

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trevaclyn 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράντης.

Έκδοχο(α) με γνωστή επίδραση:

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 128,4 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Δισκίο με σχήμα καψακίου, λευκό έως υπόλευκο, με το ανάγλυφο '552' στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trevaclyn ενδείκνυται για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, ειδικότερα σε ενήλικες ασθενείς με συνδυασμένη μικτή δυσλιπιδαιμία (χαρακτηριζόμενη από υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης) και σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγο οικογενή και μη οικογενή).

Το Trevaclyn θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες), όταν η δράση της μονοθεραπείας με αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, όσον αφορά τη μείωση της χοληστερόλης, είναι ανεπαρκής. Δύναται να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μόνο σε ασθενείς στους οποίους οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης θεωρούνται ακατάλληλοι ή μη ανεκτοί. Η δίαιτα και άλλες μη φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. άσκηση, μείωση σωματικού βάρους) θα πρέπει να συνεχίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Trevaclyn.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η δόση έναρξης είναι ένα δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης (1.000 mg νικοτινικό οξύ/20 mg λαροπιπράντη) μία φορά την ημέρα. Μετά από τέσσερις εβδομάδες, συνιστάται να ανέλθουν οι ασθενείς στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg λαμβανόμενη ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (1.000 mg/20 mg το καθένα) μία φορά την ημέρα. Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες των 2.000 mg/40 mg δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς δεν συνιστώνται.

Εάν παραληφθεί η λήψη του Trevaclyn για λιγότερο από 7 συνεχόμενες ημέρες, οι ασθενείς μπορούν να επαναρχίσουν τη θεραπεία με βάση την τελευταία ληφθείσα δόση. Εάν παραληφθεί η λήψη του Trevaclyn για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, η θεραπεία θα πρέπει να επαναρχίσει στη δόση των 1.000 mg/20 mg για 1 εβδομάδα, πριν την αύξηση στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg.

Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από δόση των 2.000 mg ή μεγαλύτερη παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος, η χορήγηση του Trevaclyn μπορεί να αρχίσει στη δόση των 2.000 mg/40 mg. Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από δόση μικρότερη των 2.000 mg,

παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος, η χορήγηση του Trenaclyn θα πρέπει να αρχίσει στη δόση έναρξης των 1.000 mg/20 mg και να ανέλθει στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg μετά από τέσσερις εβδομάδες. Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε Trenaclyn, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει στη δόση των 1.000 mg/20 mg και να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 2.000 mg/40 mg μετά από τέσσερις εβδομάδες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trenaclyn σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Η χρήση του Trenaclyn σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί. Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του νικοτινικού οξέος, το Trenaclyn αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική ή ανεξήγητη ηπατική δυσλειτουργία. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, επειδή το νικοτινικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Συγχορηγούμενη θεραπεία

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν προσφέρει επιπρόσθετη μείωση της έξαψης, πέραν αυτής που επιτυγχάνεται με το Trenaclyn. Συνεπώς, η θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ για τη μείωση των συμπτωμάτων της έξαψης δεν είναι απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επειδή η συγχορήγηση ουσιών που δεσμεύουν τα χολικά οξέα μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα όξινων φαρμακευτικών προϊόντων όπως του νικοτινικού οξέος, συνιστάται το Trenaclyn να χορηγείται >1 ώρα πριν ή >4 ώρες μετά τη χορήγηση ουσίας που δεσμεύει τα χολικά οξέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα, μαζί με τροφή, το βράδυ ή πριν από την κατάκλιση. Για να διατηρηθούν οι ιδιότητες ελεγχόμενης αποδέσμευσης, τα δισκία δεν πρέπει να διχοτομούνται, να θραύονται, να συνθλίβονται ή να μασώνται πριν την κατάποση. Για να μειωθεί η πιθανότητα έξαψης, θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη οινοπνεύματος ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών κατά την ώρα λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σημαντική ή ανεξήγητη ηπατική δυσλειτουργία.
- Νόσος ενεργού πεπτικού έλκους.
- Αρτηριακή αιμορραγία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το Trenaclyn συγχορηγείται με μία στατίνη, παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Ηπατικές επιδράσεις

Η αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης (κρυσταλλικό) νικοτινικό οξύ σε Trenaclyn δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, έχουν υπάρξει περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής τοξικότητας, περιλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατικής νέκρωσης, σε ασθενείς στους οποίους έγινε αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε νικοτινικό οξύ παρατεταμένης δράσης σε ισοδύναμες δόσεις. Συνεπώς, οι ασθενείς στους οποίους γίνεται αλλαγή από άμεσης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ σε Trenaclyn, θα πρέπει να ξεκινήσουν από τη δόση των 1.000 mg/20 mg.

Το Trenaclyn θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινόπνευματος και/ή έχουν προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου.

Όπως με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες, τα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος έχουν συσχετισθεί με μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των τρανσαμινασών ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Συνιστώνται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη, κάθε 6 έως 12 εβδομάδες για τον πρώτο χρόνο και περιοδικά (π.χ. ανά εξάμηνο) κατόπιν. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου οι ανωμαλίες εξαλειφθούν. Συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή του Trenaclyn εάν διαπιστωθεί επιμένουσα αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε επίπεδα ≥ 3 X ULN.

Επίδραση στο σκελετικό μυ

Σπάνιες περιπτώσεις μυοπάθειας/ραβδομυόλυσης έχουν συσχετισθεί με τη συγχορήγηση των αυξημένων δόσεων (≥ 1.000 mg/ημέρα) νικοτινικού οξέος και αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι γιατροί που σχεδιάζουν να χορηγήσουν συνδυασμένη θεραπεία με στατίνες και Trenaclyn, θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τα δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους και θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς για πιθανά σημεία και συμπτώματα μυϊκού πόνου, ευαισθησίας ή αδυναμίας, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και όταν η δόση, όποιου από τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, αυξάνεται. Σε τέτοιες περιπτώσεις, θα πρέπει να εξετάζεται η περιοδική παρακολούθηση της κινάσης της κρεατίνης (CK) στον ορό, αλλά δεν υπάρχει εξασφάλιση ότι με την παρακολούθηση αυτή μπορεί να προληφθεί η εμφάνιση σοβαρής μυοπάθειας.

Πρέπει να εφιστάται προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομυόλυση.

- Ηλικία >70 ετών
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Μη ελεγχόμενος υποθυρεοειδισμός
- Προσωπικό ή οικογενές ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη
- Κατάχρηση οινόπνευματος

Εάν εμφανισθεί μυϊκός πόνος, αδυναμία ή κράμπες ενόσω ένας ασθενής λαμβάνει Trenaclyn με μία στατίνη, πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK. Εάν αυτά τα επίπεδα, επί απουσίας έντονης εξάσκησης, βρεθούν ότι είναι σημαντικά αυξημένα ($> 5 \times$ ULN), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Φυλή

Σε μία ενδιάμεση ανάλυση μίας εν εξελίξει κλινικής μελέτης εκβάσεων, μία ανεξάρτητη επιτροπή που παρακολούθησε την ασφάλεια, διαπίστωσε συχνότητα μυοπάθειας μεγαλύτερη από ό,τι αναμενόταν σε Κινέζους ασθενείς που έλαβαν Trenaclyn και σιμβαστατίνη 40 mg. Γι' αυτό, συνιστάται προσοχή όταν οι Κινέζοι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με Trenaclyn συγχορηγούμενο με σιμβαστατίνη ή με εξετιμίμπη/ σιμβαστατίνη (ιδιαίτερα σε δοσολογίες σιμβαστατίνης 40 mg ή μεγαλύτερες). Επειδή ο κίνδυνος μυοπάθειας με στατίνες είναι δοσοεξαρτώμενος, η χρήση του Trenaclyn με σιμβαστατίνη 80 mg ή εξετιμίμπη/ σιμβαστατίνη 10/80 mg δεν συνιστάται σε Κινέζους ασθενείς. Δεν είναι γνωστό εάν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για μυοπάθεια σε άλλους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Trenaclyn συγχορηγούμενο με σιμβαστατίνη ή με εξετιμίμπη/ σιμβαστατίνη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Επειδή το νικοτινικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται από τους νεφρούς, το Trenaclyn θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Επίδραση στη γλυκόζη

Τα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος έχουν συσχετισθεί με αυξήσεις των επιπέδων γλυκόζης νηστείας αίματος (βλέπε παράγραφο 4.8). Διαβητικοί ή δυνητικά διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Μπορεί να είναι απαραίτητη ρύθμιση της διαίτας και/ή της υπογλυκαιμικής θεραπείας.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Trevaclyn χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή στην οξεία φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδίως όταν οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν επίσης αγγειοδραστικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως νιτρώδη, ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου ή αδρενεργικούς ανταγωνιστές.

Αιματολογικές επιδράσεις

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, το Trevaclyn (2.000 mg/40 mg) συσχετίστηκε με μικρές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.8). Επομένως, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Επίδραση στο ουρικό οξύ

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, το Trevaclyn (2.000 mg/40 mg) συσχετίστηκε με μικρές αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνεπώς, το Trevaclyn θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ουρική αρθρίτιδα ή με προδιάθεση για ουρική αρθρίτιδα.

Υποφωσφαταιμία

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, το Trevaclyn συσχετίστηκε με μικρές μειώσεις των επιπέδων του φωσφόρου. Επομένως, οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για υποφωσφαταιμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Άλλη πληροφορία

Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, οι ασθενείς με ιστορικό ίκτερου, ηπατοχολικών διαταραχών ή πεπτικού έλκους πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Εκδοχα

Το Trevaclyn περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η λήψη οινοπνεύματος ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών μπορεί να επιτείνει τα συμπτώματα της έξαψης και γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται κατά το χρονικό διάστημα της λήψης του Trevaclyn.

