein medianer Anstieg des HbA1c von 0,2 % beobachtet (Anpassung der blutzuckersenkenden Therapie war erlaubt).

#### Nebenwirkungen nach Markteinführung und aus weiteren klinischen Studien

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung unter Trevaclyn oder anderen Nicotinsäure-haltigen Arzneimitteln (mit oder ohne Statin) in unbekannter Häufigkeit oder in klinischen Studien unter Trevaclyn (< 1 % Patienten) oder anderen Nicotinsäure-haltigen Arzneimitteln (mit oder ohne Statin) beobachtet wurden:

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Rhinitis.

*Erkrankungen des Immunsystems:* anaphylaktischer Schock, Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktion Typ I.

*Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:* verminderte Glukosetoleranz, Gicht.

*Psychiatrische Erkrankungen:* Angstgefühl, Schlaflosigkeit.

*Erkrankungen des Nervensystems:* Migräne, Synkope.

*Augenerkrankungen:* zystoides Makulaödem, toxische Amblyopie.

*Herzerkrankungen:* Vorhofflimmern und andere kardiale Arrhythmien, Palpitationen, Tachykardie.

*Gefäßerkrankungen:* Hypotonie, orthostatische Hypotonie.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:* Dyspnoe.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:* Bauchschmerzen, Ödem in der Mundhöhle, Aufstoßen, peptisches Ulkus.

*Leber- und Gallenerkrankungen:* Gelbsucht.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:* Acanthosis nigricans, trockene Haut, Hyperpigmentierung, makulärer Ausschlag, Schwitzen (nachts oder kalter Schweiß), vesikulärer oder vesikulobullöser Ausschlag.

*Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen:* Muskelschwäche, Myalgie.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Asthenie, Schüttelfrost, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, Schmerz, peripheres Ödem.

## 4.9 Überdosierung

### Trevaclyn

Im Fall einer Überdosierung werden die üblichen symptomatischen und supportiven Maßnahmen empfohlen. Es wurden Fälle von Überdosierung berichtet; die höchste eingenommene Dosis von Trevaclyn betrug 5.000 mg/100 mg. Alle Patienten erholten sich ohne Folgeerscheinungen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Probanden, die diese höhere Dosis erhielten, entsprachen denen nach einer hohen Dosis an Nicotinsäure und beinhalteten: Flush, Kopfschmerzen, Pruritus, Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, epigastrische und abdominale Schmerzen/Unwohlsein und Rückenschmerzen. Laborwertveränderungen beinhalteten erhöhte Werte von Amylase und Lipase, erniedrigten Hämatokritwert und okkultes Blut im Stuhl.

### Nicotinsäure

Bei einer Überdosierung mit Nicotinsäure sollten supportive Maßnahmen ergriffen werden.

### Laropiprant

In kontrollierten klinischen Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen bis zu 900 mg Laropiprant und Mehrfachdosen bis zu 450 mg einmal täglich über 10 Tage im Allgemeinen gut vertragen. Es gibt keine Erfahrungen mit Dosierungen von Laropiprant über mehr als 900 mg beim

Menschen. Eine Verlängerung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation wurde bei Probanden unter Mehrfachdosen von mindestens 300 mg beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Nicotinsäure und Derivate, ATC-Code: C10AD52.

Trevaclyn enthält Nicotinsäure, die in therapeutischen Dosen lipidmodifizierend wirkt, und Laropiprant, einen potenten, selektiven Antagonisten des Prostaglandin-D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)-Rezeptor-Subtyp 1 (DP<sub>1</sub>). Nicotinsäure senkt die Werte von LDL-Cholesterin ("low density lipoprotein"-Cholesterin), Gesamt-Cholesterin, VLDL-Cholesterin ("very low density lipoprotein"-Cholesterin), Apo B (Apolipoprotein B, dem wichtigsten LDL-Proteinbestandteil), Triglyzeriden und Lipoprotein (a) (Lp(a), ein veränderter LDL-Cholesterin-Partikel) und erhöht die Werte von HDL-Cholesterin ("high density lipoprotein"-Cholesterin) und Apo A-I (Apolipoprotein A-I, dem wichtigsten Proteinbestandteil von HDL). Laropiprant unterdrückt den durch PGD<sub>2</sub> vermittelten Flush, der mit der Anwendung von Nicotinsäure assoziiert ist. Laropiprant hat weder eine Wirkung auf die Lipidspiegel noch interferiert es mit der Wirkung von Nicotinsäure auf Lipide.

#### Nicotinsäure

##### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus, über den Nicotinsäure das Lipidprofil im Plasma verändert, ist noch nicht vollständig geklärt. Nicotinsäure hemmt die Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe und könnte somit zur Senkung von LDL-Cholesterin, Gesamt-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden und Lipoprotein (a) sowie zur Erhöhung von HDL und Apolipoprotein A-I im Plasma führen, was im Zusammenhang mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko steht. Weitere Erklärungsansätze, denen zufolge die Verringerung der freien Fettsäuren im Plasma nicht hauptverantwortlich für die Lipidmodifikation ist, ziehen u. a. die Hemmung entweder der *de novo* Lipogenese oder der Veresterung von freien Fettsäuren zu Triglyzeriden in der Leber durch Nicotinsäure in Betracht.

##### Pharmakodynamische Effekte

Nicotinsäure verursacht eine relative Verschiebung in der Verteilung von LDL-Cholesterin-Subklassen von kleinen, dichten (meist atherogenen) Partikeln hin zu größeren LDL-Partikeln. Nicotinsäure erhöht auch die Werte der HDL<sub>2</sub> Subfraktion stärker als die der HDL<sub>3</sub> Subfraktion, was zu einem Anstieg des Verhältnisses HDL<sub>2</sub>:HDL<sub>3</sub> führt und im Zusammenhang mit einer Erniedrigung des kardiovaskulären Krankheitsrisikos steht. Es wird angenommen, dass HDL am Transport von Cholesterin aus dem Gewebe zurück zur Leber beteiligt ist, die im Zusammenhang mit Arteriosklerose auftretende vaskuläre Entzündung unterdrückt und eine anti-oxidative und anti-thrombotische Wirkung aufweist.

