

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trevaclyn 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes (*nicotinic acid*) un 20 mg laropipranta (*laropiprant*).

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra ilgstošās darbības tablete satur 128,4 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete.

Kapsulas veida, balta vai iedzeltena tablete ar iegravētu "552" vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Trevaclyn ir indicēts dislipidēmijas ārstēšanai, īpaši pieaugušajiem pacientiem ar kombinēto jaukto dislipidēmiju (ko raksturo paaugstināts ZBL holesterīna un triglicerīdu līmenis un zems ABL holesterīna līmenis) un pieaugušajiem pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju (heterozigotisku ģimenes un sporādisku).

Pacientiem Trevaclyn jālieto kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem (statīniem) gadījumos, kad HMG-CoA reduktāzes inhibitoru holesterīna līmeni pazeminošā iedarbība nav pietiekama. Monoterapijā to var lietot tikai tiem pacientiem, kuriem HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošana nav piemērota vai kuri tos nepanes. Ārstēšanas laikā ar Trevaclyn jāturpina ievērot diētu un jāveic citi nefarmakoloģiskie pasākumi (piemēram, treniņi, ķermeņa masas samazināšana).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Sākuma deva ir viena ilgstošās darbības tablete (1000 mg nikotīnskābes/20 mg laropipranta) dienā. Pēc četrām nedēļām iesaka pacientam devu palielināt līdz uzturošai devai 2000 mg/40 mg, kas ir divas ilgstošās darbības tabletes (1000 mg/20 mg katra) vienu reizi dienā. Nav pētītas dienas devas, kas pārsniedz 2000 mg/40 mg, un tādēļ tās lietot neiesaka.

Ja Trevaclyn nav lietots mazāk par 7 dienām pēc kārtas, pacienta ārstēšanu var atsākt ar pēdējo lietoto devu. Ja Trevaclyn nav lietots 7 vai vairāk dienas pēc kārtas, ārstēšana 1. nedēļā jāatsāk ar 1000 mg/20 mg devu, pēc tam turpinot ar 2000 mg/40 mg uzturošo devu.

Pacienti, kuri iepriekš lietojuši 2000 mg vai lielākas nikotīnskābi saturošu ilgstošās darbības zāļu devas, Trevaclyn lietošanu var sākt ar 2000 mg/40 mg devu. Pacientiem, kuri iepriekš lietojuši par 2000 mg mazākas nikotīnskābes ilgstošās darbības devas, Trevaclyn lietošana jāatsāk ar 1000 mg/20 mg sākuma devu, un pēc četrām nedēļām tā jāpalielina līdz 2000 mg/40 mg uzturošajai devai. Pacientiem, kuri lietojuši tūlītējas iedarbības nikotīnskābi, Trevaclyn terapija jāatsāk ar 1000 mg/20 mg devu, un pēc četrām nedēļām tā jāpalielina līdz 2000 mg/40 mg uzturošajai devai.

### Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

### Pediātriskā populācija

Trevaclyn drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Pacientiem ar aknu vai nieru funkcijas traucējumiem

Nav pētīta Trevaclyn lietošana pacientiem ar aknu vai nieru funkcijas traucējumiem. Kā visas nikotīnskābi saturošas zāles, Trevaclyn ir kontrindicēts pacientiem ar nozīmīgu vai nenoskaidrotu aknu disfunkciju. Zāles piesardzīgi jālieto pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem, jo nikotīnskābe un tās metabolīti galvenokārt izdalās caur nierēm (skatīt 4.3, 4.4 un 5.2 apakšpunktos).

### Vienlaikus terapija

Papildus tam, kas tiek sasniegts ar Trevaclyn, acetilsalicilskābes lietošana pietvīkumu nesamazina. Tādēļ acetilsalicilskābes lietošana, lai atvieglotu pietvīkuma simptomus, nav nepieciešama (skatīt 5.1 apakšpunktā).

Tā kā žultsskābes sekvestrantu vienlaikus lietošana var samazināt tādu skābi saturošu zāļu biopieejamību kā nikotīnskābe, tad Trevaclyn iesaka lietot > 1 stundu pirms vai > 4 stundas pēc žultsskābes sekvestrantu lietošanas (skatīt 4.5 apakšpunktā).

### Lietošanas veids

Veselas tabletes jālieto ēšanas laikā, vakarā vai pirms gulētiešanas. Lai saglabātu ilgstošas darbības īpašības, Tabletes pirms norīšanas nedrīkst sadalīt, salauzt, sasmalcināt vai sakošļāt. Lai samazinātu pietvīkuma rašanos, zāļu lietošanas laikā jāizvairās lietot alkoholu un karstus dzērienus vai ēst pikantus ēdienus.

## **4.3 Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Nozīmīga vai nenoskaidrota aknu disfunkcija.
- Aktīva peptiskās čūlas slimība.
- Arteriāla asiņošana.

## **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Ja Trevaclyn lieto kopā ar statīnu, lūdzu, izlasiet šo zāļu aprakstu.

### Iedarbība uz aknām

Tūlītējas iedarbības (kristāliskās) nikotīnskābes nomaina uz Trevaclyn lietošanu nav pētīta. Tomēr pacientiem, kuriem tūlītējas iedarbības nikotīnskābe tika nomainīta pret ilgstošās darbības nikotīnskābi ekvivalentās devās, novēroja smagus aknu toksicitātes gadījumus, ieskaitot ļoti strauju aknu nekrozi. Tādēļ pacientiem, kuriem tūlītējas iedarbības nikotīnskābe tiek nomainīta pret Trevaclyn, sākumā jālieto 1000 mg/20 mg deva.

Trevaclyn piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lielā daudzumā lieto alkoholiskos dzērienus un/vai kuriem ir bijusi aknu slimība.

Tāpat kā citas lipīdu līmeni pazeminošas terapijas, nikotīnskābi saturošu zāļu lietošana izraisīja izmaiņas aknu funkcijas rādītājos (skatīt 4.8 apakšpunktā). Terapiju pārtraucot, transamināžu paaugstināšanās bija atgriezeniska.

Aknu funkcijas pārbaudes iesaka veikt pirms terapijas uzsākšanas, ik pēc 6 līdz 12 nedēļām pirmajā gadā un turpmāk periodiski (piemēram, reizi pusgadā) atkārtot. Pacientus, kuriem transamināžu līmenis paaugstinās, jānovēro, kamēr patoloģija tiek novērsta. Ja novēro pastāvīgu alanīna

aminotransferāzes (ALAT) vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) paaugstināšanos  $\geq 3 \times \text{NAR}$ , iesaka samazināt devu vai pārtraukt Trevaclyn lietošanu.

#### Iedarbība uz skeleta muskuļiem

Retos gadījumos miopātijas/rabdomialīzes gadījumi bijuši saistīti ar lipīdu līmeni ietekmējošu nikotīnskābes devu ( $\geq 1000 \text{ mg/dienā}$ ) un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) vienlaikus lietošanu (skatīt 4.8 apakšpunktā).

Pirms pieņemt lēmumu par kombinēto statīnu un Trevaclyn terapiju, ārstam rūpīgi jāizvērtē iespējamā ieguvuma un riska attiecība, un pacients rūpīgi jāuzrauga, vai neveidojas jebkādas muskuļu sāpju, jutīguma vai nespēka pazīmes un simptomi, īpaši terapijas pirmajos mēnešos un gadījumos, kad tiek palielināta vienu vai otru zāļu deva. Tādos gadījumos iesaka periodiski kontrolēt kreatinīnkināzes līmeni serumā (KK), bet nav garantijas, ka šī kontrole pasargās no smagas miopātijas attīstības.

Piesardzība jāievēro ordinējot pacientiem, kuriem ir rabdomiolīzi veicinoši faktori.

- Vecums  $> 70$  gadiem;
- Nieru funkciju traucējumi;
- Nekontrolēta hipotireoze;
- Iedzimti muskulatūras bojājumi personīgajā vai ģimenes anamnēzē;
- Muskuļu toksicitātes gadījumi anamnēzē, lietojot statīnus vai fibrātu;
- Pārmērīga alkohola lietošana.

Ja, lietojot Trevaclyn vienlaikus ar statīniem, parādās muskuļu sāpes, nespēks vai krampji, jānosaka KK līmenis serumā. Ārstēšana jāpārtrauc gadījumā, ja šis līmenis ir ievērojami paaugstināts ( $> 5 \times \text{NAR}$ ) un pacientam nav bijusi fiziska slodze.

#### Nieru disfunkcija

Tā kā nikotīnskābe un tās metabolīti izdalās caur nierēm, Trevaclyn jālieto piesardzīgi pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem.