Νικοτινικό οξύ

Επιδράσεις του νικοτινικού οξέος σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αντιυπερτασική θεραπεία: Το νικοτινικό οξύ μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις των γαγγλιονικών αναστολέων και των αγγειοδραστικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως νιτρώδη, ανταγωνιστές των διαύλων του ασβεστίου, και αδρενεργικοί ανταγωνιστές, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ορθοστατικής υπότασης.

Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής: Όταν η σιμβαστατίνη συνδυάστηκε με το νικοτινικό οξύ, παρατηρήθηκε μία μέτρια αύξηση στην AUC και τη C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης (η δραστική μορφή της σιμβαστατίνης), η οποία μπορεί να μη σχετίζεται κλινικά. Η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Trevaclyn με τις στατίνες έχει μελετηθεί μόνο με τη σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο νικοτινικό οξύ

Ενώσεις που δεσμεύουν τα χολικά οξέα: Επειδή η συγχορήγηση ενώσεων που δεσμεύουν τα χολικά οξέα μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα όξινων φαρμακευτικών προϊόντων όπως του νικοτινικού οξέος, συνιστάται το Trevaclyn να χορηγείται >1 ώρα πριν ή >4 ώρες μετά τη χορήγηση ουσίας που δεσμεύει τα χολικά οξέα.

Συμπληρώματα που περιέχουν νικοτινικό οξύ: Βιταμίνες και άλλα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν (≥ 50 mg/ημέρα) νικοτινικό οξύ (ή νικοτιναμίδιο) δεν έχουν μελετηθεί με το Trevaclyn. Οι ιατροί θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόσληψη νικοτινικού οξέος μέσω βιταμινών και συμπληρωμάτων διατροφής όταν συνταγογραφούν το Trevaclyn.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα/εργαστηριακές εξετάσεις: Σε δοκιμασίες γλυκόζης στα ούρα, το νικοτινικό οξύ μπορεί να δώσει ψευδώς θετικές αντιδράσεις με διάλυμα θεικού χαλκού (αντιδραστήριο Benedict).

Λαροπιπράντη

Επιδράσεις της λαροπιπράντης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μιδαζολάμη: Πολλαπλές δόσεις λαροπιπράντης 40 mg δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4. Συνεπώς, η λαροπιπράντη δεν είναι επαγωγέας ή αναστολέας του CYP3A4. Ωστόσο, η συγκέντρωση στο πλάσμα ενός μεταβολίτη της μιδαζολάμης, της 1'-υδροξυμιδαζολάμης, αυξήθηκε περίπου 2 φορές με πολλαπλές δόσεις λαροπιπράντης. Επειδή η 1'-υδροξυμιδαζολάμη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης, η κατασταλτική δράση της μιδαζολάμης μπορεί να αυξηθεί και πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η λαροπιπράντη συγχορηγείται με μιδαζολάμη.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η συγχορήγηση λαροπιπράντης 40 mg με μιδαζολάμη αύξησε την $AUC_{0-\infty}$ και τη C_{max} της 1'-υδροξυμιδαζολάμης, ενός μεταβολίτη της μιδαζολάμης, κατά 98 % και 59 %, αντίστοιχα. Η 1'-υδροξυμιδαζολάμη μεταβολίζεται κυρίως από τις ουριδινοδιφωσφορικές γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (UGT) 2B4 και 2B7. Κλινικές και *in vitro* μελέτες υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η λαροπιπράντη είναι ένας ήπιος έως μέτριος αναστολέας των UGT2B4/UGT2B7. Πολύ λίγα φαρμακευτικά προϊόντα είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται κυρίως μέσω της UGT2B4 ή της UGT2B7. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Trevaclyn συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως μέσω UGT2B4 ή UGT2B7, όπως για παράδειγμα η ζιδοβουδίνη.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης, η λαροπιπράντη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: σιμβαστατίνη, βαρφαρίνη, από του στόματος αντισυλληπτικά, ροσιγλιταζόνη και διγοξίνη. Βάσει αυτών των δεδομένων, η λαροπιπράντη δεν αναμένεται να προκαλέσει φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα των CYP ισοενζύμων 3A4, 2C9, 2C8 και της ανθρώπινης P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Σε *in vitro* μελέτες, η λαροπιπράντη δεν ανέστειλε τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, ή τις αντιδράσεις στις οποίες μεσολαβεί το CYP2E1.

Κλοπιδογρέλη: Σε μία κλινική μελέτη, δεν υπήρχε σημαντική επίδραση της λαροπιπράντης στην αναστολή της επαγόμενης από το ADP συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη, αλλά υπήρχε μία μέτρια αύξηση της αναστολής της επαγόμενης από το κολλαγόνο συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη. Αυτή η επίδραση δεν είναι πιθανόν να είναι κλινικά σημαντική επειδή η λαροπιπράντη δεν αύξησε το χρόνο αιμορραγίας όταν συγχορηγήθηκε με κλοπιδογρέλη μέσα στο εύρος του δοσολογικού σχήματος.

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ: Σε μία κλινική μελέτη, η συγχορήγηση λαροπιπράντης με ακετυλοσαλικυλικό οξύ δεν είχε κάποια επίδραση στην επαγόμενη από το κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων ή στο χρόνο ροής σε σύγκριση με τη θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ μόνο (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη: Σε μία κλινική μελέτη σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς που έλαβαν και τα δύο, ακετυλοσαλικυλικό οξύ (81 mg) και κλοπιδογρέλη (75 mg), η λαροπιπράντη επήγαγε παροδική (4 ώρες μετά την δόση) αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων *in vivo* (όπως εκτιμήθηκε από μελέτες χρόνου ροής και συσσώρευσης αιμοπεταλίων), αλλά είχε μικρή επίδραση κατά

το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα Trevaclyn με ακετυλοσαλικυλικό οξύ και κλοπιδογρέλη πρέπει να παρακολουθούνται στενά, όπως συνιστάται στη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος γι' αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα και πρέπει να έχουν ενημερωθεί ότι η αιμορραγία μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από ότι συνήθως και ότι πρέπει να αναφέρουν στο γιατρό τους οποιαδήποτε μη συνήθη αιμορραγία (θέση ή διάρκεια)

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λαροπιπράντη

Αναστολείς CYP3A4: Η κλαριθρομυκίνη (ένας ισχυρός αναστολέας των CYP3A4 και P-gr) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης. Η λαροπιπράντη δεν είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης P-gr και γι' αυτό άλλοι αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-gr δεν αναμένεται επίσης να έχουν κλινικά σημαντική επίπτωση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Trevaclyn

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη συνδυασμένη χρήση του νικοτινικού οξέος και της λαροπιπράντης σε έγκυες γυναίκες. Ο συνδυασμός δεν έχει δοκιμασθεί σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Επομένως, το Trevaclyn δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Νικοτινικό οξύ

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση υψηλής δόσης νικοτινικού οξέος σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου σε μεγάλες δόσεις νικοτινικού οξέος (βλέπε παράγραφο 5.3).

Λαροπιπράντη

Δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία από τη χρήση της λαροπιπράντης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου σε μεγάλες δόσεις λαροπιπράντης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Trevaclyn

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Trevaclyn σε ζώα που θηλάζουν. Η απόφαση για το εάν θα συνεχιστεί/θα διακοπεί η γαλουχία ή θα συνεχιστεί/θα διακοπεί η θεραπεία θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος από το Trevaclyn για τη γυναίκα.

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Λαροπιπράντη

Δεν είναι γνωστό εάν η λαροπιπράντη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της λαροπιπράντης στο γάλα.

Γονιμότητα

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά τον επηρεασμό της γονιμότητας (βλέπε παράγραφο 5.3)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Όταν οδηγείτε ή χειρίζεσθε μηχανές, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχει αναφερθεί ζάλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές, πάνω από 2.500 ασθενείς έλαβαν το Trevaclyn μόνο του ή με έναν αναστολέα της αναγωγής HMG-CoA. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές.

Έξαψη

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Trevaclyn είναι η έξαψη. Η έξαψη εμφανίζεται κατά το πλείστον στο κεφάλι, τον αυχένα και στο ανώτερο κυρίως σώμα. Σε μία συγκέντρωση στοιχείων από τέσσερις κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα ή με εικονικό φάρμακο (N=4.747, n=2.548 που έλαβαν Trevaclyn), είχε αναφερθεί έξαψη από τους ερευνητές ως δυνητικά, πιθανά, ή οριστικά σχετιζόμενη με τη θεραπεία ανεπιθύμητη ενέργεια στο 12,3% των ασθενών που έλαβαν το Trevaclyn. Σ' αυτές τις μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν Trevaclyn, νικοτινικό οξύ (συγκεντρωτικές μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) ή συγκεντρωτικές μορφές του εικονικού φαρμάκου/ σιμβαστατίνης, οι οποίοι διέκοψαν λόγω οποιουδήποτε συμπτώματος σχετιζόμενου με έξαψη (ερυθρότητα, αίσθημα θερμότητας, κνησμός, και μυρμηκίαση) ήταν 7,2%, 16,6%, και 0,4%, αντιστοίχως. Διακοπή της θεραπείας λόγω άλλων ειδικών ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Trevaclyn δεν ήταν συχνή (< 1%).