Wie LDL-Cholesterin können auch mit Cholesterin angereicherte triglyzeridreiche Lipoproteine, einschließlich VLDL, IDL ("intermediate-density lipoproteins") und Remnants, eine Atherosklerose begünstigen. Erhöhte Triglyzeridwerte werden oft in einer Triade zusammen mit niedrigen HDL-Werten und kleinen LDL-Partikeln gefunden, sowie auch im Zusammenhang mit weiteren, nicht die Lipidwerte betreffenden, metabolischen Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung (KHK).

Eine Therapie mit Nicotinsäure senkt das Mortalitätsrisiko als auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und es verlangsamt die Progression oder führt zur Regression atherosklerotischer Läsionen. Das 1975 abgeschlossene Coronary Drug Project, eine 5-Jahres-Studie, zeigte für Nicotinsäure einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Senkung der Anzahl nicht tödlicher Myokardinfarktrezidive bei Männern zwischen 30 und 64 Jahren mit einem Myokardinfarkt (MI) in der Krankengeschichte. Auch wenn die Gesamtmortalität in beiden Gruppen nach 5 Jahren ähnlich war, waren in einer

Nachbeobachtung nach insgesamt 15 Jahren 11 % weniger Todesfälle in der Nicotinsäure-Gruppe als in der Placebo-Kohorte zu verzeichnen.

### Laropiprant

#### Wirkmechanismus

Durch Nicotinsäure ausgelöster Flush wird vorwiegend über die Freisetzung von Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) in der Haut vermittelt. Genetische und pharmakologische Studien an Tiermodellen erbrachten den Nachweis, dass PGD<sub>2</sub> über DP<sub>1</sub>, einer von zwei Rezeptoren für PGD<sub>2</sub>, eine Schlüsselrolle beim Nicotinsäure-induzierten Flush spielt. Laropiprant ist ein potenter und selektiver Antagonist von DP<sub>1</sub>. Es wird nicht angenommen, dass Laropiprant die Produktion von Prostaglandinen hemmt.

#### Pharmakodynamische Effekte

Es wurde gezeigt, dass Laropiprant wirkungsvoll Nicotinsäure-induzierte Flushsymptome reduziert. Die Reduktion der Flushsymptome (bewertet anhand von Ergebnissen aus Patientenfragebögen) ging mit einer Reduktion der Nicotinsäure-induzierten Gefäßerweiterung (bewertet anhand von Ergebnissen aus Messungen der Hautdurchblutung) einher. Bei gesunden Probanden, die Trevaclyn erhielten, erbrachte eine Vorbehandlung mit 325 mg Acetylsalicylsäure im Vergleich zu einer Behandlung mit Trevaclyn allein keine weitere Verbesserung der Nicotinsäure-induzierten Flushsymptome (siehe Abschnitt 4.8).

Laropiprant besitzt auch eine Affinität für den Thromboxan-A<sub>2</sub>-Rezeptor (TP) (wenn es auch bedeutend weniger potent für TP als für DP<sub>1</sub> ist). TP spielt eine Rolle bei der Thrombozytenfunktion; therapeutische Dosen von Laropiprant hatten jedoch keine klinisch relevante Wirkung auf die Blutungszeit oder die Hemmung der kollageninduzierten Thrombozytenaggregation (siehe Abschnitt 4.5).

#### Klinische Studien

##### Wirkung auf die Lipidparameter

Trevaclyn war gleichmäßig wirksam bei allen vorab definierten Patientensubgruppen, eingeteilt nach ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht, Ausgangswerten von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden, Alter sowie evtl. Vorliegen eines Diabetes mellitus.

In einer multizentrischen, doppelblinden, 24-wöchigen, placebokontrollierten Studie wurden bei Patienten unter Trevaclyn 2.000 mg/40 mg mit oder ohne Statin im Vergleich zu Placebo die Werte von LDL-Cholesterin (-18,9 % vs. -0,5 %), Triglyzeriden (-21,7 % vs. 3,6 %), des LDL-C:HDL-C Quotienten (-28,9 % vs. 2,3 %), von non-HDL-Cholesterin (-19,0 % vs. 0,8 %), Apo B (-16,4 % vs. 2,5 %), Gesamtcholesterin (-9,2 % vs. -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % vs. 1,1 %), des Gesamtcholesterin:HDL-C Quotienten (-21,2 % vs. 1,9 %) signifikant gesenkt sowie die Werte von HDL-Cholesterin (18,8 % vs. -1,2 %) und Apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %) signifikant erhöht, wobei sich die prozentuale Veränderung auf die Veränderung des Ausgangswertes bezieht. Insgesamt waren die Behandlungseffekte auf alle Lipidparameter in allen untersuchten Subgruppen konsistent. Patienten unter Trevaclyn, Nicotinsäure (Retardpräparat) oder Placebo erhielten auch Statine (29 % Atorvastatin [5-80 mg], 54 % Simvastatin [10-80 mg], 17 % andere Statine [2,5-180 mg] (Pravastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Lovastatin)), von denen wiederum 9 % zusätzlich Ezetimib [10 mg] einnahmen. Die Wirksamkeit auf die Lipide unter Monotherapie mit Trevaclyn war der als Zusatztherapie zu einer laufenden Statintherapie mit oder ohne Ezetimib ähnlich.

Die Placebo-adjustierten Ansprechraten für LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride waren bei Frauen offenbar höher als bei Männern und bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) höher als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre).

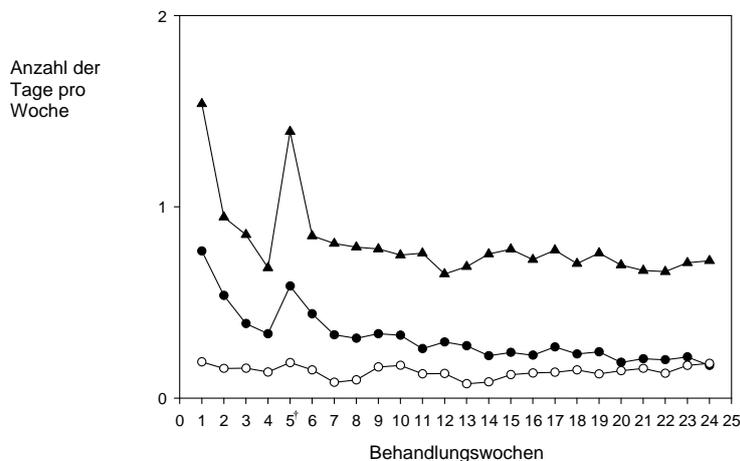
Eine multizentrische, doppelblinde, zwölfwöchige, faktorielle Studie wurde jeweils für 4 Wochen mit Trevaclyn 1.000 mg/20 mg in Kombination mit Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein oder Trevaclyn 1.000 mg/20 mg allein durchgeführt, wobei die Werte von LDL-Cholesterin (entsprechend -44,2 %, -37,4 %, -8,2 %), Triglyzeriden (entsprechend -25,8 %, -15,7 %, -18,7 %), Gesamtcholesterin (entsprechend -27,9 %, -25,8 %, -4,9 %) signifikant gesenkt und die Werte von HDL-Cholesterin (entsprechend 19,2 %, 4,2 %, 12,5 %) signifikant erhöht wurden.