#### Rase

Neatkarīga zāļu drošuma uzraudzības komiteja, veicot pašlaik notiekoša klīniskā pētījuma starpposmu datu analīzi, konstatēja lielāku par paredzēto miopātijas sastopamības biežumu ķīniešu izcelsmes pacientiem, kuri lieto Trevaclyn un simvastatīnu 40 mg. Tādēļ, ārstējot ķīniešu izcelsmes pacientus ar Trevaclyn kombinācijā ar simvastatīnu vai ezetimību/simvastatīnu (īpaši, ja simvastatīna deva ir 40 mg vai lielāka), jāievēro piesardzība. Tā kā miopātijas rašanās risks, lietojot statīnus, ir atkarīgs no devas lieluma, ķīniešu izcelsmes pacientiem nav ieteicams lietot Trevaclyn kopā ar simvastatīnu 80 mg vai ezetimību/simvastatīnu 10/80 mg. Nav zināms, vai pastāv paaugstināts miopātijas risks citiem aziātu izcelsmes pacientiem, kas ārstēti ar Trevaclyn vienlaikus ar simvastatīnu vai ezetimību/simvastatīnu.

#### Ietekme uz glikozi

Nikotīnskābi saturošu zāļu lietošana bijusi saistīta ar glikozes līmeņa paaugstināšanos tukšā dūšā (skatīt 4.8 apakšpunktā). Diabēta vai potenciālie diabēta pacienti rūpīgi jāuzrauga. Varētu būt nepieciešams pielāgot diētu un/vai hipoglikēmisko terapiju.

#### Akūts koronārais sindroms

Kā visām nikotīnskābi saturošām zālēm, jāievēro piesardzība, ja Trevaclyn lieto pacientiem ar nestabilu stenokardiju vai MI akūtā fāzē, īpaši, ja šie pacienti saņem arī zāles ar aktīvu iedarbību uz asinsvadiem, tādas kā nitrāti, kalcija kanālu blokatori vai adrenergiskos blokatorus.

#### Hematoloģiskā iedarbība

Kā visas nikotīnskābi saturošās zāles, Trevaclyn (2000 mg/40 mg) nedaudz samazināja trombocītu skaitu (skatīt 4.8 apakšpunktā). Tādēļ pacienti pēc operācijām rūpīgi jāizmeklē.

### Ietekme uz urīnskābi

Kā visas nikotīnskābi saturošās zāles, Trevaclyn (2000 mg/40 mg) nedaudz palielināja urīnskābes līmeni (skatīt 4.8 apakšpunktā). Tādēļ Trevaclyn piesardzīgi jālieto pacientiem ar podagru vai noslieci uz podagru.

### Hipofosfatēmija

Kā visas nikotīnskābi saturošās zāles, Trevaclyn nedaudz samazināja fosfora līmeni. Tādēļ pacienti, kuriem ir iespējama hipofosfatēmija, rūpīgi jānovēro.

### Cita informācija

Tāpat kā lietojot citas nikotīnskābi saturošās zāles, pacienti ar dzelti anamnēzē, aknu un/vai žultsceļu traucējumiem vai peptisko čūlu rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2 un 4.3 apakšpunktos).

### Palīgviela

Trevaclyn satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Alkohola vai karstu dzērienu lietošana vai pikantu ēdienu ēšana var pastiprināt pietvīkumu un tādēļ jāizvairās no to lietošanas ap Trevaclyn lietošanas laiku.

### Nikotīnskābe

#### Nikotīnskābes ietekme uz citām zālēm

*Hipotensīvā terapija:* nikotīnskābe varētu potencēt ganglioblokatoru un vazoaktīvo zāļu, tādu kā nitrāti, kalcija kanālu blokatori un adrenerģisko receptoru blokatori, iedarbību, izraisot posturālo hipotensiju.

*HMG-CoA reduktāzes inhibitori:* ja simvastatīnu lietoja kopā ar nikotīnskābi, novēroja nelielu simvastatīna skābes (simvastatīna aktīvā forma) AUC un  $C_{max}$  paaugstināšanos, kam nevarētu būt klīniska nozīme. Trevaclyn un statīnu farmakokinētiskā mijiedarbība pētīta tikai ar simvastatīnu (skatīt 4.4 apakšpunktā).

#### Citu zāļu ietekme uz nikotīnskābi

*Žultsskābju sekvestranti:* tā kā žultsskābju sekvestranti varētu samazināt tādu skābi saturošo zāļu kā nikotīnskābe biopieejamību, tiek ieteikts Trevaclyn lietot > 1 stundu pirms vai > 4 stundas pēc žultsskābju sekvestrantu lietošanas.

*Pārtikas piedevas, kas satur nikotīnskābi:* nav pētīta vitamīnu vai citu pārtikas piedevu, kas satur nikotīnskābi ( $\geq 50$  mg/dienā) (vai nikotīnamīdu), lietošana vienlaikus ar Trevaclyn. Nozīmējot Trevaclyn, ārstam jāņem vērā ar vitamīniem un pārtikas piedevām uzņemtā nikotīnskābe.

*Zāļu/laboratorijas pārbaucēju mijiedarbība:* glikozes līmeņa urīnā noteikšanas analīzēs nikotīnskābe varētu uzrādīt maldīgi pozitīvu reakciju ar vara sulfāta šķīdumu (Benedikta reaģents).

### Laropiprants

#### Laropipranta ietekme uz citām zālēm

*Midazolāms:* vairākas 40 mg laropipranta devas neietekmēja midazolāma, jutīga CYP3A4 substrāta, farmakokinētiku. Tādēļ laropiprants nav CYP3A4 induktors vai inhibitors. Tomēr midazolāma metabolīta, 1'-hidroksimidazolāma, koncentrācija plazmā pēc vairākām laropipranta devām paaugstinājās aptuveni 2-reizes. Tā kā 1'-hidroksimidazolāms ir aktīvs metabolīts, var palielināties midazolāma sedatīvā iedarbība un jāievēro piesardzība, ja laropiprantu lieto vienlaikus ar midazolāmu.

*Citas zāles:* 40 mg laropipranta lietošana vienlaikus ar midazolāmu palielināja 1'-hidroksimidazolāma, midazolāma metabolīta,  $AUC_{0-\infty}$  un  $C_{max}$  attiecīgi par 98% un 59%. 1'-hidroksimidazolāms pārsvarā metabolizējas ar uridīna difosfāta-glikuronoziltransferāzēm (UGT) 2B4 un 2B7. Klīniskie un *in vitro* pētījumi pamato secinājumu, ka laropiprants ir viegls līdz mērens UGT2B4/UGT2B7 inhibitors. Ir

zināms, ka tikai dažas zāles pārsvarā metabolizējas ar UGT2B4 vai UGT2B7. Jāievēro piesardzība, ja Trevaclyn lieto kopā ar zālēm, kas pārsvarā metabolizējas ar UGT2B4 vai UGT2B7 kā, piemēram, zidovudīns.

Mijiedarbības pētījumos laropiprantam nebija klīniski nozīmīgas iedarbības uz sekojošo zāļu farmakokinētiku: simvastatīna, varfarīna, perorālo kontracepcijas līdzekļu, rosiglitazona un digoksīna. Kā pamato šie dati, nav sagaidāms, ka laropiprantam novēros mijiedarbību ar CYP izoenzīmu 3A4, 2C9, 2C8 substrātiem un cilvēka P-glikoproteīnu (P-gp). Pētījumos *in vitro* laropiprants neinhibēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP2E1 mediētās reakcijas.

*Klopidogrels*: klīniskā pētījumā ar klopidogrelu nenovēroja nozīmīgu laropipranta ietekmi uz ADP inducēto trombocītu agregāciju, bet ar klopidogrelu nedaudz palielinājās kolagēna inducētās trombocītu agregācijas inhibīcija. Maz ticams, ka šī ietekme ir klīniski nozīmīga, jo laropiprants, lietojot kopā ar klopidogrelu, nepagarināja asiņošanas laiku.

*Acetilsalicilskābe*: klīniskā pētījumā vienlaikus laropipranta un acetilsalicilskābes lietošanai nebija ietekmes uz kolagēna inducēto trombocītu agregāciju vai uz asiņošanas laiku, salīdzinot tikai ar aspirīnu (skatīt 5.1 apakšpunktā).

*Acetilsalicilskābe un klopidogrels*: klīniskā pētījumā pacientiem ar dislipidēmiju, kuri lietoja acetilsalicilskābi (81 mg) un klopidogrelu (75 mg), laropiprants izraisīja pārejošu (4 stundas pēc devas lietošanas) trombocītu funkcijas inhibīciju *in vivo* (kā tas konstatēts asiņošanas laika un trombocītu agregācijas pētījumos), bet visā zāļu lietošanas periodā tā ietekme bija maza. Rūpīgi jākontrolē pacientus, kas Trevaclyn lieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi un klopidogrelu, kā tas ieteikts zāļu aprakstos minētajām zālēm un pacienti jāinformē, ka var paiet ilgāks laiks nekā parasti, lai apturētu asiņošanu, un, ka viņiem ir jāziņo savam ārstam par neparastu asiņošanu (vietas vai ilguma ziņā).