Συνολικές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Trevaclyn

Επιπρόσθετα στην έξαψη, αναφέρονται παρακάτω κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί από τους ερευνητές ως δυνητικές, πιθανές, ή οριστικά σχετιζόμενες με το Trevaclyn σε ποσοστό $\geq 1\%$ των ασθενών που έλαβαν Trevaclyn μόνο (n=947) ή σε συγκορήγηση με στατίνη (n=1.601) και κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (< 1 %) για διάστημα έως και ένα χρόνο.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει οριστεί σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/100), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000).

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση υπερευαισθησίας (βλέπε παρακάτω)	Όχι Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, έμετος	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ερύθημα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αίσθημα θερμότητας	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξήσεις της ALT και/ή AST (διαδοχικά, $\geq 3 \times \text{ULN}$), γλυκόζης νηστείας, ουρικού οξέος (βλέπε παρακάτω)	Συχνές
	Αυξήσεις της CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), της ολικής χολερυθρίνης, μειώσεις του φωσφόρου και του αριθμού αιμοπεταλίων (βλέπε παρακάτω)	Όχι συχνές

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχει αναφερθεί έκδηλη αντίδραση υπερευαισθησίας (<1 %). Αυτή χαρακτηρίζεται από πολλαπλά συμπτώματα στα οποία μπορεί να περιλαμβάνονται: αγγειοοίδημα, κνησμός, ερύθημα, παραισθησία, απώλεια συνείδησης, έμετος, κνίδωση, έξαψη, δύσπνοια, ναυτία, ακράτεια ούρων και κοπράνων,

κρύος ιδρώτας, φρίκια, ρίγη, αυξημένη αρτηριακή πίεση, οίδημα των χειλέων, αίσθημα καύσου, φαρμακευτικό εξάνθημα, αρθραλγία, οίδημα κάτω άκρων και ταχυκαρδία.

Παρακλινικές εξετάσεις

Έχουν αναφερθεί σημαντικές και επιμένουσες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού όχι συχνά (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η συχνότητα των κλινικά σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών του ορού (ALT και /ή AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, διαδοχικά), ήταν 1,0 % για τους ασθενείς που έλαβαν Trevaclyn με ή χωρίς μία στατίνη. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικές και επανέρχονταν στην αρχική τιμή μετά τη διακοπή της θεραπείας ή με τη συνέχιση της θεραπείας.

Έχουν παρατηρηθεί κλινικά σημαντικές αυξήσεις της CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) σε 0,3 % των ασθενών που έλαβαν Trevaclyn με ή χωρίς μία στατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές που αναφέρθηκαν ήταν αυξήσεις της LDH, της γλυκόζης νηστείας, του ουρικού οξέος, της ολικής χολερυθρίνης, και της αμυλάσης, και μειώσεις στο φωσφόρο, και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος, έχουν αναφερθεί αυξήσεις της γλυκόζης νηστείας (μέση αύξηση περίπου 4 mg/dL), και ουρικού οξέος (μέση αύξηση από την αρχική τιμή του +14,7 %), και μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων (μέση αλλαγή από την αρχική τιμή του -14,0 %), σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με το Trevaclyn (2.000 mg/40 mg) (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση της HbA1c του 0,2 % (όπου επιτράπη η τροποποίηση της υπογλυκαιμικής θεραπείας).

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία και Άλλη Εμπειρία από τις Κλινικές Μελέτες

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία με Trevaclyn ή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος (με ή χωρίς στατίνη) με άγνωστη συχνότητα ή σε κλινικές δοκιμές με Trevaclyn (<1 % των ασθενών) ή φαρμακευτικά προϊόντα νικοτινικού οξέος (με ή χωρίς στατίνη) συμπεριλαμβάνουν τις ακόλουθες:

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: Ρινίτιδα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αναφυλακτικό σοκ, αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία τύπου I,

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, ουρική αρθρίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές: Άγχος, αϋπνία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ημικρανία, συγκοπή.

Οφθαλμικές διαταραχές: Κυστεοειδές οίδημα της ωχράς κηλίδας, τοξική αμβλυωπία.

Καρδιακές διαταραχές: Κολπική μαρμαρυγή και άλλες καρδιακές αρρυθμίες, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία.

Αγγειακές διαταραχές: Υπόταση, ορθοστατική υπόταση.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: Δύσπνοια.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Κοιλιακό άλγος, στοματικό οίδημα, ερυγή, πεπτικό έλκος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Ίκτερος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Μελανίζουσα ακάνθωση, ξηροδερμία, υπέρχρωση, κηλιδώδες εξάνθημα, εφίδρωση (νυκτερινός ή κρύος ιδρώτας), φυσαλιδώδες ή φλυκταινοπομφολιγώδες εξάνθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: Μυϊκή αδυναμία, μυαλγία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Εξασθένιση, ρίγη, οίδημα προσώπου, γενικευμένο οίδημα, άλγος, περιφερικό οίδημα.

4.9 Υπερδοσολογία

Trevaclyn

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι λογικό να εφαρμόσετε τα συνήθη συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Η μέγιστη δόση του Trevaclyn που έχει ληφθεί ήταν 5.000 mg/100 mg. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν χωρίς επακόλουθα. Οι πιο

συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τα άτομα που έλαβαν αυτή την υψηλότερη δόση ήταν σύμφωνες με μία υψηλή δόση νικοτινικού οξέος και περιελάμβαναν: έξαψη, κεφαλαλγία, κνησμό, ναυτία, ζάλη, έμετο, διάρροια, επιγαστρικό και κοιλιακό άλγος/δυσφορία, και οσφυαλγία. Εργαστηριακές ανωμαλίες περιελάμβαναν αυξημένη αμυλάση και λιπάση, μειωμένο αιματοκρίτη, και λανθάνουσα αιμορραγία στα κόπρανα.

Νικοτινικό οξύ

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με νικοτινικό οξύ, πρέπει να εφαρμοσθούν υποστηρικτικά μέτρα.

Λαροπιπράντη

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, εφάπαξ δόσεις έως και 900 mg λαροπιπράντης και πολλαπλές δόσεις έως και 450 mg μία φορά ημερησίως για 10 ημέρες ήταν γενικά καλά ανεκτές. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις λαροπιπράντης πάνω από 900 mg στον άνθρωπο. Έχει παρατηρηθεί παράταση συγκόλλησης των αιμοπεταλίων που επάγεται από το κολλαγόνο σε άτομα που έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 300 mg ή μεγαλύτερες (βλέπε παράγραφο 5.1).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που τροποποιούν τα λιπίδια, νικοτινικό οξύ και παράγωγα, κωδικός ATC: C10AD52.

Το Trenaclyn περιέχει νικοτινικό οξύ, το οποίο σε θεραπευτικές δόσεις είναι ένας παράγοντας τροποποίησης των λιπιδίων, και λαροπιπράντη, έναν ισχυρό, εκλεκτικό ανταγωνιστή του υποδοχέα της προσταγλανδίνης D₂ (PGD₂) της υποομάδας 1 (DP₁). Το νικοτινικό οξύ μειώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-C), της ολικής χοληστερόλης (TC), της χοληστερόλης των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL-C), της απολιποπρωτεΐνης B (apo B, η κύρια πρωτεΐνη των LDL), των τριγλυκεριδίων (TG), και της λιποπρωτεΐνης (a) (Lp(a), ένα τροποποιημένο τμήμα της LDL) και αυξάνει τα επίπεδα της χοληστερόλης των υψηλής-πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C) και της απολιποπρωτεΐνης A-I (apo A-I, το κύριο πρωτεϊνικό τμήμα των HDL). Η λαροπιπράντη καταστέλλει την επαγόμενη από τη PGD₂ έξαψη που σχετίζεται με τη χορήγηση νικοτινικού οξέος.

Η λαροπιπράντη δεν έχει επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων ούτε παρεμβαίνει στις επιδράσεις του νικοτινικού οξέος στα λιπίδια.

Νικοτινικό οξύ

Μηχανισμός δράσης

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το νικοτινικό οξύ τροποποιεί το προφίλ των λιπιδίων στο πλάσμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Το νικοτινικό οξύ αναστέλλει την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (fatty acids, FFA) από τον λιπώδη ιστό, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στα μειωμένα επίπεδα των LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, και Lp(a), καθώς επίσης και στην αυξημένη HDL -C και apo A-I, οι οποίες σχετίζονται όλες με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπρόσθετες αιτιολογήσεις που δεν βασίζονται στη μείωση των FFA στο πλάσμα ως το βασικό μηχανισμό της τροποποίησης του προφίλ των λιπιδίων, περιλαμβάνουν την αναστολή, με τη μεσολάβηση του νικοτινικού οξέος, της *de novo* λιπογένεσης ή εστεροποίησης των λιπαρών οξέων σε TG στο ήπαρ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το νικοτινικό οξύ προκαλεί μία σχετική μεταβολή στην κατανομή των υποομάδων της LDL, από μικρά, πυκνά (πλέον αθηρογόνα) LDL σωματίδια σε μεγαλύτερα LDL σωματίδια. Το νικοτινικό οξύ επίσης αυξάνει το HDL₂ υποκλάσμα σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το HDL₃, αυξάνοντας έτσι την αναλογία HDL₂: HDL₃, η οποία σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Γίνεται υπόθεση ότι η HDL συμμετέχει στην μεταφορά της χοληστερόλης από τους ιστούς πίσω στο ήπαρ, καταστέλλοντας την αγγειακή φλεγμονή που σχετίζεται με αρτηριοσκλήρυνση, και ότι έχει αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές επιδράσεις.