Bei den Patienten unter Trevaclyn 2.000 mg/40 mg mit Simvastatin wurden im Vergleich zu Simvastatin allein oder zu Trevaclyn 2.000 mg/40 mg allein in 12 Wochen die Werte von LDL-Cholesterin (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), Triglyzeriden (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), Apo B (-41,0 %, -28,8 %, -17,1 %) und Gesamtcholesterin (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 %) sowie des LDL:HDL Quotienten (-57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), von non-HDL-Cholesterin (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 %), des Gesamtcholesterin:HDL Quotienten (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) signifikant gesenkt sowie die Werte von HDL-Cholesterin (27,5 %, 6,0 %, 23,4 %) signifikant erhöht. Eine weitere Analyse zeigte, dass Trevaclyn 2.000 mg/40 mg mit Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein die Werte von Apo A-I signifikant erhöhte (8,6 %, 2,3 %) und von Lp(a) signifikant (-19,8 %, 0,0 %) senkte. Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen von Trevaclyn in Kombination mit Simvastatin > 40 mg waren nicht in der Studie enthalten.

#### Flush (Hitzewallung mit Erröten)

In drei großen klinischen Studien zur Messung der von Patienten berichteten Flushsymptome kam es bei Patienten unter Trevaclyn zu weniger Flushepisoden als bei Patienten unter Nicotinsäure (Retardpräparate). Im Verlauf der Therapie im Rahmen der ersten Studie (24 Wochen) nahm die Häufigkeit von moderaten oder stärkeren Flushepisoden bei den Patienten unter Trevaclyn ab und sank auf Plazeboniveau (siehe Abb. 1), während sie bei Patienten unter Nicotinsäure (Retardpräparate) konstant blieb (nach Woche 6).

**Abb. 1 Durchschnittliche Anzahl der Tage pro Woche mit moderaten oder stärkeren\* Flushsymptomen über 1-24 Wochen**



\*Trevaclyn (1.000 mg/20 mg bis 2.000 mg/40 mg in Woche 5)

▲Nicotinsäure (Retardformulierung, 1.000 mg bis 2.000 mg in Woche 5)

○Plazebo

\*Einschließlich Patienten mit moderaten, schweren oder schwersten Flushsymptomen

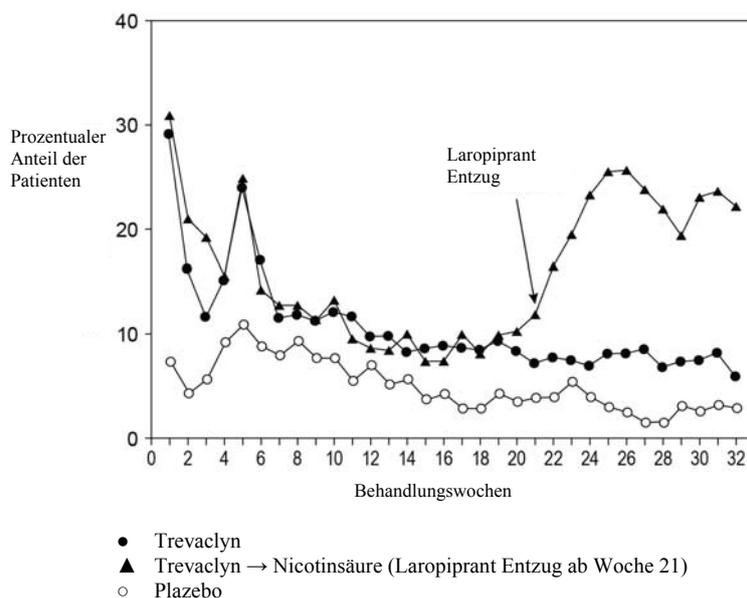
†Dosierungserhöhung in Woche 5

In der zweiten Studie (16 Wochen), in der Acetylsalicylsäure erlaubt war, war die Anzahl der Tage pro Woche, an denen es zu moderaten oder stärkeren Flushepisoden kam, bei Patienten unter Trevaclyn signifikant niedriger als unter Nicotinsäure (Retardpräparat als 12-wöchige mehrstufige Titration von 500 mg auf 2.000 mg) ( $p < 0,001$ ).

Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, 32-wöchigen Studie wurde der Effekt des Entzugs von Laropiprant untersucht. Diese Studie ergab, dass bei Patienten mit Dyslipidämie, die nach 20-wöchiger Behandlung Laropiprant absetzten signifikant häufiger (in Bezug auf die Anzahl der Tage pro Woche) moderate bis stärkere Flushepisoden auftraten, als bei Patienten, die Trevaclyn weiter eingenommen hatten ( $p < 0,001$ , siehe Abb. 2). Die

Inzidenz und die Frequenz der moderaten bis stärkeren Flushepisoden nahmen bei Patienten, die über die gesamte Studiendauer mit Trevaclyn behandelt wurden, ab.

**Abb. 2 Prozentualer Anteil der Patienten mit moderaten oder stärkeren Flushsymptomen über 1-32 Wochen**



### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat den Zulassungsinhaber von Trevaclyn von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat den Zulassungsinhaber von Trevaclyn von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei pädiatrischen Patienten zwischen 7 und 18 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### Nicotinsäure

Nach oraler Einnahme einer 2.000-mg-Dosis Nicotinsäure in Form von zwei Nicotinsäure/Laropiprant-Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung zusammen mit Nahrung wurde Nicotinsäure in einer medianen Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) von 4 Stunden, bei einer mittleren  $AUC_{0-\infty}$  von ca.  $58,0 \mu M \cdot h$  und einer mittleren maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von ca.  $20,2 \mu M$  resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt basierend auf der Wiedergewinnung von Nicotinsäure im Urin unabhängig von der Nahrung mindestens 72 %. Die orale Bioverfügbarkeit von Nicotinsäure bleibt unverändert, wenn sie gleichzeitig mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird.