#### Citu zāļu ietekme uz laropiprantu

*CYP3A4 inhibitori*: klaritromicīnam (spēcīgs CYP3A4 un P-gp inhibitors) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz laropipranta farmakokinētiku. Laropiprants nav cilvēka P-gp substrāts un tāpēc nav sagaidāms, ka arī citi CYP3A4 un/vai P-gp inhibitori klīniski nozīmīgi ietekmēs laropipranta farmakokinētiku.

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods**

### Grūtniecība

#### Trevaclyn

Nav datu par nikotīnskābes un laropipranta kombinācijas lietošanu grūtniecēm. Kombinācija nav pārbaudīta reproduktīvās toksicitātes pētījumos. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tādēļ Trevaclyn grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

#### Nikotīnskābe

Nav pietiekamu datu par nikotīnskābes lietošanu grūtniecēm lielās devās. Pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot nikotīnskābi lielās devās, pierāda toksisku ietekmi uz augļa attīstību (skatīt 5.3 apakšpunktā).

#### Laropiprants

Nav datu par laropipranta lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda toksicitāti uz augļa attīstību, lietojot laropipranta lielās devās (skatīt 5.3 apakšpunktā).

### Barošana ar krūti

#### Trevaclyn

Trevaclyn pētījumi ar dzīvniekiem zīdīšanas periodā nav veikti. Lēmums par zīdīšanas turpināšanu/pārtraukšanu vai terapijas turpināšanu/pārtraukšanu jāpieņem, izvērtējot zīdīšanas ieguvumu bērnam un Trevaclyn terapijas ieguvumu mātei.

#### Nikotīnskābe

Nikotīnskābe izdalās mātes pienā cilvēkam.

### Laropirants

Nav zināms vai laropirants izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīja, ka laropirants nokļūst pienā.

### Fertilitāte

Lai novērtētu ietekmi uz fertilitāti, pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami (skatīt 5.3 apakšpunktā).

## **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka ziņots par reiboni (skatīt 4.8 apakšpunktā).

## **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

Klīnisko pētījumu laikā vairāk kā 2500 pacientu lietoja tikai Trevaclyn vai kopā ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoriem. Nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas.

### Pietvīkums

Pietvīkums ir Trevaclyn visbiežāk sastopamā blakusparādība. Visbiežāk pietvīkumu novēro galvas, kakla un ķermeņa augšdaļas rajonos. Apvienojot datus no četriem aktīviem vai placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (N=4747, n=2548 lietoja Trevaclyn), pētīnīki par pietvīkumu kā ar ārstēšanu iespējami, ticami vai noteikti saistītu blakusparādību ziņoja 12,3% pacientu, kuri lietoja Trevaclyn. Šajos pētījumos pacientu daudzums, kuri lietoja Trevaclyn, nikotīnskābi (visas ilgstošās darbības zāļu formas) vai apvienoto placebo/simvastatīnu un kuri pārtrauca lietošanu jebkāda ar pietvīkumu saistīta simptoma (piesarkums, siltums, nieze un kņudēšana) dēļ, bija attiecīgi 7,2%, 16,6% un 0,4%. Pacienti, kuri lietoja Trevaclyn, citu specifisku nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošanu pārtrauca ļoti retos gadījumos (< 1%).

### Vispārējās ar Trevaclyn saistītās blakusparādības

Papildus pietvīkumam zemāk uzskaitītas blakusparādības par kurām pētīnīki ziņoja kā iespējami, ticami vai noteikti saistītām ar Trevaclyn lietošanu  $\geq 1\%$  pacientu, kurus ārstēja tikai ar Trevaclyn (n=947) vai Trevaclyn vienlaikus ar statīnu (n=1601), un klīniski nozīmīgas blakusparādības (< 1%), vienu gadu ilgā novērošanas periodā.

Nevēlamo blakusparādību biežums sakārtots sekojošā secībā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz < 1/10), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz < 1/100), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcija (skatīt zemāk)	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, galvassāpes, parestēzija	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Ļoti bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, dispepsija, slikta dūša, vemšana	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Eritēma, izsitumi, nieze, nātrene	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Karstuma sajūta	Bieži
Izmeklējumi	ALAT un/vai ASAT līmeņu (secīgi, $\geq 3 \times \text{NAR}$ ), glikozes līmeņa tukšā dūšā, urīnskābes līmeņa paaugstināšanās serumā (skatīt zemāk)	Bieži
	KK ( $\geq 10 \times \text{NAR}$ ), kopējā bilirubīna paaugstināšanās serumā, fosfora līmeņa serumā un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt zemāk)	Retāk

### Paaugstinātas jutības reakcijas

Tika ziņots par redzamām paaugstinātas jutības reakcijām (< 1%). Tām raksturīgi dažādi simptomi, kas varētu būt: angioneirotiskā tūska, izsitumi, eritēma, parestēzija, samaņas zudums, vemšana, nātrene, pietvīkums, aizdusa, slikta dūša, urīna un izkārnījumu nesaturēšana, auksti sviedri, trīce, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens, lūpu pietūkums, dedzināšana, zāļu atvemšana, artralģija, kāju pietūkums un tahikardija.

### Izmeklējumi

Retos gadījumos ziņots par izteiktu un pastāvīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.4 apakšpunktā). Kontrolētos klīniskos pētījumos klīniski nozīmīgu transamināžu līmeņa paaugstināšanos serumā (ALAT un/vai ASAT attiecīgi  $\geq 3 \times \text{NAR}$ ) novēroja 1,0% pacientu, kuri lietoja Trevaclyn vienlaikus ar statīnu vai bez tā. Parasti šī paaugstināšanās bija bez simptomiem un sākuma līmenī atgriezās pēc terapijas pārtraukšanas vai terapiju turpinot.

Klīniski nozīmīga KK līmeņa paaugstināšanās ( $\geq 10 \times \text{NAR}$ ) tika novērota 0,3% pacientu, kuri lietoja Trevaclyn vienlaikus ar statīnu vai bez tā (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Citas ziņotās laboratorijas izmeklējumu patoloģijas bija ZBL, glikozes līmeņa tukšā dūšā, urīnskābes, kopējā bilirubīna un amilāzes paaugstināšanās un fosfora līmeņa un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Kā citām nikotīnskābi saturošām zālēm, Trevaclyn (2000 mg/40 mg) kontrolētajos klīniskajos pētījumos tika konstatēta glikozes līmeņa paaugstināšanās tukšā dūšā (vidējā paaugstināšanās aptuveni par 4 mg/dl), un urīnskābes paaugstināšanās (vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākuma līmeni +14,7%), un trombocītu skaita samazināšanās (vidējā izmaiņa, salīdzinot ar sākuma līmeni -14,0%) (skatīt 4.4 apakšpunktā). Diabēta pacientiem tika novērota HbA1c paaugstināšanās vidēji par 0,2% (kur bija atļauts mainīt hipoglikēmisko ārstēšanu).

### Pieredze pēcreģistrācijas periodā un pieredze, kas iegūta citos klīniskajos pētījumos

Papildu blakusparādības, par kurām nezināmā biežumā ziņots lietojot Trevaclyn vai citas nikotīnskābi saturošas zāles (ar vai bez statīna) pēcreģistrācijas periodā vai klīniskajos pētījumos ar Trevaclyn (< 1% pacientu) vai citām nikotīnskābi saturošām zālēm (ar vai bez statīna) ir šādas:

*Infekcijas un infestācijas:* rinīts.

*Imūnās sistēmas traucējumi:* anafilaktiskais šoks, angioneirotiskā tūska, I tipa paaugstināta jutība.

*Vielmaiņas un uztures traucējumi:* samazināta glikozes tolerance, podagra.

*Psihiskie traucējumi:* nemiers, bezmiegs.

*Nervu sistēmas traucējumi:* migrēna, ģībonis.

*Acu bojājumi:* cistoīda makulārā tūska, toksiskā ambliopija.

*Sirds funkcijas traucējumi:* kambaru fibrilācija un citas sirds aritmijas, palpitācija, tahikardija.

*Asinsvadu sistēmas traucējumi:* hipotensija, ortostatiskā hipotensija.

*Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:* aizdusa.

*Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:* sāpes vēderā, mutes tūska, atraugas, peptiskā čūla.

*Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:* dzelte.

*Ādas un zemādas audu bojājumi:* *acanthosis nigrans*, sausa āda, hiperpigmentācija, makulāri izsitumi, svīšana (naktīs vai auksti sviedri), vezikulāri vai vezikulobullozi izsitumi.

*Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:* muskuļu vājums, mialģija.

*Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:* astēnija, drebuļi, sejas tūska, vispārēja tūska, sāpes, perifērā tūska.