Όπως η LDL, οι εμπλουτισμένες με χοληστερόλη και τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της VLDL, των λιποπρωτεϊνών ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), και των υπολειμμάτων, μπορούν επίσης να προάγουν την αρτηριοσκληρόυνση. Αυξημένα επίπεδα των TG στο πλάσμα βρίσκονται συχνά ως τριάδα μαζί με χαμηλά επίπεδα HDL-C και μικρά LDL σωματίδια, καθώς επίσης σε συνδυασμό με μη λιπιδικούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο (CHD).

Η θεραπεία με νικοτινικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο θανάτου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιβραδύνει την εξέλιξη ή προάγει την υποστροφή των αρτηριοσκληρωτικών βλαβών. Το Πρόγραμμα Στεφανιαίων Φαρμάκων (Coronary Drug Project), μία μελέτη πέντε ετών που ολοκληρώθηκε το 1975, έδειξε ότι το νικοτινικό οξύ είχε στατιστικά σημαντικό όφελος στη μείωση των μη θανατηφόρων, υποτροπιάζοντων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στους άνδρες ηλικίας 30 έως 64 ετών με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου. Παρόλο που η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες στα πέντε χρόνια, σε μία αθροιστική παρακολούθηση διάρκειας δεκαπέντε ετών υπήρξαν 11 % λιγότεροι θάνατοι στην ομάδα του νικοτινικού οξέος σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Λαροπιπράντη

Μηχανισμός δράσης

Η έξαψη που επάγεται από το νικοτινικό οξύ προκαλείται κυρίως μέσω της απελευθέρωσης της προσταγλαδίνης D₂ (PGD₂) στο δέρμα. Γενετικές και φαρμακολογικές μελέτες σε μοντέλα ζώων απέδειξαν ότι η PGD₂, που δρα μέσω DP₁, ενός από τους δύο υποδοχείς της PGD₂, παίζει καθοριστικό ρόλο στην επαγόμενη από το νικοτινικό οξύ έξαψη. Η λαροπιπράντη είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής της DP₁. Η λαροπιπράντη δεν αναμένεται να αναστέλλει την παραγωγή των προσταγλανδινών.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η λαροπιπράντη έδειξε ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων έξαψης που επάγονται από το νικοτινικό οξύ. Η μείωση των συμπτωμάτων έξαψης (που αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίων των ασθενών) είχε συσχετισθεί με μείωση της επαγόμενης από το νικοτινικό οξύ αγγειοδιαστολής (που αξιολογήθηκε με μετρήσεις της ροής αίματος στο δέρμα). Σε υγιή άτομα που έλαβαν Trevaclyn, η προθεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ 325 mg δεν είχε επιπλέον επωφελείς επιδράσεις στη μείωση των συμπτωμάτων έξαψης που επάγεται από το νικοτινικό οξύ σε σύγκριση με το Trevaclyn μόνο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η λαροπιπράντη έχει επίσης συγγένεια με τον υποδοχέα της θρομβοξάνης A₂ (TP) (παρόλο που είναι σημαντικά λιγότερο ισχυρή με τον TP σε σύγκριση με τον DP₁). Ο υποδοχέας TP παίζει ρόλο στη λειτουργία των αιμοπεταλίων· ωστόσο, θεραπευτικές δόσεις της λαροπιπράντης δεν είχαν καμία κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στο χρόνο ροής του αίματος και στην επαγόμενη από το κολλαγόνο συσσώρευση των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κλινικές μελέτες

Επίδραση στα λιπίδια

Το Trevaclyn ήταν σταθερά αποτελεσματικό ανάμεσα σε όλους τους προκαθορισμένους υποπληθυσμούς που ορίστηκαν κατά φυλή, φύλο, αρχικά επίπεδα LDL-C, HDL-C, και TG, ηλικία και κατάσταση διαβήτη.

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, διάρκειας 24 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη οι ασθενείς που έλαβαν Trevaclyn (2000 mg/40 mg) με ή χωρίς μία στατίνη, όταν συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο, είχαν σημαντικά μειωμένες τιμές LDL-C (-18,9 % έναντι -0,5 %), TG (-21,7 % έναντι 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % έναντι 2,3 %), μη-HDL-C (-19,0 % έναντι 0,8 %), apo B (-16,4 % έναντι 2,5 %), TC (-9,2 % έναντι -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % έναντι 1,1 %), και TC:HDL-C (-21,2 % έναντι 1,9 %) και είχαν επίσης σημαντικά αυξημένη την HDL-C (18,8 % έναντι -1,2 %), και την apo A-I (11,2 % έναντι 4,3 %) όπως μετρήθηκε ως ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή. Γενικά, τα αποτελέσματα της θεραπείας μεταξύ των ομάδων για όλες τις παραμέτρους λιπιδίων ήταν σταθερά μεταξύ όλων των υποομάδων των ασθενών που εξετάστηκαν. Οι ασθενείς που έλαβαν Trevaclyn, νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης), ή εικονικό φάρμακο έλαβαν

επίσης στατίνες (29 % ατορβαστατίνη [5-80 mg], 54 % σιμβαστατίνη [10-80 mg], 17 % άλλες στατίνες [2,5-180 mg] (πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, λοβαστατίνη), από τους οποίους 9 % ελάμβαναν εξετιμίμπη [10mg]. Η επίδραση στα λιπίδια ήταν παρόμοια είτε είχε χορηγηθεί το Trevaclyn ως μονοθεραπεία είτε είχε προστεθεί σε υπάρχουσα θεραπεία με στατίνη με ή χωρίς εξετιμίμπη.

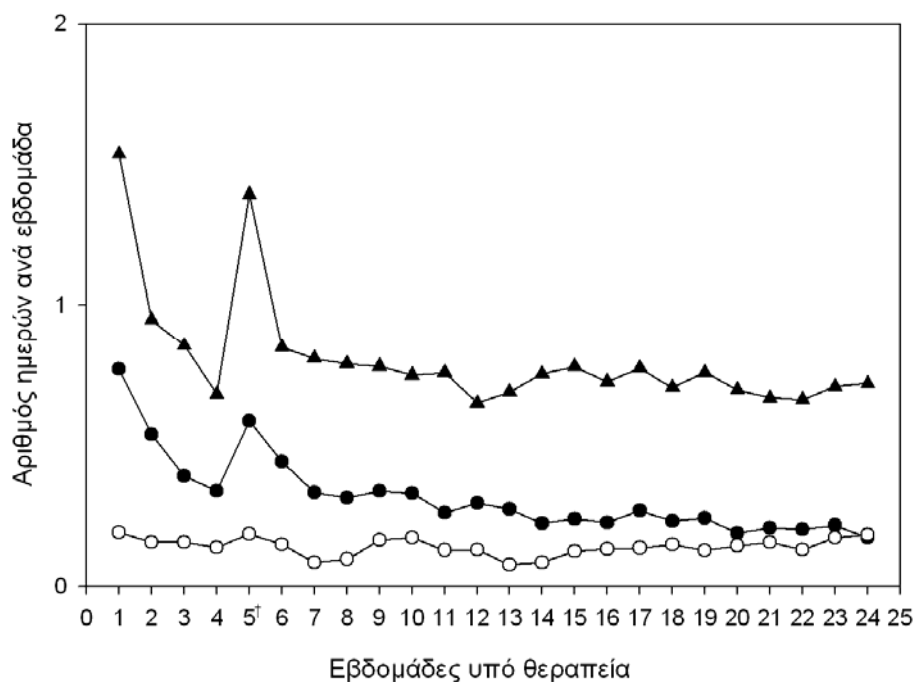
Οι προσαρμοσμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αποκρίσεις των LDL-C, HDL-C, και TG εμφανίσθηκαν μεγαλύτερες μεταξύ των γυναικών σε σύγκριση με τους άνδρες και εμφανίσθηκαν μεγαλύτερες μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών (≥ 65 ετών) σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (< 65 ετών).

Σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, διάρκειας 12 εβδομάδων παραγοντική μελέτη, το Trevaclyn 1000 mg/20 mg συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη, όταν συγκρίθηκε μόνο με σιμβαστατίνη ή μόνο με Trevaclyn 1000 mg/20 mg, για 4 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά την LDL-C (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 % αντιστοίχως), τα TG (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 % αντιστοίχως), την TC (-27,9 %, -25,8 %, -4,9 % αντιστοίχως) και αύξησε σημαντικά την HDL-C (19,2 %, 4,2 %, 12,5 % αντιστοίχως). Το Trevaclyn (2000 mg/40 mg) συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη όταν συγκρίθηκε με σιμβαστατίνη μόνο ή Trevaclyn (2000 mg/40 mg) μόνο για 12 εβδομάδες, μείωσε σημαντικά την LDL-C (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 % αντίστοιχα), TG (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 % αντίστοιχα), την apo B (-41,0 %, -28,8 %, -17,1 % αντίστοιχα), και TC (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 % respectively), καθώς και την αναλογία LDL-C:HDL-C (-57,1 %, -39,8 %, -31,2 % αντίστοιχα), μη HDL-C, (-45,8 %, -33,4 %, -18,1 % αντίστοιχα), και TC:HDL-C (-43,0 %, -28,0 %, -24,9 % αντίστοιχα), και αύξησε σημαντικά την HDL-C (27,5 %, 6,0 %, 23,4 % αντίστοιχα). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι το Trevaclyn (2000 mg/40 mg) συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη όταν συγκρίθηκε μόνο με σιμβαστατίνη, αύξησε σημαντικά την apo A-I (8,6 %, 2,3 % αντίστοιχα) και μείωσε σημαντικά την Lp(a) (-19,8 %, 0,0 % αντίστοιχα). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Trevaclyn σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη > 40 mg δεν έχει συμπεριληφθεί σ' αυτή τη μελέτη.