#### Laropiprant

Nach oraler Gabe einer 40-mg-Dosis Laropiprant in Form von zwei Nicotinsäure/Laropiprant-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung zusammen mit Nahrung wird Laropiprant rasch mit einer medianen  $T_{max}$  von 1 Stunde, einer mittleren  $AUC_{0-\infty}$  von ca.  $13 \mu M \cdot h$  und einer mittleren  $C_{max}$  von ca.  $1,6 \mu M$  rasch resorbiert. Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption werden durch eine fettreiche Mahlzeit nicht verändert. Die Pharmakokinetik von Laropiprant verläuft linear, mit einem fast dosisproportionalen Anstieg von AUC und  $C_{max}$  und ohne Anzeichen einer zeitabhängigen Clearance.

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Laropiprant beträgt nach einer 40-mg-Dosis ca. 71 %, wenn diese in Form von zwei Nicotinsäure/Laropiprant-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung morgens nüchtern eingenommen wurden.

### Verteilung

#### Nicotinsäure

Nicotinsäure ist zu weniger als 20 % an Serumproteine gebunden.

#### Laropiprant

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt nach intravenöser Gabe einer 40-mg-Einzeldosis an gesunde Probanden ca. 70 Liter. Laropiprant ist weitgehend (> 99 %) an Plasmaproteine gebunden, wobei die Bindung konzentrationsunabhängig ist. Laropiprant ist bei Ratten und Kaninchen plazentagängig.

### Biotransformation

#### Nicotinsäure

Nicotinsäure unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus über zwei Wege, die von der Dosis und der Dosis-Resorptionsgeschwindigkeit abhängen. Der erste Metabolisierungsweg führt zur Bildung von Nicotinamin-Adenin-Dinukleotid (NAD) und Nicotinamid. Beim Menschen wird Nicotinamid vorwiegend zu N-Methylnicotinamid (MNA) und zu N-Methyl-2-pyridon-5-carboxamid (2PY) weiterverstoffwechselt. Im zweiten Metabolisierungsweg wird Glyzin mit Nicotinsäure zu Nicotinursäure (NUA) konjugiert. Bei niedrigeren Dosen Nicotinsäure oder niedrigeren Resorptionsraten überwiegt der erste Metabolisierungsweg. Bei höheren Dosen oder höheren Resorptionsraten ist der NAD-Metabolisierungsweg sättigbar und ein zunehmend großer Anteil der oralen Dosis erreicht den Blutkreislauf unverändert als Nicotinsäure. Der Weg über die Glyzinkonjugation ist im klinisch relevanten Dosisbereich nicht gesättigt, basierend auf der dosisproportionalen Zunahme der Plasmakonzentration von NUA von 1.000 mg auf 2.000 mg.

In *In-vitro*-Studien hemmten weder Nicotinsäure noch ihre Metaboliten über CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 oder CYP3A4 vermittelte Reaktionen oder die über UGT1A1 vermittelte 3-Glucuronidierung von Estradiol.

#### Laropiprant

Laropiprant wird hauptsächlich über Acylglucuronidierung und zu einem kleinen Teil oxidativ metabolisiert, danach wird das Glucuronid in die Fäzes (über die Galle) und den Urin ausgeschieden. Laropiprant und sein Acylglucuronidkonjugat sind die Hauptbestandteile, die im menschlichen Plasma zirkulieren. *In-vitro*-Studien zeigten, dass das Acylglucuronidkonjugat von Laropiprant eine im Vergleich zu Laropiprant um mindestens das 65-Fache verringerte Affinität zu DP<sub>1</sub> hat; daher geht man nicht davon aus, dass es zu der Gesamt-DP<sub>1</sub>-Aktivität von Laropiprant beiträgt. Der Hauptbestandteil (73 % der Radioaktivität) in den Fäzes ist Laropiprant (bestehend aus nicht resorbierter Wirksubstanz und/oder hydrolysiertem Glucuronsäurekonjugat). Im Urin ist der hauptsächlichste Arzneimittelbestandteil das Acylglucuronidkonjugat (64 % der Radioaktivität) mit kleineren Anteilen der Ausgangssubstanz (5 %). Der oxidative Metabolismus von Laropiprant wird vorwiegend über CYP3A4 katalysiert, während mehrere UGT-Isoformen (1A1, 1A3, 1A9 und 2B7) die Acylglucuronidierung katalysieren.

### Elimination

#### Nicotinsäure

Nicotinsäure wird vorwiegend im Urin in Form ihrer Metaboliten ausgeschieden.

#### Laropiprant

Laropiprant wird hauptsächlich über Acylglucuronidierung mit nachfolgender Ausscheidung des Glucuronids in die Fäzes (über die Galle) und den Urin eliminiert. Nach oraler Gabe einer <sup>14</sup>C-Laropiprant-Dosis wurden beim Menschen ca. 68 % der Dosis in den Fäzes (vorwiegend als Ausgangssubstanz, bestehend aus nicht resorbierter Wirksubstanz und/oder hydrolysiertem Glucuronsäurekonjugat) und 22 % im Urin (vorwiegend als Metaboliten) wiedergefunden. Der größte

Teil der Dosis wurde innerhalb von 96 Stunden ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) nach Einnahme einer 40-mg-Dosis Laropiprant in Form von zwei Nicotinsäure/Laropiprant-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit Nahrung betrug ca. 17 Stunden. Der pharmakokinetische Steady State wurde innerhalb von 2 Tagen nach einer einmal täglichen Dosis von Laropiprant erreicht, wobei es zu einer minimalen Akkumulation bei der AUC (ca. 1,3-fach) und der  $C_{max}$  (ca. 1,1-fach) kam.

### Besondere Patientengruppen

#### Niereninsuffizienz

*Trevaclyn*: Die Anwendung wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz untersucht.