## **4.9 Pārdozēšana**

### Trevaclyn

Pārdozēšanas gadījumā vajadzētu veikt simptomātisko un uzturošo terapiju. Ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem; maksimālā lietotā deva bija Trevaclyn 5000 mg/100 mg. Visi pacienti atveseļojās bez sekām. Visbiežāk ziņotās blakusparādības personām, kuras lietoja šīs vislielākās devas, atbilda ar lielām nikotīnskābes devām novērotajām, un tās bija: pietvīkums, galvassāpes, izsitumi, slikta dūša,



reibonis, vemšana, caureja, sāpes/diskomforts pakrūtē un vēderā un muguras sāpes. Izmaiņas laboratorisko izmeklējumu rādītājos bija amilāzes un lipāzes paaugstināšanās, hematokrīta samazināšanās un slēptās asinis izkārnījumos.

### Nikotīnskābe

Nikotīnskābes pārdozēšanas gadījumā jāveic uzturošā terapija.

### Laropirants

Kontrolētu klīnisko pētījumu laikā laropiranta reizes devas līdz pat 900 mg un atkārtotas devas līdz 450 mg vienu reizi dienā 10 dienas veselām personām bija visumā labi panesamas. Nav pieredzes par 900 mg lielāku laropiranta devu lietošanu cilvēkiem. Kolagēna inducētās trombocītu agregācijas pagarināšanās tika novērota personām, kuras lietoja vairākkārtējas 300 mg devas vai lielākas devas (skatīt 5.1 apakšpunktā).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus reducējoši līdzekļi nikotīnskābe un tās atvasinājumi, ATĶ kods: C10AD52.

Trevaclyn satur nikotīnskābi, kas terapeitiskās devās ir lipīdu līmeni ietekmējošs līdzeklis un laropirants ir spēcīgs, selektīvs prostaglandīna D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) receptoru 1. apakštipa (DP<sub>1</sub>) antagonists. Nikotīnskābe samazina zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBL-H), kopējā holesterīna (KH), ļoti zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (LZBL-H), apolipoproteīna B (apo B, lielākais ZBL proteīns), triglicerīdu (TG) un lipoproteīna(u) (Lp(u), modificēta ZBL daļiņa) līmeni un paaugstina augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABL-H) un apolipoproteīna A-I (apo A-I, ABL lielākā proteīna sastāvdaļa) līmeni. Laropirants nomāc PGD<sub>2</sub> mediēto pietvīkumu, ko izraisa nikotīnskābes lietošana. Laropirants neietekmē lipīdu līmeni un nekavē nikotīnskābes iedarbību uz lipīdiem.

### Nikotīnskābe

#### Darbības mehānisms

Mehānisms kā nikotīnskābe izmaina lipīdu profilu plazmā nav pilnībā izprasts. Nikotīnskābe inhibē brīvo taukskābju (BTS) izdali no tauku šūnām, kas varētu veicināt ZBL-H, KH, LZBL-H, apo B, TG un Lp(u) līmeņa samazināšanos plazmā, kā arī paaugstināt ABL un apo A-I līmeni, kur visi minētie faktori samazina kardiovaskulāro risku. Vēl viens skaidrojums, kur galvenais lipīdu profila modifikācijas virzītājs nav BTS līmeņa samazināšanās plazmā, ir nikotīnskābes mediētā *de novo* lipogēzes inhibīcija vai taukskābju esterifikācija par TG aknās.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Nikotīnskābe relatīvi izmaina ZBL apakštipu izplatību no mazajām, blīvajām (visvairāk aterogēnajām) ZBL daļiņām uz lielākām ZBL daļiņām. Tāpat nikotīnskābe izteiktāk paaugstina ABL<sub>2</sub> apakšfrakciju, salīdzinot ar ABL<sub>3</sub> apakšfrakciju, tādējādi paaugstinot ABL<sub>2</sub>:ABL<sub>3</sub> attiecību, kas samazina kardiovaskulāro slimību risku. Hipotētiski ABL piedalās holesterīna transportēšanā no audiem atpakaļ uz aknām, nomāc aterosklerozes radīto asinsvadu iekaisumu un izraisa antioksidatīvu un antitrombotisku iedarbību.

Tāpat kā ZBL, ar holesterīnu bagātinātie triglicerīdiem bagātie lipoproteīni, tai skaitā LZBL, vidēja blīvuma lipoproteīni (VDL) un pārējie, var veicināt aterosklerozi. Paaugstināts TG līmenis plazmā ir bieži sastopama triāde ar zemu ABL-H līmeni un mazām ZBL daļiņām, kā arī saistībā ar ne-lipīdu metabolisko koronārās sirds slimības (KSS) riska faktoru.

Ārstēšana ar nikotīnskābi samazina nāves un kardiovaskulāro notikumu risku un palēnina aterosklerotisko bojājumu progresiju vai veicina to regresiju. Projekts par koronārajām zālēm, 1975. gadā pabeigtais piecu gadu pētījums, liecināja, ka nikotīnskābe statistiski nozīmīgi samazināja nefatālus, atkārtotus miokarda infarktus (MI) 30 līdz 64 gadus veciem vīriešiem ar MI anamnēzē. Lai

gan kopējā mirstība abās grupās piecu gadu laikā bija līdzīga, piecpadsmit gadu kumulatīvā novērojuma periodā par 11% mazāk, nāves gadījumu bija pacientu grupā, kas lietoja nikotīnskābi, salīdzinot ar placebo grupu.

### Laropiprants

#### Darbības mehānisms

Nikotīnskābes izraisīto pietvīkumu galvenokārt izraisa prostaglandīna D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) atbrīvošanās ādā. Ģenētikas un farmakokinētikas pētījumi dzīvnieku modeļos liecināja, ka galvenā nozīme nikotīnskābes izraisītā pietvīkuma mehānismā ir PGD<sub>2</sub>, kas darbojas ar vienu no diviem PGD<sub>2</sub> receptoriem - DP<sub>1</sub>-palīdzību. Laropiprants ir spēcīgs un selektīvs DP<sub>1</sub> antagonists. Nav sagaidāms, ka laropiprants inhibēs prostaglandīnu veidošanos.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Ir pierādīts, ka laropiprants ir efektīvs nikotīnskābes izraisīto pietvīkuma simptomu samazinātājs. Pietvīkuma simptomu samazināšanās (noteikta, aptaujājot pacientus) korelēja ar nikotīnskābes inducētās vazodilatācijas samazināšanos (noteikta, mērot asins plūsmu ādā). Veseliem indivīdiem, kuri lietoja Trevaclyn un pirms ārstēšanas lietoja 325 mg acetilsalicilskābes, papildus ieguvums nikotīnskābes izraisītā pietvīkuma simptomu samazināšanā, salīdzinot ar tikai Trevaclyn, netika novērots (skatīt 4.8 apakšpunktā).

Laropiprantam novēro afinitāti pret tromboksāna A<sub>2</sub> receptoru (TP) (kaut gan afinitāte pret TP ir ievērojami vājāka kā pret DP<sub>1</sub>). TP piedalās trombocītu darbībā, tomēr asiņošanas laiku un kolagēna inducēto trombocītu agregāciju laropiprants terapeitiskās devās klīniski nozīmīgi neietekmē (skatīt 4.5 apakšpunktā).

### Klīniskie pētījumi

#### Ietekme uz lipīdu līmeņiem

Trevaclyn bija konsekventi efektīvs visās pacientu subpopulācijās, kas tika iepriekš noteiktas pēc rases un dzimuma, ZBL-H, ABL-H un TG sākuma līmeņa, vecuma un diabēta smaguma.

Daudzcentru, dubultklā, 24 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā, pacientiem, kuri lietoja Trevaclyn (2000 mg/40 mg) ar statīnu vai bez tā, salīdzinot ar placebo, novēroja nozīmīgu ZBL-H (-18,9%, salīdzinot ar -0,5%), TG (-21,7%, salīdzinot ar 3,6%), ZBL-H:ABL-H (-28,9%, salīdzinot ar 2,3%), ne-ABL-H (-19,0%, salīdzinot ar 0,8%), apo B (-16,4%, salīdzinot ar 2,5%), KH (-9,2%, salīdzinot ar -0,6%), Lp(u) (-17,6%, salīdzinot ar 1,1%) un KH:ABL-H (-21,2%, salīdzinot ar 1,9%) līmeņa samazināšanos un arī nozīmīgu ABL-H (18,8%, salīdzinot ar -1,2%) un apo A-I (11,2%, salīdzinot ar 4,3%) līmeņa paaugstināšanos, ko noteica kā procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma līmeni. Kopumā visām grupām terapijas iedarbība uz visiem lipīdu parametriem bija līdzīga visās vērtētajās pacientu apakšgrupās. Pacienti, kuri lietoja Trevaclyn, nikotīnskābi (ilgstošās darbības zāļu formu) vai placebo, lietoja arī statīnus (29% - atorvastatīnu [5-80 mg), 54% - simvastatīnu [10-80 mg), 17% - citus statīnus [2,5-180 mg] (pravastatīnu, fluvastatīnu, rosuvastatīnu, lovastatīnu)), no kuriem 9% lietoja arī ezetimību [10 mg]. Ietekme uz lipīdiem bija līdzīga, neatkarīgi no tā, vai Trevaclyn lietoja monoterapijā vai tika pievienots jau esošai statīnu terapijai kopā ar ezetrolu vai bez tā.