Έξαψη

Σε τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμές όπου αξιολογήθηκαν τα συμπτώματα έξαψης που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, οι ασθενείς που έλαβαν Trevaclyn παρουσίασαν λιγότερη έξαψη από εκείνους που έλαβαν νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης). Στους ασθενείς που συνέχισαν στην πρώτη μελέτη (24 εβδομάδες), η συχνότητα μέτριας ή μεγαλύτερης έξαψης σε ασθενείς που έλαβαν Trevaclyn μειώθηκε και έφτασε σε αυτή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε Εικόνα-1), μολονότι σε ασθενείς που έλαβαν νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) η συχνότητα έξαψης παρέμεινε σταθερή (μετά την Εβδομάδα-6).

Εικόνα 1. Μέσος όρος των ημερών ανά εβδομάδα με μέτρια ή περισσότερα* συμπτώματα έξαψης κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 1-24.

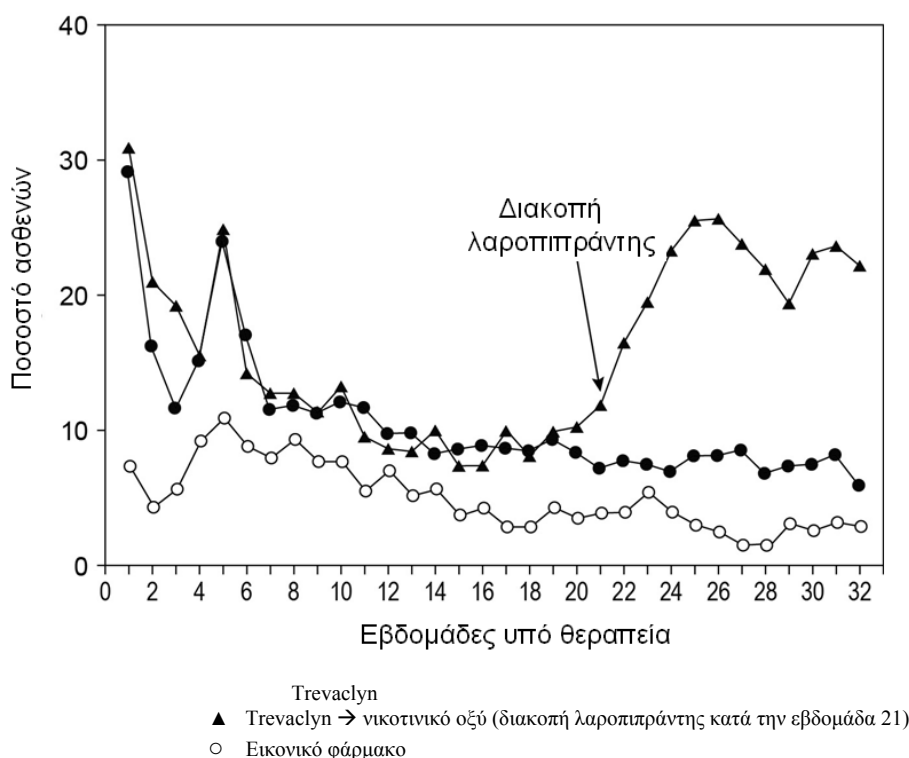


● Treovaclyn (1.000 mg/20 mg έως 2.000 mg/40 mg κατά την εβδομάδα 5)
 ▲ Νικοτινικό οξύ (παρατεταμένης αποδέσμευσης 1.000 mg έως 2.000 mg κατά την εβδομάδα 5)
 ○ Εικονικό φάρμακο
 * Περιλαμβάνει ασθενείς με μέτριου, σοβαρού, ή εξαιρετικά σοβαρού βαθμού συμπτώματα έξαψης.
 † Αύξηση της δοσολογίας κατά την Εβδομάδα 5.

Κατά τη δεύτερη μελέτη (16 εβδομάδων) όπου επιτράπη η λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος, οι ασθενείς που έλαβαν Treovaclyn παρουσίασαν σημαντικά λιγότερες ημέρες ανά εβδομάδα με μέτριου ή μεγαλύτερου βαθμού έξαψη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν νικοτινικό οξύ (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης που έλαβαν ως σχήμα τιτλοποίησης πολλαπλών σταδίων από 500 mg έως 2.000 mg σε διάστημα 12 εβδομάδων) ($p < 0,001$).

Μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 32-εβδομάδων σχετικά με την αξιολόγηση των επιδράσεων της διακοπής της λαροπιπράντης έδειξε ότι οι δυσλιπιδαιμικοί ασθενείς στους οποίους έγινε διακοπή της λαροπιπράντης μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας με Treovaclyn παρουσίασαν σημαντικά περισσότερη έξαψη από ό,τι ασθενείς που συνέχισαν να λαμβάνουν Treovaclyn σχετικά με τον αριθμό των ημερών την εβδομάδα με μέτρια ή περισσότερη έξαψη, $p < 0,001$, Εικόνα 2. Η επίπτωση και η συχνότητα μέτριας ή περισσότερης έξαψης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Treovaclyn μειώθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης

Εικόνα 2
Ποσοστό ασθενών με Μέτρια ή Περισσότερα συμπτώματα Έξαψης
Κατά τη διάρκεια των Εβδομάδων 1-32



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει παραιτηθεί από την υποχρέωση να κατατίθενται τα αποτελέσματα των μελετών με Trevaclyn για όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει αναβάλει την υποχρέωση να κατατίθενται τα αποτελέσματα των μελετών με Trevaclyn για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 7-18 ετών με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Νικοτινικό οξύ

Κατόπιν χορήγησης δόσης 2.000 mg νικοτινικού οξέος που χορηγήθηκε από το στόμα ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης με τροφή, το νικοτινικό οξύ απορροφήθηκε με διάμεσο χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (T_{max}) 4 ωρών, με μία μέση περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης- χρόνου (AUC_{0-last}) περίπου 58,0 $\mu M \cdot hr$ και μέση ανώτερη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) περίπου 20,2 μM . Η βιοδιαθεσιμότητα με ή χωρίς τροφή είναι τουλάχιστον 72 % βάσει της ανάκτησης της δόσης του νικοτινικού οξέος στα ούρα. Η βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου νικοτινικού οξέος δεν άλλαξε όταν ελήφθη με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά.

Λαροπιπράνη

Κατόπιν χορήγησης δόσης λαροπιπράντης 40 mg που χορηγήθηκε από το στόμα ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης με τροφή, η λαροπιπράνη απορροφήθηκε ταχέως με διάμεσο χρόνο T_{max} 1ώρας, με μέση $AUC_{0-\infty}$ περίπου 13 $\mu M \cdot hr$, και μέση C_{max} περίπου 1,6 μM . Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δεν άλλαξαν με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Η φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης είναι γραμμική, δεικνύοντας περίπου ανάλογες με τη δόση αυξήσεις στην AUC και C_{max} και καμία ένδειξη χρονοεξαρτώμενης κάθαρσης.

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λαροπιπράντης είναι περίπου 71 % μετά από δόση 40 mg όταν χορηγήθηκε ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος / λαροπιπράντης μετά από ολονύκτια νηστεία.

Κατανομή

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ συνδέεται σε ποσοστό λιγότερο από 20 % με πρωτεΐνες του ορού.

Λαροπιπράντη

Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση των 40 mg λαροπιπράντης σε υγιή άτομα είναι περίπου 70 λίτρα. Η λαροπιπράντη συνδέεται στενά (>99 %) με πρωτεΐνες του πλάσματος, και η σύνδεση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση. Η λαροπιπράντη διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια.

Βιομετατροπή

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου μέσω δύο οδών οι οποίες εξαρτώνται από τη δόση και το εύρος των δόσεων. Η πρώτη οδός οδηγεί στη δημιουργία αδενοδινουκλεοτίδιου νικοτιναμιδίου (NAD) και νικοτιναμιδίου. Στον άνθρωπο, το νικοτιναμίδιο μεταβολίζεται περαιτέρω κυρίως σε N-μεθυλνικοτιναμίδιο (MNA) και σε N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY). Κατά τη δεύτερη οδό, η γλυκίνη είναι συζευγμένη με το νικοτινικό οξύ ώστε να δημιουργεί νικοτινουργικό οξύ (NUA). Με μικρές δόσεις νικοτινικού οξέος ή με χαμηλότερους ρυθμούς απορρόφησης, υπερτερεί η πρώτη οδός. Σε μεγαλύτερες δόσεις ή υψηλότερους ρυθμούς απορρόφησης, η οδός μέσω του NAD είναι κορεσμένη και ένα αυξανόμενο κλάσμα της από του στόματος χορηγούμενης δόσης εισέρχεται στο αίμα αμετάβλητο ως νικοτινικό οξύ. Η οδός σύζευξης με τη γλυκίνη δεν είναι κορεσμένη κατά την έκταση του κλινικά σχετιζόμενου δοσολογικού εύρους, βάσει των ανάλογων με τη δόση αυξήσεων των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του NUA από τα 1.000 mg έως τα 2.000 mg.

Σε μελέτες *in vitro*, το νικοτινικό οξύ και οι μεταβολίτες του δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ή τις αντιδράσεις στις οποίες μεσολαβεί το CYP3A4, ή την 3-γλυκουρονιδίωση της οιστραδιόλης μέσω του UGT1A1.