*Nicotinsäure*: siehe Abschnitt 4.4

*Laropiprant*: Die Gabe von 40 mg Laropiprant an nicht dialysepflichtige Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz führte im Vergleich zu einer Kontrolle gesunder Probanden nicht zu klinisch bedeutsamen Veränderungen der AUC und der  $C_{max}$  von Laropiprant. Da bei schwerer Niereninsuffizienz keine Wirkungen beobachtet wurden, wird bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz ebenfalls keine Wirkung erwartet; jedoch kann man aus dieser Studie nicht die Wirkungen einer Niereninsuffizienz im Endstadium und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Laropiprant ableiten.

#### Leberinsuffizienz

*Trevaclyn*: Die Anwendung wurde nicht bei Patienten mit Leberinsuffizienz untersucht.

*Nicotinsäure*: siehe Abschnitte 4.3 und 4.4

*Laropiprant*: Wie bei Arzneimitteln, die hauptsächlich nach Metabolisierung ausgeschieden werden, üblich, hat eine mäßige Leberinsuffizienz eine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Laropiprant, wobei die AUC ca. 2,8-fach und die  $C_{max}$  ca. 2,2-fach zunehmen.

#### Geschlecht

*Nicotinsäure*: Es ist keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich. Das Geschlecht hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Nicotinsäure (Retardpräparat). Es gibt keinen Unterschied bei der oralen Bioverfügbarkeit von Nicotinsäure zwischen Männern und Frauen, die *Trevaclyn* einnehmen. Bei Frauen kommt es im Vergleich zu Männern zu einer moderaten Zunahme der Plasmakonzentrationen von Nicotinursäure und von Nicotinsäure.

*Laropiprant*: Es ist keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich. Das Geschlecht hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Laropiprant.

#### Ältere Menschen

*Nicotinsäure*: Es liegen keine pharmakokinetischen Daten von älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre) vor. Basierend auf einer Analyse verschiedener Daten von Personen im Alter von 18-65 Jahren hat Alter keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Nicotinsäure (Retardpräparat). Die orale Bioverfügbarkeit von Nicotinsäure ändert sich mit dem Alter nicht.

*Laropiprant*: Es ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich. Alter hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Laropiprant.

#### Kinder und Jugendliche

*Trevaclyn*: Es wurden keine Studien zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten durchgeführt.

#### Ethnische Zugehörigkeit

*Nicotinsäure*: Es ist keine Dosisanpassung aufgrund ethnischer Unterschiede erforderlich. Die ethnische Zugehörigkeit hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik der Nicotinsäure (Retardpräparat), basierend auf pharmakokinetischen Daten ethnischer Gruppen einschließlich Personen hispanischer, weißer, schwarzer und indianischer Herkunft. Vorsicht ist geboten, wenn chinesische Patienten mit *Trevaclyn* in Kombination mit Simvastatin oder

Ezetimib/Simvastatin (insbesondere mit Simvastatin-Dosen ab 40 mg) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Laropiprant*: Es ist keine Dosisanpassung aufgrund ethnischer Unterschiede erforderlich. Die ethnische Zugehörigkeit hat keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Laropiprant, basierend auf einer Analyse verschiedener pharmakokinetischer Daten ethnischer Gruppen einschließlich Personen hispanischer, schwarzer, asiatischer und indianischer Herkunft.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Trevaclyn

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die für ausreichend weit über denen maximaler humantherapeutischer Expositionen lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die Sicherheit der gleichzeitigen Gabe von Nicotinsäure und Laropiprant wurde an Hunden und Ratten untersucht. Die toxikologischen Ergebnisse dieser Koadministrationsstudien bei Ratten und Hunden entsprachen denen, die unter Nicotinsäure und Laropiprant als Einzelsubstanzen gegeben gesehen wurden.

#### Nicotinsäure

Degenerative Veränderungen im Magen und Vakuolenbildung in der Leber wurden bei Ratten bei einer systemischen Exposition über 6 Monate beobachtet, mit dem mindestens 179-Fachen, gemessen anhand der AUC, der empfohlenen täglichen Dosis Nicotinsäure beim Menschen. Eine Retinopathie und/oder Hornhautläsionen wurden bei Hunden bei einer systemischen Exposition mit dem mindestens 240-Fachen, gemessen anhand der AUC, der empfohlenen täglichen Dosis Nicotinsäure beim Menschen über 6 Monate beobachtet.

Nicotinsäure war bei Mäusen nicht kanzerogen, wenn sie diese lebenslang erhielten. Die Mäuse in dieser Studie erhielten das ca. 9- bis 13-Fache einer humantherapeutischen Dosis von 2.000 mg/Tag, basierend auf der Berechnung auf mg/m<sup>2</sup>. Nicotinsäure zeigte keine mutagenen Effekte in *In-vitro*-Assays.

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden keine negativen, mit der Nicotinsäure assoziierten Wirkungen auf die Fertilität bei Expositionsspiegeln bis zum 391-Fachen der AUC der Nicotinsäure beim Menschen basierend auf der AUC der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis beobachtet.

Nicotinsäure war bei Ratten und Kaninchen bei Expositionsspiegeln bis zum ca. 253- bzw. 104-Fachen der AUC der Nicotinsäure beim Menschen unter der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis nicht teratogen.

Bei Ratten wurden fetotoxische Wirkungen (signifikante Gewichtsabnahme der Feten in Verbindung mit verringerter Anzahl ossifizierter sacro-kaudaler Wirbel und vermehrte Anzahl von Feten mit unvollständiger Ossifikation) ohne toxische Wirkungen bei den Muttertieren bei Expositionsspiegeln von dem ca. 959-Fachen der AUC der Nicotinsäure der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis beobachtet. Ähnliche behandlungsbedingte Veränderungen wurden bei Kaninchenfeten bei Expositionsspiegeln von dem ca. 629-Fachen der AUC der Nicotinsäure beim Menschen unter der empfohlenen humantherapeutischen Tagesdosis beobachtet.

#### Laropiprant

In Toxizitätsstudien mit wiederholten Dosen wurden bei Ratten nach 6 Monaten Ketonurie und zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten beobachtet. Die zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten war konsistent mit der Nager-spezifischen Enzyminduktion. Der Schwellenwert (no-observed-adverse-effect level NOAEL) entspricht mindestens dem 118-Fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis.

Erhöhungen der Werte der Serum-Alaninaminotransferase (ALT) wurden in allen Studien bei Hunden beobachtet. Dies entspricht mindestens dem 14-Fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis. Keine weiteren Effekte wurden in den Studien bei Hunden beobachtet, bei Expositionen, entsprechend mindestens dem 100-Fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis.