Placebo-pielāgotas ZBL-H, ABL-H un TG atbildes reakcijas sievietēm novēroja biežāk, salīdzinot ar vīriešiem, un biežāk tās novēroja gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadiem), salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem ( $< 65$  gadiem).

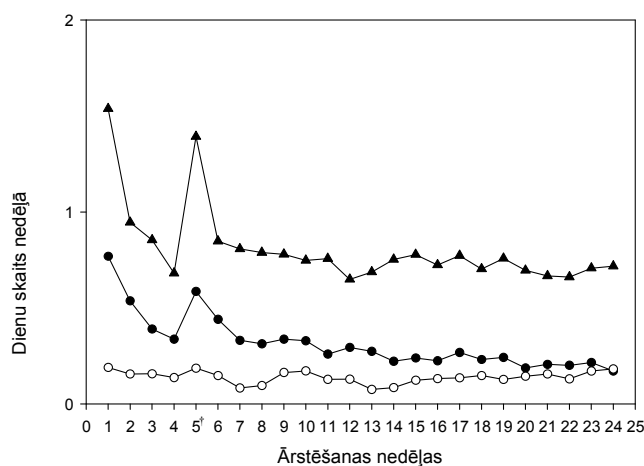
Daudzcentru, dubultklā, 12 nedēļu faktoriālā pētījumā, kur Trevaclyn 1000 mg/20 mg lietoja kopā ar simvastatīnu, ja salīdzināja ar tikai simvastatīnu 4 nedēļas vai tikai Trevaclyn 1000 mg/20 mg, nozīmīgi pazeminājās ZBL-H (attiecīgi -44,2%, 37,4%, -8,2%), TG (attiecīgi -25,8%, -15,7%, -18,7%), KH (attiecīgi -27,9%, 25,8%, 4,9%) līmenis un nozīmīgi paaugstinājās ABL-H (attiecīgi 19,2%, 4,2%, 12,5%) līmenis. Lietojot Trevaclyn (2000 mg/40 mg) vienlaikus ar simvastatīnu, ja salīdzināja ar tikai simvastatīnu vai tikai Trevaclyn (2000 mg/40 mg), lietojot 12 nedēļas, nozīmīgi pazeminājās ZBL-H (attiecīgi -47,9%, -37,0%, -17,0%), TG (attiecīgi -33,3%, -14,7%, -21,6%), apo B (attiecīgi -41,0%, -28,8%, -17,1%), un KH (attiecīgi -29,6%, -24,9%, -9,1%), kā arī ZBL-H:ABL-H (attiecīgi -57,1%, -39,8%, -31,2%), ne-ABL-H (attiecīgi -45,8%, -33,4%, -18,1%), un KH:ABL-H

līmenis (attiecīgi -43,0%, -28,0%, -24,9%) un nozīmīgi pieauga ABL-H līmenis (attiecīgi 27,5%, 6,0%, 23,4%). Sīkāka analīze liecināja, ka Trevaclyn 2000 mg/40 mg vienlaikus ar simvastatīnu, ja salīdzināja ar tikai simvastatīnu, nozīmīgi paaugstināja apo A-I līmeni (attiecīgi 8,6%, 2,3%) un nozīmīgi pazemināja Lp(u) līmeni (attiecīgi -19,8%, 0,0%). Šajā pētījumā netika iekļauta Trevaclyn kombinācijas ar simvastatīnu > 40 mg efektivitāte un drošība.

### Pietvīkums

Trijos plašos klīniskos pētījumos, kur novērtēja pacientu ziņotos pietvīkuma simptomus, pacientiem, kuri lietoja Trevaclyn, pietvīkumu novēroja retāk kā pacientiem, kuri lietoja nikotīnskābi (ilgstošās darbības zāļu formu). Pacientiem, kuri turpināja pirmo pētījumu (24 nedēļas), mērena vai izteiktāka pietvīkuma biežums ar Trevaclyn ārstētiem pacientiem samazinājās un pietuvojās pacientiem ar placebo novērotajam (skatīt 1. zīmējumu), turpretim ar nikotīnskābi (ilgstošās darbības zāļu forma) ārstētajiem pacientiem pietvīkuma biežums palika nemainīgs (pēc 6 nedēļām).

### 1. zīmējums. Vidējais dienu skaits nedēļā ar mēreniem vai izteiktākiem\* pietvīkuma simptomiem no 1.-24. nedēļai



- Trevaclyn (1000 mg/20 mg līdz 2000 mg/40 mg 5. nedēļā)
- ▲ Nikotīnskābe (ilgstošās darbības 1000 mg līdz 2000 mg 5. nedēļā)
- Placebo

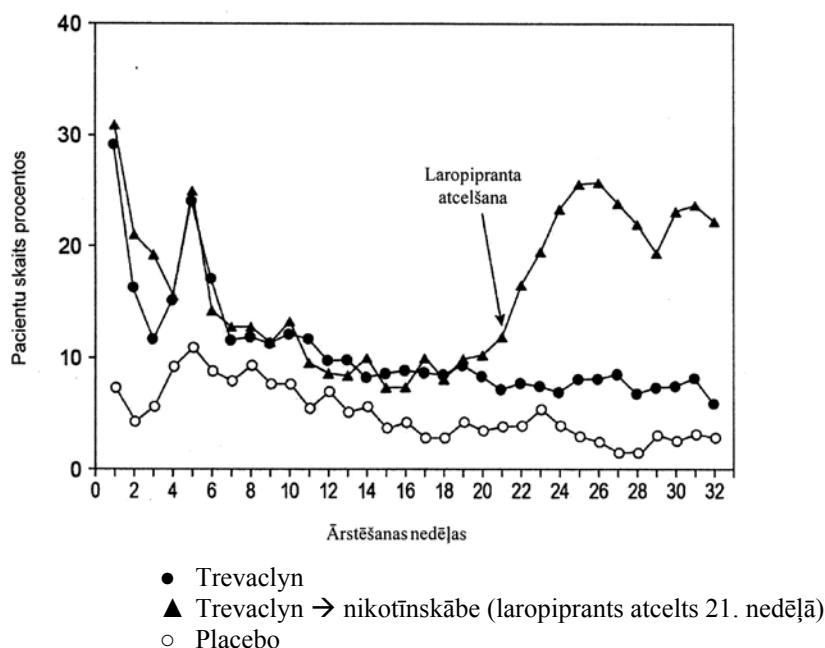
\*Pacientus ar mēreniem, smagiem vai ļoti smagiem pietvīkuma simptomiem ieskaitot  
 †Devu palielinājums 5. nedēļā

Otrā pētījumā (16 nedēļas) tika atļauta acetilsalicilskābes lietošana, un pacientiem, kuri lietoja Trevaclyn, mērenu vai izteiktāku pietvīkumu novēroja tikai dažas dienas nedēļā, kas bija būtiski mazāk kā ar nikotīnskābi (12 nedēļas tika lietota ilgstošās darbības zāļu forma, ko pakāpeniski titrēja no 500 mg līdz 2000 mg) ( $p < 0,001$ ).

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā 32 nedēļu pētījumā, kas tika veikts, lai novērtētu laropipranta atcelšanas ietekmi, tika konstatēts, ka pacientiem ar dislipidēmiju, kuri lietoja Trevaclyn un kuriem laropiprantu atcēla pēc 20 nedēļām, mērenu vai izteiktāku pietvīkumu novēroja ievērojami biežāk (dienu skaita ziņā nedēļas ietvaros) nekā pacientiem, kuri turpināja lietot Trevaclyn,  $p < 0,001$ , 2. attēls. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Trevaclyn, mērena vai izteiktāka pietvīkuma biežums pētījuma laikā samazinājās.

### 2. zīmējums.

Pacientu ar mērena vai izteiktāka pietvīkuma simptomiem skaits procentos no 1.-32. nedēļai



### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojuši no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Trevaclyn visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar iedzimtu homozigotisku hiperholesterinēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus, kas iegūti lietojot Trevaclyn bērniem vecumā no 7 līdz 18 gadiem ar iedzimtu heterozigotu hiperholesterinēmiju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2 apakšpunktā).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

#### Nikotīnskābe

Pēc 2000 mg nikotīnskābes devas lietošanas perorāli divu nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tablešu veidā kopā ar ēdienu nikotīnskābes absorbcijas vidējais maksimālās plazmas koncentrācijas laiks ( $T_{max}$ ) bija 4 stundas, vidējais plazmas koncentrācijas laukums zem līknes ( $AUC_{0-last}$ ) bija aptuveni  $58,0 \mu M \cdot st$  un vidējā maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) bija aptuveni  $20,2 \mu M$ . Perorālā biopieejamība, neatkarīgi no pārtikas lietošanas, ir vismaz 72%, ko pierāda nikotīnskābes atpakaļuzsūkšanās urīnā. Nikotīnskābes biopieejamība nemainās, ja to lieto kopā ar augsta tauku satura maltīti.