Λαροπιπράντη

Η λαροπιπράντη μεταβολίζεται κυρίως μέσω ακυλο-γλυκουρονιδίωσης, με μικρό ποσοστό οξειδωτικού μεταβολισμού, που ακολουθείται από την απέκκριση των γλυκουρονιδίων στα κόπρανα (μέσω της χολής) και στα ούρα. Η λαροπιπράντη και το ακυλο-συζευγμένο γλυκουρονίδιο της είναι τα κύρια συστατικά που κυκλοφορούν στο ανθρώπινο πλάσμα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ακυλο-συζευγμένο γλυκουρονίδιο της λαροπιπράντης είχε τουλάχιστον κατά 65 φορές μειωμένη συγγένεια προς τη DP₁, όπως συγκρίθηκε με τη λαροπιπράντη. Γι' αυτό, δεν αναμένεται να συμβάλλει στη συνολική DP₁ δραστηριότητα της λαροπιπράντης. Το κύριο συστατικό (73 % της ραδιενέργειας) στα κόπρανα είναι η λαροπιπράντη (που συμπεριλαμβάνει μη απορροφημένη δραστική ουσία και/ή υδρολυμένο προϊόν σύζευξης του γλυκουρονικού οξέος). Στα ούρα, το κύριο συστατικό είναι το προϊόν σύζευξης του ακυλο-γλυκουρονιδίου (64 % της ραδιενέργειας) με μικρότερη συμβολή από το μητρικό συστατικό (5 %). Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της λαροπιπράντης καταλύεται κυρίως από το CYP3A4, αν και αρκετές UGT ισομορφές (1A1, 1A3, 1A9, και 2B7) κατέλυναν την ακυλο γλυκουρονιδίωση.

Αποβολή

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα ως μεταβολίτες.

Λαροπιπράντη

Η λαροπιπράντη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ακυλο γλυκουρονιδίωσης, που ακολουθείται από την απέκκριση των γλυκουρονιδίων στα κόπρανα (μέσω της χολής) και στα ούρα. Κατόπιν από του στόματος χορηγούμενης ¹⁴C-λαροπιπράντης στον άνθρωπο, περίπου το 68 % της δόσης ανακτάται στα κόπρανα (κυρίως ως μητρικό συστατικό, που συμπεριλαμβάνει μη απορροφημένη δραστική ουσία

και/ή υδρολυμένο προϊόν σύζευξης του γλυκουρονικού οξέος) και 22 % ανακτάται στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτες). Το μεγαλύτερο ποσοστό της δόσης απεκκρίθη εντός 96 ωρών. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) μετά από δόση 40 mg λαροπιπράντης που χορηγήθηκε ως δύο δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης με τροφή ήταν περίπου 17 ώρες. Η φαρμακοκινητική σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 2 ημερών από ένα δοσολογικό, άπαξ ημερησίως, σχήμα λαροπιπράντης, με ελάχιστη συσσώρευση στην AUC (περίπου 1,3 φορές) και C_{max} (περίπου 1,1 φορά).

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Νεφρική ανεπάρκεια

Trevacllyn: Δεν έχει μελετηθεί η χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Νικοτινικό οξύ: βλέπε παράγραφο 4.4.

Λαροπιπράντη: Η χορήγηση λαροπιπράντης 40 mg σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια οδήγησε σε κλινικά σημαντική αλλαγή στην AUC και C_{max} της λαροπιπράντης, σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Καθώς δεν παρατηρήθηκε καμμία επίδραση σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, δεν αναμένεται καμμία επίδραση σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, δεν μπορούν να τεκμηριωθούν από τη μελέτη αυτή οι επιδράσεις της νεφροπάθειας τελικού σταδίου και της διύλισης στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

Ηπατική ανεπάρκεια

Trevacllyn: Δεν έχει μελετηθεί η χρήση σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Νικοτινικό οξύ: βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4.

Λαροπιπράντη: Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά ενός φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο κυρίως απομακρύνεται μέσω του μεταβολισμού, η μέτρια ηπατική νόσος έχει σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης, με αύξηση της AUC και της C_{max} περίπου κατά 2,8- και 2,2- φορές αντιστοίχως.

Φύλο

Νικοτινικό οξύ: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου. Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του νικοτινικού οξέος (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης). Δεν υπάρχει διαφορά στην βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου νικοτινικού οξέος στους άνδρες και στις γυναίκες που έλαβαν *Trevacllyn*. Οι γυναίκες έχουν μέτρια αύξηση στις συγκεντρώσεις του πλάσματος του νικοτινουρικού οξέος και του νικοτινικού οξέος σε σύγκριση με τους άνδρες.

Λαροπιπράντη: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει του φύλου. Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

Ηλικιωμένοι

Νικοτινικό οξύ: Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών). Η ηλικία δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του νικοτινικού οξέος (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) βάσει μιας συνδυασμένης ανάλυσης με άτομα ηλικίας 18-65 ετών. Δεν υπάρχει μεταβολή στη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου νικοτινικού οξέος σχετιζόμενη με την ηλικία.

Λαροπιπράντη: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους. Η ηλικία δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Trevacllyn: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Φυλή

Νικοτινικό οξύ: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει της φυλής. Η φυλή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του νικοτινικού οξέος (μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης) βάσει φαρμακοκινητικών δεδομένων που συμπεριέλαβαν άτομα από φυλετικές κατηγορίες Ισπανών, Λευκών, Μαύρων, και Ιθαγενών Αμερικανών. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία Κινέζων ασθενών με Trevacllyn συγχωρηγούμενο με σιμβαστατίνη ή εξετιμίμπη/σιμβαστατίνη (ιδιαίτερα με δόσεις σιμβαστατίνης 40 mg ή μεγαλύτερες). (Βλέπε παράγραφο 4.4).

Λαροπιπράντη: Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας βάσει της φυλής. Η φυλή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λαροπιπράντης βάσει σύνθετης ανάλυσης φαρμακοκινητικών δεδομένων που συμπεριέλαβαν άτομα από φυλετικές κατηγορίες Λευκών, Ισπανών, Μαύρων, Ασιατών και Ιθαγενών Αμερικανών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Trevacllyn

Επιδράσεις σε μη-κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις που θεωρούνται αρκετά πάνω από τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση, δεικνύοντας μικρή συνάφεια με τη χρήση στον άνθρωπο.

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χορήγησης του νικοτινικού οξέος και της λαροπιπράντης αξιολογήθηκε σε σκύλους και αρουραίους. Τα τοξικολογικά ευρήματα σ' αυτές τις μελέτες συγχωρήγησης ήταν σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν με το νικοτινικό οξύ και τη λαροπιπράντη που χορηγήθηκαν μεμονωμένα.

Νικοτινικό οξύ

Έχει παρατηρηθεί εκφύλιση του στομάχου και παρουσία κενотоπιών στα ηπατοκύτταρα σε αρουραίους μετά από χορήγηση 6 μηνών με τιμές συστηματικής έκθεσης τουλάχιστον κατά 179 φορές από αυτή της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης. Έχει παρατηρηθεί αμφιβληστροειδοπάθεια και/ή βλάβες του κερατοειδούς σε σκύλους κατόπιν χορήγησης 6 μηνών με τιμές συστηματικής έκθεσης τουλάχιστον κατά 240 φορές αυτής της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Το νικοτινικό οξύ δεν ήταν καρκινογόνο σε ποντικούς χορηγούμενο σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Οι ποντικοί σ' αυτή τη μελέτη έλαβαν περίπου 9 έως 13 φορές της ανθρώπινης δόσης νικοτινικού οξέος των 2000 mg/ημερησίως όπως προσδιορίστηκε βάσει του λόγου mg/m². Το νικοτινικό οξύ δεν έδειξε επιδράσεις μεταλλαξιογένεσης σε *in vitro* πειράματα.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το νικοτινικό οξύ σχετικά με την γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους έως τα επίπεδα έκθεσης περίπου 391 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού οξέος βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Το νικοτινικό οξύ δεν ήταν τερατογόνο σε αρουραίους και κουνέλια έως τα επίπεδα έκθεσης περίπου 253 και 104 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης, αντιστοίχως. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές επιδράσεις (σημαντικά μειωμένο βάρος του εμβρύου σχετιζόμενο με μείωση του αριθμού οστεοποιημένων ιεροκοκκυγικών σπονδύλων και αύξηση συχνότητας εμβρύων με σημεία ατελούς οστεοποίησης) εν απουσία οποιωνδήποτε σημείων μητρικής τοξικότητας σε επίπεδα έκθεσης περίπου 959 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού οξέος στη συνιστώμενη ημερήσια ανθρώπινη δόση. Παρόμοιες αλλαγές σχετιζόμενες με τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στα έμβρυα των κουνελιών αλλά παρουσία μητρικής τοξικότητας σε επίπεδα έκθεσης περίπου 629 φορές της ανθρώπινης AUC του νικοτινικού οξέος στη συνιστώμενη ημερήσια ανθρώπινη δόση.

Λαροπιπράντη

Είχαν παρατηρηθεί κετονουρία και ηπατοκυτταρική κεντρολοβιώδης υπερτροφία σε αρουραίους σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με χορήγηση έως 6 μήνες. Η ηπατοκυτταρική κεντρολοβιώδης υπερτροφία ήταν σύμφωνη με την επαγωγή των ειδικών ενζύμων στα τρωκτικά.

Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) ήταν τουλάχιστον 118 φορές αυτού της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης του ορού (ALT) σε όλες τις μελέτες με σκύλους, σε συστηματικά επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον 14 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες επιδράσεις σε μελέτες σε σκύλους σε έκθεση τουλάχιστον 100 φορές από αυτή της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Η λαροπιπράντη δεν ήταν καρκινογόνος σε μελέτες διάρκειας δύο ετών σε ποντικούς και αρουραίους που δοκιμάσθηκε στις μέγιστες δόσεις, που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 218 έως 289 φορές αυτές της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Η λαροπιπράντη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή δεν προκάλεσε ρήξη των χρωμοσωμάτων σε μία σειρά μελετών γενετικής τοξικολογίας.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε λαροπιπράντη πριν από το ζευγάρισμα και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος, σε συστηματικά επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον 289 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

Η λαροπιπράντη δεν ήταν τερατογόνος σε αρουραίους ή σε κουνέλια σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης τουλάχιστον 153 και 438 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα έδειξαν μικρές μειώσεις, σχετιζόμενες με την θεραπεία, στη μέση αύξηση βάρους της μητέρας και βάρους σώματος του εμβρύου, μικρές αυξήσεις της θνησιμότητας των μικρών σκύλων, και αυξημένη συχνότητα υπεράριθμων πλευρών και ατελούς οστεοποίησης των στερνιδίων του εμβρύου παρατηρήθηκαν σε αρουραίους σε συστηματικά επίπεδα έκθεσης τουλάχιστον 513 φορές αυτών της ανθρώπινης έκθεσης βάσει της AUC της συνιστώμενης ημερήσιας ανθρώπινης δόσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υπρομελλόζη (E464)
Οξείδιο πυριτίου κολλοειδές άνυδρο (E 551)
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες PVC/Aclar: 2 χρόνια.
Κυψέλες Aluminium/Aluminium: 18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανής κυψέλη PVC/Aclar με push-through aluminium lidding που περιέχει 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης., πολλαπλές-συσκευασίες που περιέχουν 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης.

Κυψέλη Aluminium/Aluminium με push-through lidding που περιέχει 7 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 168 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη unit dose κυψέλη.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Limited.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 3 Ιουλίου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ)ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του (των) παραγωγού (ών) που είναι υπεύθυνος (οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, που παρουσιάστηκε στην ενότητα 1.8.1 της Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο ΚΑΚ οφείλει να διεξάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρονται λεπτομερειακά στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνήθηκε στο ΣΔΚ που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και όποιεςδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ που συμφωνήθηκαν με την Επιτροπή για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP). Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP σχετικά με τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, πρέπει να καταταχθεί ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, το Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (για κυψέλη Alu/Alu)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trevaclyn 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λaroπιπράντης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/458/009 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/010 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/011 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/013 168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/014 32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Trevaclyn

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (για κυψέλη PVC/Aclar)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trevaclyn 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λaroπιπράντης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
84 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
98 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/458/001 14 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/002 28 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/003 56 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/004 84 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/005 98 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/006 168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/007 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/008 49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
EU/1/08/458/012 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Trevaclyn

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ

Πολλαπλές συσκευασίες των 196 (2 συσκευασίες των 98 δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης)- χωρίς blue box (για κυψέλη PVC/Aclar)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trevaclyn 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράντης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

98 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Τμήμα μιας πολλαπλής- συσκευασίας, δεν μπορεί να διατεθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C.
Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/458/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trevaclyn 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Νικοτινικό οξύ /λαροπιπράντη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Trevaclyn 1.000 mg/20 mg δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ / λαροπιπράντη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιέχει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας μόνο. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Trevaclyn και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Trevaclyn
3. Πως να πάρετε το Trevaclyn
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πως να φυλάσσεται το Trevaclyn
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Trevaclyn και ποια είναι η χρήση του

Το όνομα του φαρμάκου σας είναι Trevaclyn. Περιέχει δύο διαφορετικές δραστικές ουσίες:

- νικοτινικό οξύ, ένα φάρμακο που τροποποιεί τα λιπίδια και
- λαροπιπράντη, η οποία μειώνει τα συμπτώματα της έξαψης, που είναι μία συνήθης ανεπιθύμητη ενέργεια του νικοτινικού οξέος.

Πως ενεργεί το Trevaclyn

Το Trevaclyn χρησιμοποιείται επιπρόσθετα στη δίαιτα για

- να μειώσει τα επίπεδα της "κακής" χοληστερόλης σας. Αυτό το επιτυγχάνει μειώνοντας τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, των λιπαρών ουσιών που καλούνται τριγλυκερίδια και της apo B (ένα τμήμα της LDL) στο αίμα.
- να αυξήσει τα επίπεδα της "καλής" χοληστερόλης (HDL χοληστερόλη) και της apo A-I (ένα τμήμα της HDL).

Τι πρέπει να γνωρίζω σχετικά με τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια;

Η χοληστερόλη είναι μία από τις αρκετές λιπαρές ουσίες που βρίσκεται στο αίμα σας. Η ολική σας χοληστερόλη αποτελείται κυρίως από την "κακή" χοληστερόλη (LDL) και την "καλή" χοληστερόλη (HDL).

Η LDL χοληστερόλη ονομάζεται συνήθως "κακή" χοληστερόλη επειδή μπορεί να επικάθεται στα τοιχώματα των αρτηριών σας και να δημιουργεί πλάκα. Με την πάροδο του χρόνου, αυτή η εναπόθεση της πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε δημιουργία θρόμβων στις αρτηρίες σας. Αυτή η δημιουργία θρόμβων μπορεί να επιβραδύνει ή να εμποδίσει τη ροή του αίματος σε ζωτικά όργανα όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος. Εάν η ροή του αίματος εμποδίζεται, το αποτέλεσμα μπορεί να είναι καρδιακό επεισόδιο ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η HDL χοληστερόλη ονομάζεται συνήθως "καλή" χοληστερόλη επειδή δεν επιτρέπει στην "κακή" χοληστερόλη να εναποτίθεται στις αρτηρίες και επειδή προστατεύει από καρδιακή νόσο.

Τα τριγλυκερίδια είναι μία άλλη λιπαρή ουσία στο αίμα σας. Μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο να έχετε καρδιακά προβλήματα.

Στα περισσότερα άτομα, δεν υπάρχουν κατ'αρχήν σημεία προβλημάτων από τη χοληστερόλη. Ο γιατρός σας μπορεί να μετρήσει τη χοληστερόλη σας με απλή εξέταση στο αίμα. Να επισκέπτεσθε το γιατρό σας τακτικά για να ελέγχετε τη χοληστερόλη σας και να συζητάτε τους στόχους σας με το γιατρό σας.

Το Trexapryn χρησιμοποιείται επιπρόσθετα στη δίαιτα και την άσκηση σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία:

- όταν δεν μπορείτε να ελέγξετε τα επίπεδα της χοληστερόλης σας με μία στατίνη μόνον (κατηγορία φαρμάκων που μειώνουν τη χοληστερόλη δρώντας στο ήπαρ)
- όταν δεν μπορείτε να ανεχθείτε μία στατίνη ή όταν η στατίνη δεν συνιστάται για εσάς.

Οι ασθενείς με συνδυασμένη μικτή δυσλιπιδαιμία έχουν υψηλά επίπεδα της 'κακής' LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων (μια κατηγορία λιπαρών ουσιών) στο αίμα και χαμηλά επίπεδα 'καλής' HDL χοληστερόλης. Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία υπάρχει όταν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα είναι υψηλά. Πρωτοπαθής σημαίνει ότι η υπερχοληστερολαιμία δεν έχει κάποια ταυτοποιήσιμη αιτία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Trexapryn

Μην πάρετε το Trexapryn εάν

- είστε αλλεργικοί στο νικοτινικό οξύ, τη λαροπιπράνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου Trexapryn(περιγράφονται στην παράγραφο 6).
- έχετε αυτή τη στιγμή ηπατικά προβλήματα.
- έχετε ένα έλκος στο στομάχι σας.
- έχετε αρτηριακή αιμορραγία.

Μην πάρετε το Trexapryn εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιος, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε το Trexapryn.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αναφέρετε στο γιατρό σας όλες τις ιατρικές καταστάσεις που σχετίζονται με σας. Ελέγξτε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν και κατά τη διάρκεια της λήψης του φαρμάκου σας εάν:

- έχετε οποιεσδήποτε αλλεργίες.
- είχατε οποτεδήποτε ηπατική νόσο, ίκτερο (μία ηπατική διαταραχή που προκαλεί κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών), ή ηπατοχολική νόσο (του ήπατος και του χοληδόχου πόρου).
- έχετε προβλήματα με τους νεφρούς.
- έχετε πρόβλήματα του θυρεοειδούς.
- πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος.
- έχετε εσείς ή στενά οικογενειακά μέλη κληρονομική μυϊκή νόσο ή είχατε ποτέ μυϊκά προβλήματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με φάρμακα που μειώνουν την χοληστερόλη που ονομάζονται 'στατίνες' ή φιβράτες.
- έχετε ανεξήγητους μυϊκούς πόνους, μυϊκή ευαισθησία, ή μυϊκή αδυναμία. Εάν έχετε αυτά τα συμπτώματα μιλήστε στο γιατρό σας αμέσως.
- έχετε υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα ή διαβήτη.
- έχετε καρδιακά προβλήματα.
- πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.
- έχετε ουρική αρθρίτιδα.
- έχετε χαμηλά επίπεδα του φωσφόρου.
- είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών.
- λαμβάνετε σιμβαστατίνη (μία στατίνη) ή ένα φάρμακο που περιέχει σιμβαστατίνη και είστε Κινέζος.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα ανωτέρω έχει σχέση με σας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε το Trevaclyn.