Laropiprant war weder bei Mäusen noch bei Ratten in 2-Jahres-Studien in den höchsten getesteten Dosen kanzerogen, das mindestens dem 218- bis 289-Fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis entspricht.

Laropiprant erwies sich in einer Reihe von Studien zur Genotoxizität weder mutagen noch klastogen.

Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen Ratten und bei weiblichen Ratten vor und während der Paarung beobachtet. Dies entspricht mindestens dem 289-Fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis.

Laropiprant war nicht teratogen bei Ratten oder bei Kaninchen bei systemischer Exposition mit Spiegeln, die mindestens das 153- bzw. 438-Fache der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis für Erwachsene betrug. Reproduktionsstudien zur Toxizität zeigten unter dem 513-Fachen der humantherapeutischen Exposition basierend auf der AUC der empfohlenen Tagesdosis geringfügig verringerte Zunahmen des mittleren Körpergewichts der Muttertiere und der Feten, geringe Anstiege der Mortalität der Nachkommen, eine erhöhte Inzidenz überzähliger Rippen und unvollständige Ossifizierung des Brustbeins beim Fetus bei Ratten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose (E464)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)  
Natriumstearyl fumarat  
Hyprolose (E463)  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

PVC/Aclar-Blisterpackungen: 2 Jahre  
Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen: 18 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opake PVC/Aclar-Blisterpackungen mit Durchdrück-Aluminiumschicht mit 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Packungen zu 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) Tabletten mit veränderter

Wirkstofffreisetzung und 49 x 1 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit Durchdrück-Beschichtung mit 7 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Packungen zu 14, 28, 56; 168 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und 32 x 1 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/458/001  
EU/1/08/458/002  
EU/1/08/458/003  
EU/1/08/458/004  
EU/1/08/458/005  
EU/1/08/458/006  
EU/1/08/458/007  
EU/1/08/458/008  
EU/1/08/458/009  
EU/1/08/458/010  
EU/1/08/458/011  
EU/1/08/458/012  
EU/1/08/458/013  
EU/1/08/458/014

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Juli 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3 JU  
Vereinigtes Königreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (für Alu/Alu-Blisterpackung)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Nicotinsäure/Laropiprant

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 1.000 mg Nicotinsäure und 20 mg Laropiprant.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose-Monohydrat. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
168 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
32 x 1 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/458/009 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/010 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/011 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/013 168 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/014 32 x 1 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Trevaclyn

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (für PVC/Aclar-Blisterpackung)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trevaclyn 1000 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Nicotinsäure/Laropiprant

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 1.000 mg Nicotinsäure und 20 mg Laropiprant.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose-Monohydrat. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
84 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
98 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
168 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Bündelpackung mit 196 (2 Packungen mit je 98) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
49 x 1 Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/458/001 14 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/002 28 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/003 56 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/004 84 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/005 98 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/006 168 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/007196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/008 49 x 1 Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
EU/1/08/458/012 196 (2 Packungen mit je 98) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Trevaclyn

## **ANGABEN AUF DEM INTERMEDIÄRKARTON**

**Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (für PVC/Aclar-Blisterpackung)**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Nicotinsäure/Laropiprant

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 1.000 mg Nicotinsäure und 20 mg Laropiprant.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose-Monohydrat. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf nicht zulässig.

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/458/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Nicotinsäure/Laropiprant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

Verw. bis:  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Trevaclyn 1000 mg/20 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Nicotinsäure/Laropiprant

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Trevaclyn und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Trevaclyn beachten?
3. Wie ist Trevaclyn einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trevaclyn aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Trevaclyn und wofür wird es angewendet?**

Der Name Ihres Arzneimittels ist Trevaclyn. Es enthält zwei unterschiedliche Wirkstoffe:

- Nicotinsäure, ein Arzneimittel mit Wirkung auf die Fettwerte im Blut und
- Laropiprant, das Beschwerden durch Hitzewallungen (Flush), einer häufig auftretenden Nebenwirkung von Nicotinsäure, lindert.

**Wie Trevaclyn wirkt**

**Trevaclyn wird zusätzlich zu einer Diät angewendet:**

- um den Spiegel Ihres "schlechten" Cholesterins zu senken. Dies wird erreicht durch Senkung erhöhter Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, von weiteren Fettwerten, den sog. Triglyzeriden und Apo B, einem Eiweißbestandteil des LDL-Cholesterins, im Blut.
- um die Werte von „gutem“ Cholesterin (HDL-Cholesterin) und Apo A-I, einem Eiweißbestandteil von HDL-Cholesterin, zu erhöhen.

**Was sollte ich über Cholesterin und Triglyzeride wissen?**

Cholesterin ist eine von mehreren Fettsubstanzen im Blut. Ihr Gesamtcholesterin besteht hauptsächlich aus "schlechtem" (LDL) und "gutem" (HDL) Cholesterin.

LDL-Cholesterin wird oft als "schlechtes" Cholesterin bezeichnet, da es sich in den Arterienwänden ansammeln und Plaque bilden kann. Mit der Zeit kann diese Plaque-Bildung zu Verstopfungen in den Arterien führen. So kann der Blutfluss zu lebenswichtigen Organen wie dem Herz oder dem Gehirn verlangsamt oder blockiert werden. Wenn die Blutzufuhr blockiert ist, kann es zu einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall kommen.

HDL-Cholesterin wird oft als "gutes" Cholesterin bezeichnet, da es die Ansammlung von "schlechtem" Cholesterin in den Arterien verhindert und so vor Herzerkrankungen schützt.

Triglyzeride sind weitere Fettsubstanzen im Blut. Sie können Ihr Risiko für eine Herzerkrankung erhöhen.

Die meisten Menschen haben keine unmittelbaren Beschwerden aufgrund erhöhter Cholesterinwerte. Ihr Arzt kann Ihren Cholesterinwert mit einer einfachen Blutuntersuchung messen. Gehen Sie

regelmäßig zum Arzt, beobachten Sie die Entwicklung Ihrer Cholesterinwerte und besprechen Sie mit Ihrem Arzt die Behandlungsziele.