#### Laropiprants

Pēc 40 mg laropipranta devas lietošanas perorāli divu nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tablešu veidā kopā ar ēdienu laropiprants uzsūcas strauji, vidējais  $T_{max}$  ir 1 stunda, vidējais  $AUC_{0-\infty}$  ir aptuveni  $13 \mu M \cdot st$  un vidējais  $C_{max}$  ir aptuveni  $1,6 \mu M$ . Absorbcijas ātrumu un pakāpi augsta tauku satura maltīte neietekmē. Laropipranta farmakokinētika ir lineāra,  $AUC$  un  $C_{max}$  pieaug aptuveni proporcionāli devai, un nav pierādījumu, ka klīrenss būtu atkarīgs no laika.

Pēc 40 mg devas laropipranta vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 71%, ja tika lietotas divas nikotīnskābes/laropipranta ilgstošās darbības tabletes tukšā dūšā pirms gulētiešanas.

### Sadalījums

#### Nikotīnskābe

Mazāk par 20% nikotīnskābes saistās ar plazmas olbaltumvielām.

### Laropirants

Pēc 40 mg laropiranta devas lietošanas veseliem indivīdiem vidējais izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 70 litri. Laropirants viegli saistās (> 99%) ar plazmas olbaltumvielām, un saistība nav atkarīga no koncentrācijas. Laropirants šķērso placentāro barjeru žurkām un trušiem.

### Biotransformācija

#### Nikotīnskābe

Nikotīnskābe caur diviem metabolisma ceļiem tiek pakļauta plašam pirmā loka metabolismam, kas nav atkarīgs no devas lieluma un ievadīšanas ātruma. Pirmais metabolisma ceļš izraisa nikotīnamīda adenīna dinukleotīda (NAD) un nikotīnamīda veidošanos. Cilvēkiem nikotīnamīds galvenokārt turpina metabolizēties par N-metīlnikotīnamīdu (MNA) un N-metīl-2-piridon-5-karboksamīdu (2PY). Otrajā metabolisma ceļā glicīns ar nikotīnskābi konjugējas par nikotīnurīnskābi (NUA). Lietojot mazas nikotīnskābes devas vai pie maza uzsūkšanās ātruma dominē pirmais metabolisma ceļš. Ar lielākām devām vai lielāku uzsūkšanās ātrumu NAD metabolisma ceļš ir piesātināts un, pieaugot perorālām devām, nikotīnskābe asinsritē nokļūst neizmainītā veidā. Glicīna metabolisma ceļš klīnisko devu robežās nav piesātināts, ko pamato devai proporcionāls NUA plazmas koncentrācijas pieaugums devās no 1000 mg līdz 2000 mg.

Pētījumos *in vitro* nikotīnskābe un tās metabolīti neinhibēja ar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, vai CYP3A4-katalizētās reakcijas vai ar UGT1A1-katalizēto estradiola 3-glikuronidāciju.

### Laropirants

Laropirants galvenokārt metabolizējas acilglikuronidācijas ceļā un neliela daļa - oksidatīvā metabolisma ceļā, kam seko glikuronīda ekskrecija fekālijās (ar žulti) un urīnā. Laropirants un tā acilglikuronīda konjugāti ir lielākie cilvēka plazmā cirkulējošie elementi. Pētījumi *in vitro* liecināja, ka laropiranta konjugātam acilglikuronīdam, salīdzinot ar laropirantu, ir vismaz 65 reizes mazāka afinitāte pret DP<sub>1</sub>; tādējādi nav sagaidāms, ka tas veicinās kopējo laropiranta DP<sub>1</sub> aktivitāti. Lielākais fekālijās konstatētais elements (73% radioaktivitātes) ir laropirants (satur neabsorbētu aktīvo vielu un/vai hidrolizētu glikuronskābes konjugātu). Urīnā primārais elements ir acilglikuronīda konjugāts (64% radioaktivitātes) ar nelielu izcelsmes vielas daļu (5%). Laropiranta oksidatīvo mehānismu galvenokārt katalizē CYP3A4, turpretim dažādas UGT izoformas (1A1, 1A3, 1A9 un 2B7) katalizē acilglikuronidāciju.

### Eliminācija

#### Nikotīnskābe

Nikotīnskābe galvenokārt izdalās urīnā metabolīta veidā.

### Laropirants

Laropirants galvenokārt eliminējas acilglikuronidācijas ceļā, kam seko glikuronīda izdalīšanās fekālijās (ar žulti) un urīnā. Pēc perorālas <sup>14</sup>C-laropiranta lietošanas cilvēkiem, aptuveni 68% devas konstatēja fekālijās (galvenokārt kā izcelsmes vielu, kas sastāv no neabsorbētas aktīvās vielas un/vai hidrolizēta glikuronskābes konjugāta) un 22% konstatēja urīnā (galvenokārt metabolītus). Lielākā daļa devas tika izdalīta 96 stundu laikā. Pēc 40 mg laropiranta lietošanas divu nikotīnskābes/laropiranta ilgstošās darbības tablešu veidā kopā ar ēdienu šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods (t<sub>1/2</sub>) bija aptuveni 17 stundas. Farmakokinētiskais līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 2 dienās pēc laropiranta devas lietošanas vienu reizi dienā, ar minimālu akumulēšanās AUC (aptuveni 1,3 reizes) un C<sub>max</sub> (aptuveni 1,1 reizi).

### Pacientu grupas

#### Nieru mazspēja

*Trevaclin*: nav pētīta lietošana pacientiem ar nieru mazspēju.

*Nikotīnskābe*: skatīt 4.4 apakšpunktā.

*Laropirants*: 40 mg laropiranta lietošana nedializējamiem pacientiem ar smagu nieru mazspēju neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas laropiranta AUC un C<sub>max</sub>, salīdzinot ar veseliem kontroles

grupas indivīdiem. Tā kā smagas nieru mazspējas gadījumā izmaiņas netika novērotas, nav sagaidāma ietekme pacientiem ar vieglu un mērenu nieru mazspēju; tomēr no šiem pētījumiem nevar secināt par ietekmi pacientiem ar nieru slimīgu gala stadijā vai dializējamiem pacientiem.

#### Aknu mazspēja

*Trevaclyn*: nav pētīta lietošana pacientiem ar aknu mazspēju.

*Nikotīnskābe*: skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktos.

*Laropiprants*: atbilstoši zāļu raksturojumam, kas galvenokārt tiek izdalīti metabolisma veidā, mērena aknu mazspēja nozīmīgi ietekmēs laropipranta farmakokinētiku, paaugstinot AUC un  $C_{max}$  aptuveni attiecīgi 2,8 un 2,2 reizes.

#### Dzimums

*Nikotīnskābe*: atkarībā no dzimuma deva nav jāpielāgo. Dzimums nikotīnskābes (ilgstošās darbības zāļu formas) farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē. Nav novērotas nikotīnskābes perorālās biopieejamības atšķirības vīriešiem un sievietēm, kuri lietoja *Trevaclyn*. Sievietēm novērota nedaudz lielāka nikotīnskābes un nikotīnskābes koncentrācija plazmā kā vīriešiem.

*Laropiprants*: atkarībā no dzimuma deva nav jāpielāgo. Dzimums laropipranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

#### Gados vecāki pacienti

*Nikotīnskābe*: farmakokinētikas dati par gados vecākiem pacientiem ( $\geq 65$  gadiem) nav pieejami. Pacienta vecums nikotīnskābes (ilgstošās darbības zāļu formas) farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē, ko pamato kopējie analīžu dati par 18-65 gadus veciem indivīdiem. Nav novērotas nikotīnskābes perorālās biopieejamības atšķirības dažādu vecumu cilvēkiem.

*Laropiprants*: gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Pacienta vecums laropipranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē.

#### Pediātriskā populācija

*Trevaclyn*: nav pētīta lietošana bērniem.

#### Rase

*Nikotīnskābe*: atkarībā no rases deva nav jāpielāgo. Pacienta rase nikotīnskābes (ilgstošās darbības zāļu formas) farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē, ko pamato farmakokinētikas dati japāņu, balto, melnādaino un Amerikas iezemiešu rasu grupās. Ķīniešu izcelsmes pacientu ārstēšanā, lietojot *Trevaclyn* vienlaikus ar simvastatīnu vai ezetimību/simvastatīnu (īpaši, ja simvastatīna deva ir 40 mg vai lielāka), jāievēro piesardzība. (Skatīt 4.4 apakšpunktā).