Εξετάσεις αίματος και παρακολούθηση

- Να επισκέπτεσθε το γιατρό σας τακτικά για να ελέγχετε τα επίπεδα της LDL (κακή) και της HDL (καλή) χοληστερόλης σας και των τριγλυκεριδίων σας.
- Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποβάλει σε μία εξέταση αίματος πριν αρχίσετε να λαμβάνετε το Trevaclyn για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας.
- Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να θελήσει να σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος αφού αρχίσετε να λαμβάνετε το Trevaclyn για να ελέγχει πόσο καλά λειτουργεί το ήπαρ σας και για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παιδιά και έφηβοι

Το Trevaclyn δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Γι' αυτό, το Trevaclyn δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και το Trevaclyn

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, βιταμίνες και φυτικά συμπληρώματα.

Ειδικότερα, πείτε στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και ονομάζονται "δεσμευτικά των χολικών οξέων", όπως η χολεστυραμίνη.
- ζιδοβουδίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τον ιό HIV.
- μιδαζολάμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να σας φέρει υπνηλία πριν από μερικές ιατρικές επεμβάσεις.
- βιταμίνες ή συμπληρώματα που περιέχουν νικοτινικό οξύ.
- κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ), φάρμακα που βοηθούν στο να προλαμβάνεται η δημιουργία θρόμβων στο αίμα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης και ονομάζονται "στατίνες",

Επίσης ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε σιμβαστατίνη (μία στατίνη) ή ένα φάρμακο που περιέχει σιμβαστατίνη και εάν είστε Κινέζος.

Εάν δεν είστε βέβαιος ότι κάποιο από τα ανωτέρω έχει σχέση με σας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε το Trevaclyn.

Trevaclyn με τροφές, ποτά και αλκοόλ

- Για να μειώσετε την πιθανότητα να εμφανίσετε έξαψη, να αποφεύγετε την λήψη οινόπνευματος ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών όταν πλησιάζει η ώρα να λάβετε το Trevaclyn.
- είναι σημαντικό να ακολουθήσετε τις συμβουλές που δίδονται στην παράγραφο 3 **Πως να πάρετε το Trevaclyn.**

Κύηση και θηλασμός

Το Trevaclyn δεν συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη εκτός και εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Trevaclyn εάν:

- Είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Είναι άγνωστο αν το Trevaclyn θα προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας.
- Θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Είναι άγνωστο αν το Trevaclyn θα διαπεράσει στο μητρικό γάλα. Παρόλα αυτά, το νικοτινικό οξύ, ένα από τα συστατικά του Trevaclyn, διαπερνά στο μητρικό γάλα.

Συμβουλευθείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το Trevaclyn είναι κατάλληλο για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μερικοί άνθρωποι αισθάνονται ζαλισμένοι μετά τη λήψη του Tredaptive. Εάν αισθανθείτε ζάλη, θα πρέπει να αποφεύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών μετά τη λήψη του Tredaptive.

Το Trevaclyn περιέχει λακτόζη

Το Trevaclyn περιέχει ένα σάκχαρο που λέγεται λακτόζη. Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

3. Πως να πάρετε το Trevaclyn

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Θα πρέπει να αρχίσετε λαμβάνοντας ένα δισκίο ημερησίως.
- Μετά από 4 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση σας στα δύο δισκία ημερησίως.
- Εάν έχετε αλλάξει θεραπεία από ένα φάρμακο που περιέχει 2.000 mg ή περισσότερο νικοτινικού οξέος ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ο γιατρός σας μπορεί να σας αρχίσει τη θεραπεία με δύο δισκία Tredaptive την ημέρα. Εάν έχετε αλλάξει θεραπεία από ένα φάρμακο που περιέχει λιγότερο από 2.000 mg νικοτινικού οξέος ελεγχόμενης αποδέσμευσης, πρέπει να αρχίσετε με τη λήψη ενός δισκίου Tredaptive την ημέρα. Μετά από 4 εβδομάδες, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει τη δόση του Tredaptive σε δύο δισκία την ημέρα.

Πως να το πάρετε

- Πάρτε το Trevaclyn μία φορά την ημέρα, το βράδυ ή πριν την κατάκλιση.
- Πάρτε το Trevaclyn μαζί με φαγητό.
- Καταπιείτε κάθε δισκίο ολόκληρο. Για να έχει το φάρμακό σας τα επιθυμητά αποτελέσματα μη διαχωρίζετε, σπάτε, θρυμματίζετε ή μασάτε το δισκίο πριν το καταπιείτε.
- Αποφύγετε τη λήψη οινοπνεύματος ή καυτών ροφημάτων ή λήψη πικάντικων τροφών κοντά στην ώρα λήψης της δόσης του Trevaclyn. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα να εμφανίσετε εξάψεις (ερυθρότητα στο δέρμα, αίσθημα θερμότητας, κνησμός, ή μυρμηκίαση ιδίως στο κεφάλι σας, το λαιμό, το στήθος ή τη ράχη σας).
- Η λήψη ασπιρίνης πριν τη λήψη του Trevaclyn δεν μειώνει την έξαψή σας περισσότερο από το εάν λάβετε Trevaclyn μόνο. Γι' αυτό, η λήψη ασπιρίνης για τη μείωση των συμπτωμάτων της έξαψης δεν είναι απαραίτητη. Εάν λαμβάνετε ασπιρίνη για οποιοδήποτε άλλο λόγο, συνεχίστε να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Trevaclyn από την κανονική

- Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες : έξαψη, πονοκέφαλος, κνησμός (κνίδωση), νατία, ζάλη, έμετος, διάρροια, κοιλιακός πόνος/δυσφορία, και οσφυαλγία.
- Εάν πάρετε περισσότερο από όσο πρέπει, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trevaclyn

- Εάν παραλείψετε μία δόση, μην πάρετε μία επιπλέον δόση. Συνεχίστε με τη συνήθη δόση σας το επόμενο βράδυ ή πριν την κατάκλιση. Παρόλα αυτά, εάν δεν λάβετε το Trevaclyn για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες μέρες, μιλήστε με το γιατρό σας πριν αρχίσετε και πάλι το Trevaclyn.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Trevaclyn

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Trevaclyn χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Το πρόβλημά σας με τη χοληστερόλη μπορεί να εμφανισθεί και πάλι.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του Trevaclyn είναι:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- Έξαψη (που συνήθως περιλαμβάνει ερυθρότητα στο δέρμα, αίσθημα θερμότητας, κνησμό, ή μυρμηκίαση ιδίως στο κεφάλι, το λαιμό, το στήθος ή τη ράχη). Εάν εμφανισθεί έξαψη, τα συμπτώματα γενικώς είναι πιο έντονα στην αρχή και συνήθως περιορίζονται με την πάροδο του χρόνου.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- ζάλη
- πονοκέφαλος
- μυρμηκίαση ή μούδιασμα στα χέρια ή στα πόδια
- διάρροια
- στομαχική δυσφορία ή αίσθημα καύσου • ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- αδιαθεσία (έμετος)
- κνησμός (φαγούρα)
- εξάνθημα
- κνίδωση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

Επιπρόσθετα, ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα έχουν αναφερθεί ως μέρος μιας αλλεργικής αντίδρασης στο Trevaclyn.

- οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας και/ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (αγγειοοίδημα, κάτι που μπορεί να απαιτεί άμεση θεραπεία)
- λιποθυμία
- δυσκολία στην αναπνοή
- απώλεια ελέγχου ούρων και κοπράνων
- κρύοι ιδρώτες
- φρίκια
- ρίγη
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- οίδημα των χειλιών
- αίσθημα καύσου
- εξάνθημα σε όλο το σώμα
- πόνος στις αρθρώσεις
- οίδημα των ποδιών
- γρήγορος ρυθμός της καρδιάς.

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Επιπλέον, κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Trevaclyn και/ή άλλων προϊόντων νικοτινικού οξέος (ως μονοθεραπεία και/ή με ορισμένα φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη), έχει αναφερθεί μία ξαφνική σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτικό σοκ). Τα συμπτώματα συμπεριελάμβαναν λιποθυμία, δύσπνοια, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας, κνησμός ή κνίδωση στο δέρμα. **Αυτή η κατάσταση απαιτεί άμεση ιατρική βοήθεια.** Έχει επίσης αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου φλυκταινώδες εξάνθημα με

το Tredaptive και/ή με άλλα προϊόντα νικοτινικού οξέος. Έχει επίσης αναφερθεί κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου φλυκταινώδες εξάνθημα με το Trevaclyn και/ή με άλλα προϊόντα νικοτινικού οξέος.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

5. Πως να φυλάσσεται το Trevaclyn

Να φυλάσσεται αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το ΛΗΞΗ.

Να μην φυλάσσεται πάνω από 30°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Trevaclyn

- Οι δραστικές ουσίες είναι το νικοτινικό οξύ και η λαροπιπράνη. Κάθε δισκίο περιέχει 1.000 mg νικοτινικού οξέος και 20 mg λαροπιπράνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υπομελλόζη (E464), οξείδιο πυριτίου κolloειδές άνυδρο (E 551), στεατυλοφουμαρικό νάτριο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο.

Το φάρμακο αυτό παρέχεται με τη μορφή δισκίου ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Αυτό σημαίνει ότι ένα ή περισσότερα από τα δραστικά συστατικά του απελευθερώνονται αργά στη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου.

Εμφάνιση του Trevaclyn και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάθε δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι δισκίο σε σχήμα καψακίου, λευκό έως υπόλευκο, με το ανάγλυφο '552' στη μία πλευρά.

Αδιαφανής κυψέλη PVC/Aclar με push-through aluminium lidding σε μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης πολλαπλές-συσκευασίες που περιέχει 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 49 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη κυψέλη μονάδων δόσης.

Κυψέλη Aluminium/Aluminium με push-through lidding σε μεγέθη συσκευασίας των 14, 28, 56, 168 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 32 x 1 δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε διάτρητη unit dose κυψέλη .

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE }

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.