**Trevaclyn wird zusätzlich zu einer cholesterinsenkenden Diät und körperlicher Betätigung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder kombinierter Dyslipidämie angewendet:**

- wenn ein Statin (Klasse cholesterinsenkender Arzneimittel, die über die Leber wirken) zur Senkung der Cholesterinwerte alleine bei Ihnen nicht ausreicht.
- wenn die Behandlung mit einem Statin für Sie ungeeignet ist oder Sie diese nicht vertragen.

Patienten mit kombinierter Dyslipidämie haben hohe Blutspiegel von „schlechtem“ LDL-Cholesterin und Triglyzeriden (weitere Fettsubstanzen) und niedrige Blutspiegel von „gutem“ HDL-Cholesterin. „Hypercholesterinämie“ bedeutet hohe Gesamtcholesterinspiegel im Blut zu haben. „Primär“ bedeutet, dass die Hypercholesterinämie keine bekannte Ursache hat.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Trevaclyn beachten?**

**Trevaclyn darf nicht eingenommen werden, wenn**

- Sie allergisch gegen Nicotinsäure, gegen Laropiprant oder gegen einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Sie gegenwärtig eine Lebererkrankung haben.
- Sie ein Magengeschwür haben.
- Sie arterielle Blutungen haben.

Nehmen Sie Trevaclyn nicht ein, wenn einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft. Falls Sie sich unsicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trevaclyn einnehmen.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Informieren Sie Ihren Arzt über alle gesundheitlichen Probleme. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker vor und während der Arzneimittelleinnahme nach, wenn:

- Sie Allergien haben.
- Sie schon einmal eine Lebererkrankung, Gelbsucht (eine Lebererkrankung mit Gelbfärbung der Haut und der weißen Augenhaut) oder Leber-/Gallenwegs-Erkrankungen hatten.
- Sie eine Nierenerkrankung haben.
- Sie eine Erkrankung der Schilddrüse haben.
- Sie große Mengen Alkohol trinken.
- Sie oder ein eng verwandtes Familienmitglied eine erbliche Muskelerkrankung haben; oder wenn Sie bereits einmal eine Muskelerkrankung unter Behandlung mit cholesterinsenkenden Arzneimitteln, die man als Statine bezeichnet, oder unter Fibraten hatten.
- Sie unklare Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur bemerken. Wenn diese Beschwerden auftreten sollten, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt.
- Sie erhöhte Blutzuckerwerte oder eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) haben.
- Sie an Herzerkrankungen leiden.
- Ihnen eine Operation bevorsteht.
- Sie Gicht haben.
- Sie niedrige Phosphatwerte haben.
- Sie über 70 Jahre alt sind.
- Sie Simvastatin (ein Statin) oder ein Arzneimittel, welches Simvastatin enthält, einnehmen und chinesischer Herkunft sind.

Falls Sie sich unsicher sind, ob einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trevaclyn einnehmen.

### **Bluttests und Kontrolle**

- Bitte lassen Sie beim Arzt regelmäßig Ihre LDL- (schlechtes) und HDL- (gutes) Cholesterinwerte sowie Ihre Triglyzeridwerte überprüfen.
- Ihr Arzt sollte Ihr Blut untersuchen, bevor Sie die Behandlung mit Trevaclyn beginnen, um die Funktion Ihrer Leber zu überprüfen.
- Ihr Arzt wird eventuell Ihre Blutwerte auch in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Trevaclyn untersuchen, um Ihre Leberfunktion weiterhin zu überprüfen und andere Nebenwirkungen zu untersuchen.

### **Kinder und Jugendliche**

Trevaclyn wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht. Deshalb soll Trevaclyn bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

### **Einnahme von Trevaclyn zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben. Das gilt für verschreibungspflichtige und nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, Vitaminpräparate und pflanzliche Präparate.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:

- Arzneimittel zur Behandlung von erhöhtem Blutdruck.
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterinwerten, sog. "Anionenaustauscherharze" wie z. B. Colestyramin.
- Zidovudin, ein Arzneimittel zur Behandlung der Immunschwäche AIDS.
- Midazolam, ein Arzneimittel zur Beruhigung (Sedierung) vor einigen medizinischen Eingriffen.
- Vitaminpräparate oder Nahrungsergänzungsmittel, die Nicotinsäure enthalten.
- Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS), Arzneimittel gegen schädigende Blutgerinnsel (Thrombosen).
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin, sog. "Statine".

Chinesische Patienten informieren bitte ihren Arzt auch, wenn sie Simvastatin (ein Statin) oder ein Simvastatin-haltiges Arzneimittel einnehmen.

Falls Sie sich unsicher sind, ob einer der oben erwähnten Punkte auf Sie zutrifft, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie Trevaclyn einnehmen.

### **Einnahme von Trevaclyn zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

- Sie sollten den Genuss von Alkohol, heißen Getränken oder stark gewürzten Speisen zum Zeitpunkt der Einnahme von Trevaclyn vermeiden, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Flush (Hitzewallungen) zu vermindern.
- Bitte befolgen Sie die Anweisungen in Abschnitt 3. **Wie ist Trevaclyn einzunehmen?**

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Einnahme von Trevaclyn während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, die Einnahme ist unbedingt notwendig.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, bevor Sie Trevaclyn einnehmen, falls:

- Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen. Es ist nicht bekannt, ob Trevaclyn das ungeborene Kind schädigen kann.
- Sie stillen oder stillen möchten. Es ist nicht bekannt, ob Trevaclyn in die Muttermilch übergeht. Es ist jedoch bekannt, dass Nicotinsäure, ein Bestandteil von Trevaclyn, in die Muttermilch übergeht.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Ihr Arzt wird die Entscheidung treffen, ob Trevaclyn für Sie geeignet ist.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Einigen Patienten wird nach der Einnahme von Trevaclyn schwindelig. Falls Ihnen nach der Einnahme von Trevaclyn schwindelig wird, sollten Sie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

### **Trevaclyn enthält Lactose**

Trevaclyn enthält einen Zucker, der Lactose genannt wird. Bitte nehmen Sie diese Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Trevaclyn einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wieviel Sie einnehmen sollten**

- Sie sollten die Behandlung mit einer Tablette pro Tag beginnen.
- Nach 4 Wochen kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf zwei Tabletten pro Tag erhöhen.
- Wenn Sie von einem anderen Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, welches 2.000 mg oder mehr Nicotinsäure enthält, auf Trevaclyn wechseln, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von zwei Tabletten Trevaclyn pro Tag verordnen. Wenn Sie von einem anderen Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, welches weniger als 2.000 mg Nicotinsäure enthält, auf Trevaclyn wechseln, sollten Sie die Einnahme mit einer Dosis von einer Tablette Trevaclyn pro Tag beginnen. Nach 4 Wochen kann Ihr Arzt Ihre Dosis auf zwei Tabletten Trevaclyn pro Tag erhöhen.