*Laropiprants*: atkarībā no rases deva nav jāpielāgo. Pacienta rase laropipranta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē, ko pamato farmakokinētikas dati japāņu, balto, melnādaino un Amerikas iezemiešu rasu grupās.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

#### *Trevaclyn*

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka cilvēkiem šī iedarbība nav būtiska.

Tika vērtēta nikotīnskābes un laropipranta vienlaikus lietošanas drošums suņiem un žurkām. Šo pētījumu toksikoloģiskie dati saskanēja ar tikai nikotīnskābei vai tikai labopiprantam novērotajiem.

#### *Nikotīnskābe*

Žurkām 6 mēnešus pēc devu ievadīšanas, kuru sistēmiskā iedarbība vismaz 179 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC, novēroja kuņģa

deģenerāciju un hepatocītu vakuolāciju. Suņiem 6 mēnešus pēc devu ievadīšanas, kuru sistēmiskā iedarbība vismaz 240 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC, novēroja retinopātiju un/vai radzenes bojājumus.

Nikotīnskābe nebija kancerogēna, ja pelēm to ievadīja visā viņu dzīves laikā. Šajā pētījumā pelēm ievadīja aptuveni 9 līdz 13 reizes lielākas nikotīnskābes devas par cilvēkiem lietotajām 2000 mg/dienā, ko noteica uz mg/m<sup>2</sup>. Nikotīnskābe liecināja par mutagēnu iedarbību *in vitro* analīzēs.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem vai mātītēm, ja iedarbības līmenis aptuveni 391 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem. Nikotīnskābe nebija teratogēna ne žurkām, ne trušiem, ja iedarbības līmeņi aptuveni 253 un 104 reizes, attiecīgi, pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem. Žurkām, fetotoksiska ietekme (būtiski samazināta augļa ķermeņa masa, kas saistīta ar osificētu sakrokaudālo skriemeļu skaita samazināšanos un augļu ar nepilnīgām osifikācijas vietām sastopamības palielināšanos) tika konstatēta bez jebkādam toksicitātes pazīmēm mātītei, ja iedarbības līmenis aptuveni 959 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem. Līdzīgas, ar ārstēšanu saistītas izmaiņas, tika novērotas trušu augļiem, taču ar toksicitātes pazīmēm mātītei, ja iedarbības līmenis aptuveni 629 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc nikotīnskābes ieteicamās dienas devas AUC cilvēkiem.

### Laropiprants

Pelēm līdz pat 6 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novēroja ketonūriju un hepatocelulāro centrilobulāro hipertrofiju. Hepatocelulārā centrilobulārā hipertrofija saskanēja ar grauzējiem specifisku enzīmu indukciju. NOAEL (*no-observed-adverse-effect level*) bija vismaz 118 reizes lielāks kā cilvēkiem novērotais, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Visos suņiem veiktajos pētījumos tika novērots paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis serumā, ja sistēmiskās iedarbības līmenis vismaz 14 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC. Citi efekti netika novēroti suņiem veiktajos pētījumos, pie sistēmiskās iedarbības, kas vismaz 100 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Laropiprants nebija kancerogēns 2 gadus ilgos pētījumos pelēm un žurkām, lietojot lielākās devas, kas bija vismaz 218 līdz 289 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Ģenētiskās toksicitātes pētījumu sērijā laropiprants nebija mutagēns vai klastrogēns.

Netika novērota nelabvēlīga ietekme uz fertilitāti žurku tēviņiem vai mātītēm, ja laropiprantu ievadīja pirms pārošanās vai pārošanās laikā devās, kas vismaz 289 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

Laropiprants nebija teratogēns ne žurkām, ne trušiem, ja sistēmiskās iedarbības līmeņi vismaz 153 un 438 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC. Reproductīvās toksicitātes pētījumi liecināja par nenozīmīgu ar ārstēšanu saistītu vidējās ķermeņa masas pieauguma samazināšanos žurku mātītēm un samazinātu ķermeņa masu auglim, nelielu mazuļu mirstības pieaugumu un papildus ribu skaita pieaugumu un nepilnīgu krūšu segmentu osifikāciju auglim pie sistēmiskās iedarbības, kas vismaz 513 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību cilvēkiem, ko aprēķina pēc cilvēkiem ieteicamās dienas devas AUC.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Hipromeloze (E464)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Nātrijs stearilfumarāts  
Hidroksiopropilceluloze (E463)  
Mikrokristāliskā celuloze (E460)  
Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts

## **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3 Uzglabāšanas laiks**

PVH/aklar blisteri: 2 gadi.  
Alumīnija/alumīnija blisteri: 18 mēneši.

## **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

## **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Necaurspīdīgi PVH/aklar blisteri ar izspiežamu alumīnija pārklājumu, kas vienā blistera kartiņā satur 14 ilgstošās darbības tabletes. Iepakojumā 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 ilgstošās darbības tabletes, multipakas, kas satur 196 (2 iepakojumus pa 98) ilgstošās darbības tabletes un 49 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Alumīnija/alumīnija blisteri ar izspiežamu pārklājumu, kas vienā blistera kartiņā satur 7 ilgstošās darbības tabletes. Iepakojumā 14, 28, 56, 168 ilgstošās darbības tabletes un 32 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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/1/08/458/0012  
EU/1/08/458/013  
EU/1/08/458/014

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 3. jūlijs 2008.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KURŠ(-I) ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā, būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1 modulī.

### Riskvadības plāns (RVP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic farmakovigilances pasākumi, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā atbilstoši reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī apstiprinātajam RVP un jāveic atbilstoši RVP papildinājumi, saskaņojot ar Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*).

Saskaņā ar *CHMP* vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (*PADZ*).

Turklāt, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (alu/alu blisterim)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes  
Nicotinic acid/laropiprant

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 ilgstošās darbības tabletes  
28 ilgstošās darbības tabletes  
56 ilgstošās darbības tabletes  
168 ilgstošās darbības tabletes  
32 x 1 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/458/009 14 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/010 28 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/011 56 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/013 168 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/014 32 x 1 ilgstošās darbības tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trevaclyn

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (PVH/aklar blisterim)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes  
Nicotinic acid/laropiprant

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

14 ilgstošās darbības tabletes  
28 ilgstošās darbības tabletes  
56 ilgstošās darbības tabletes  
84 ilgstošās darbības tabletes  
98 ilgstošās darbības tabletes  
168 ilgstošās darbības tabletes  
196 ilgstošās darbības tabletes  
Multipakas, kas satur 196 (2 iepakojumus pa 98) ilgstošās darbības tabletes  
49 x 1 ilgstošās darbības tabletes

#### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/458/001 14 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/002 28 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/003 56 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/004 84 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/005 98 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/006 168 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/007 196 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/008 49 x 1 ilgstošās darbības tabletes  
EU/1/08/458/012 196 (2 iepakojumi pa 98) ilgstošās darbības tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Trevaclyn

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA KASTĪTES**

**Multipaka ar 196 (2 iepakojumi pa 98) ilgstošās darbības tabletēm – bez blue box (PVH/aklar blisterim)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes  
Nicotinic acid/laropiprant

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra ilgstošās darbības tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu. Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

98 ilgstošās darbības tabletes. Multipakas sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

### **5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/458/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES VAI STRIPIEM**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes  
Nicotinic acid/laropiprant

**2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

MSD

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Trevaclyn 1000 mg/20 mg ilgstošās darbības tabletes nicotinic acid/laropirant

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Trevaclyn un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Trevaclyn lietošanas
3. Kā lietot Trevaclyn
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trevaclyn
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Trevaclyn un kādam nolūkam tās lieto**

Jūsu zāļu nosaukums ir Trevaclyn. Tās satur divas dažādas aktīvās vielas.

- nikotīnskābi, lipīdu līmeni modificējošas zāles, un
- laropirantu, kas nomāc pietvīkuma simptomus, kas ir biežāk sastopamā nikotīnskābes izraisītā blakusparādība.

#### **Kā Trevaclyn darbojas**

##### **Trevaclyn papildus diētai lieto**

- lai samazinātu Jūsu "sliktā" holesterīna līmeni. Tas tiek panākts, samazinot kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, tauku, ko sauc par triglicerīdiem, un apo B (ZBL holesterīna sastāvdaļa) līmeni asinīs;
- lai paaugstinātu "labā" holesterīna (ABL holesterīns) līmeni un apo A-I (ABL holesterīna sastāvdaļa).

#### **Kas man jāzina par holesterīnu un triglicerīdiem?**

Holesterīns ir viens no vairākiem tauku veidiem, kas atrodas Jūsu asinīs. Kopējais holesterīns galvenokārt sastāv no "sliktā" (ZBL) un "labā" (ABL) holesterīna.