### **Wie Sie das Arzneimittel einnehmen sollten**

- Nehmen Sie Trevaclyn einmal täglich, am Abend bzw. vor dem Schlafengehen ein.
- Nehmen Sie Trevaclyn zusammen mit Nahrung ein.
- Schlucken Sie jede Tablette als Ganzes. Teilen, zerbrechen, zerkleinern oder zerkauen Sie die Tablette nicht, bevor Sie sie schlucken, damit Ihr Arzneimittel wie vorgesehen wirken kann.
- Vermeiden Sie den Genuss von Alkohol, heißen Getränken oder stark gewürzten Speisen zum Zeitpunkt der Einnahme von Trevaclyn, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hitzewallungen (Flush) zu vermindern (Rötung der Haut, Wärmegefühl, Juckreiz oder Kribbeln, insbesondere an Kopf, Hals, Brustkorb und oberem Rücken).
- Wenn Sie Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) vor der Einnahme von Trevaclyn anwenden, wird das Auftreten von Flush nicht weiter vermindert als unter Trevaclyn allein. Daher ist es nicht nötig, Acetylsalicylsäure einzunehmen, um das Auftreten von Flush-Symptomen zu vermindern. Wenn Sie Acetylsalicylsäure aus anderen Gründen einnehmen, befolgen Sie weiterhin die Anweisungen Ihres Arztes.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Trevaclyn eingenommen haben, als Sie sollten**

- In Fällen einer Überdosierung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Flush, Kopfschmerzen, Juckreiz (Pruritus), Übelkeit, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen/-beschwerden und Rückenschmerzen.
- Wenn Sie eine größere Menge eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Trevaclyn vergessen haben**

- Nehmen Sie nicht eine zusätzliche Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Setzen Sie die Einnahme am nächsten Abend bzw. vor dem Schlafengehen wie gewohnt fort. Falls Sie Trevaclyn an 7 oder mehr Tagen hintereinander nicht eingenommen haben, fragen Sie vor der erneuten Einnahme von Trevaclyn Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Einnahme von Trevaclyn abbrechen**

Brechen Sie die Einnahme von Trevaclyn nicht ab, ohne Ihren Arzt zu fragen. Ihre Fettstoffwechselprobleme können wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Nebenwirkungen von Trevaclyn sind:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Flush (normalerweise mit Symptomen wie Hautrötung, Wärmegefühl, Juckreiz oder Kribbeln, insbesondere an Kopf, Hals, Brustkorb und oberem Rücken). Wenn es zu einem Flush kommt, werden die Symptome im Allgemeinen zu Beginn bemerkt und gehen dann allmählich zurück.

**Häufig** (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Missempfindungen oder taubes Gefühl in Händen oder Füßen
- Durchfall
- Magenbeschwerden oder Sodbrennen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Juckreiz (Pruritus)
- Ausschlag
- Nesselsucht

**Gelegentlich** (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

Zusätzlich wurden u. a. folgende Symptome einer allergischen Reaktion unter Trevaclyn berichtet.

- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen, was zu Atem- oder Schluckbeschwerden führen kann (Angioödem, hier kann eine sofortige ärztliche Behandlung erforderlich werden)
- Ohnmacht
- Atemnot
- unwillkürlicher Harn- und Stuhlabgang
- kalter Schweiß
- Frösteln
- Schüttelfrost
- erhöhter Blutdruck
- Schwellung der Lippen
- brennendes Gefühl auf der Haut
- Ausschlag am ganzen Körper
- Gelenkschmerzen
- Schwellung der Beine
- beschleunigter Herzschlag

#### **Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**

Weiterhin wurde nach Markteinführung von Trevaclyn und/oder anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Nicotinsäure (allein oder in Kombination mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln) über eine plötzliche, schwerwiegende allergische Reaktion (*anaphylaktischer Schock*) berichtet. Dabei

können folgende Beschwerden auftreten: Ohnmacht, Kurzatmigkeit, pfeifende Atemgeräusche oder Atemnot, Schwellungen an Gesicht, Lippen, Zunge sowie Juckreiz oder Nesselsuchtausschlag der Haut. **Diese Reaktion muss sofort von einem Arzt behandelt werden.** Nach Markteinführung von Trevaclyn und/oder anderen Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Nicotinsäure wurde ebenfalls über das Auftreten von Hautausschlägen mit Blasenbildung berichtet.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

## 5. Wie ist Trevaclyn aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach "Verwendbar bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis:" und der Blisterpackung nach "Verw. bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis:" und der Blisterpackung nach "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Trevaclyn enthält

- Die Wirkstoffe sind Nicotinsäure und Laropiprant. Jede Tablette enthält 1.000 mg Nicotinsäure und 20 mg Laropiprant.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose (E 464), hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumstearylfumarat, Hyprolöse (E 463), mikrokristalline Cellulose (E 460), Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat.

Dieses Arzneimittel ist eine Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Das heißt, ein oder mehrere Wirkstoffe werden über einen bestimmten Zeitraum langsam freigesetzt.

### Wie Trevaclyn aussieht und Inhalt der Packung

Jede Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung ist eine kapselartig geformte, weiße bis gebrochen-weiße Tablette mit der Prägung "552" auf einer Seite.

Opake PVC/Aclar-Blisterpackungen mit Durchdrück-Aluminiumschicht in Packungen zu 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Bündelpackungen mit 196 (2 Packungen mit je 98) Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und 49 x 1 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit Durchdrück-Beschichtung in Packungen zu 14, 28, 56, 168 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung und 32 x 1 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Shotton Lane, Cramlington  
Northumberland NE23 3JU  
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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: +357 22866700  
malta\_info@merck.com

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

MSD. Α. Φ. Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +3 0210 98 97 300  
cora.greece.gragcm@merck.com

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.  
Tel: +351 210 330 700  
farmalerta@tecnifar.pt

**France**

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

**România**

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

**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**

Neopharmed Gentili S.r.l.  
Tel: + 39 02891321  
regulatory@mediolanum-farma.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**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 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.