ZBL holesterīnu bieži sauc par "slikto", jo tas var uzkrāties pie Jūsu artēriju sienām un veidot pangas. Laika gaitā šīs pangas palielinās un var aizsprostot Jūsu artērijas. Aizsprotojums var palēnināt vai nobloķēt asins plūsmu tādos vitāli svarīgos orgānos kā sirds un smadzenes. Ja asins plūsma tiek nobloķēta, tas var izraisīt infarktu vai insultu.

ABL holesterīnu bieži sauc par "labo" holesterīnu, jo tas pasargā no "sliktā" holesterīna veidošanās artērijās, un tādēļ pasargā no sirds slimībām.

Triglicerīdi ir cits tauku veids Jūsu organismā. Tas var palielināt risku iegūt sirds slimības.

Lielākai daļai cilvēku sākumā nav pazīmju, ka ir problēmas ar holesterīnu. Ārsts Jūsu holesterīna līmeni var noteikt ar vienkāršas asins analīzes palīdzību. Regulāri apmeklējiet savu ārstu, lai varētu kontrolēt holesterīna līmeni, un pārrunājiet tā mērķus ar ārstu.

## **Trevaclyn lieto papildus diētai un fiziskai aktivitātei pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju vai jauktu dislipidēmiju:**

- ja Jūsu holesterīna līmeni nevar kontrolēt tikai ar statīnu (holesterīna līmeni pazeminoša zāļu grupa, kas darbojas aknās);
- ja Jums ir statīnu nepanesamība vai statīnu Jums lietot neiesaka.

Pacientiem ar kombinēto jaukto dislipidēmiju ir augsts „sliktā” ZBL holesterīna un triglicerīdu (tauku veids) līmenis un zems „labā” ABL holesterīna līmenis. Primārā hiperholesterinēmija ir stāvoklis, kura gadījumā ir paaugstināts holesterīna līmenis asinīs. Vārds „primārā” nozīmē, ka hiperholesterinēmijai nav nosakāms cēlonis.

## **2. Kas jāzina pirms Trevaclyn lietošanas**

### **Nelietojiet Trevaclyn šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret nikotīnskābi, pret laropiprantu vai pret kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir aknu problēmas,
- ja Jums ir kuņģa čūla,
- Ja Jums ir arteriālā asiņošana.

Nelietojiet Trevaclyn, ja jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms Trevaclyn lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet ārstam par visām savām medicīniska rakstura problēmām. Pirms zāļu lietošanas un to lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir alerģijas,
- Jums ir bijusi aknu slimība, dzelte (ādas un acu ābolu dzeltenīga nokrāsa, kuru izraisa aknu slimība), vai aknu un žultsceļu slimība,
- Jums ir nieru funkciju traucējumi,
- Jums ir vairogdziedzera darbības traucējumi,
- Jūs pārmērīgi lietojat alkoholiskos dzērienus,
- Jums vai tuviem ģimenes locekļiem ir pārmantoti muskulatūras bojājumi vai Jums jebkad ir bijušas problēmas ar muskuļiem, lietojot ārstēšanā holesterīna līmeni pazeminošas zāles, kuras sauc par “statīniem” vai fibrātiem,
- Jums ir nenoskaidrotas izcelsmes muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai muskuļu vājums. Ja Jums ir šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu,
- Jums ir augsts cukura līmenis asinīs vai diabēts,
- Jums ir sirds funkciju traucējumi,
- Jums ir paredzēta operācija,
- Jums ir podagra,
- Jums ir zems fosfora līmenis asinīs,
- Jums ir vairāk nekā 70 gadu,
- Jūs lietojat simvastatīnu (statīnu) vai zāles, kas satur simvastatīnu un Jūs pēc izcelsmes esat ķīniešs.

Ja neesat pārliecināts, ka jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums, pirms Trevaclyn lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Asins analīzes un to kontrole**

- Regulāri apmeklējiet ārstu, lai pārbaudītu Jūsu ZBL (sliktā) un ABL (labā) holesterīna līmeni un Jūsu triglicerīdu līmeni.
- Pirms Trevaclyn lietošanas ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu aknas.

- Ārsts varētu arī vēlēties, lai Jūs periodiski veicat asins analīzes arī pēc Trevaclyn lietošanas sākšanas, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu aknas un vai nerodas citas blakusparādības.

### **Bērni un pusaudži**

Trevaclyn nav pētīts bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Tādēļ Trevaclyn nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

### **Citas zāles un Trevaclyn**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, vitamīniem un augu izcelsmes uztura bagātinātājiem.

Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat jebko no zemāk uzskaitītā:

- zāles, ko lieto asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa samazināšanai, sauktas par "žultsskābju sekvestrantiem", tādas kā holestiramīns.
- zidovudīnu, zāles, ko lieto HIV ārstēšanai;
- midazolāmu, zāles, ko lieto pirms dažām medicīniskām procedūrām, lai Jūs būtu miegains;
- vitamīnus vai pārtikas piedevas, kas satur nikotīnskābi;
- klopidoģrelu un acetilsalicilskābi, zāles, kas pasargā no kaitīgo trombu veidošanās.
- zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai, sauktas par "statīniem".

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat simvastatīnu (statīnu) vai zāles, kas satur simvastatīnu un Jūs pēc izcelsmes esat ķīniešs.

Ja neesat pārliecināts, ka jebkas no augstāk minētā attiecas uz Jums, pirms Trevaclyn lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Trevaclyn kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

- Lai samazinātu pietvīkuma rašanās risku, nelietojiet alkoholu vai karstus dzērienus vai neēdiet pikantus ēdienus tuvākajā laikā pirms vai pēc Trevaclyn lietošanas.
- Ir svarīgi, ka Jūs ievērojat norādījumus, kas doti 3. apakšpunktā **Kā lietot Trevaclyn**.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Trevaclyn lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Pirms Trevaclyn lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Nav zināms, vai Trevaclyn kaitēs Jūsu bērnam.
- Jūs barojat bērnu ar krūti bērnu vai plānojat barot bērnu ar krūti bērnu. Nav zināms, vai Trevaclyn nokļūs Jūsu pienā. Tomēr Trevaclyn sastāvdaļa nikotīnskābe nokļūst mātes pienā.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts izlems, vai Trevaclyn ir Jums piemērots.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem pacientiem novērots reibonis pēc Trevaclyn lietošanas. Ja Jums ir reibonis, pēc Trevaclyn lietošanas Jums jāizvairās vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Trevaclyn satur laktozi**

Trevaclyn satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Trevaclyn**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.



### **Cik daudz lietot**

- Jums lietošana jāsāk ar vienu tableti dienā.
- Pēc 4 nedēļām ārsts varētu palielināt devu līdz 2 tabletēm dienā.
- Ja Jūs pārstatāt lietot iepriekšējās zāles, kas satur 2000 mg vai vairāk ilgstošas darbības nikotīnskābes, Jūsu ārsts var uzsākt Jūsu ārstēšanu ar divām Trevaclyn tabletēm dienā. Ja terapijas maiņa tiek veikta no zālēm, kas satur mazāk nekā 2000 mg ilgstošas darbības nikotīnskābes, Jums vajadzētu sākt lietot vienu Trevaclyn tableti dienā. Pēc 4 nedēļām ārsts var palielināt Jūsu Trevaclyn devu līdz divām tabletēm dienā.

### **Kā lietot**

- Lietot Trevaclyn vienu reizi dienā, vakarā pirms gulētiešanas.
- Lietot Trevaclyn ēšanas laikā.
- Katru tableti norīt veselā veidā. Lai zāles darbotos kā paredzēts, pirms norīšanas tableti nedrīkst dalīt, lauzt, smalcināt vai košļāt.
- Jāizvairās lietot alkoholiskus vai karstus dzērienus vai neēst pikantus ēdienus, ja tuvojās Trevaclyn devas lietošanas laiks. Tas samazinās pietvīkuma (ādas apsārtums, karstuma sajūta, nieze vai durstīšana, īpaši galvas, kakla, krūšu un muguras augšējās daļas apvidū) rašanās iespēju.
- Aspirīna lietošana pirms Trevaclyn lietošanas nemazinās pietvīkumu vairāk kā lietojot tikai Trevaclyn. Tāpēc lietot aspirīnu, lai mazinātu pietvīkuma simptomus, nav nepieciešams. Ja Jūs lietojat aspirīnu citu iemeslu dēļ, sekojiet ārsta padomam.

### **Ja esat lietojis Trevaclyn vairāk nekā noteikts**

- Pārdozēšanas gadījumā ziņots par sekojošām blakusparādībām: pietvīkums, galvassāpes, nieze, slikta dūša, reibonis, vemšana, caureja, sāpes vēderā/diskomforta sajūta un muguras sāpes.
- Ja esat lietojis vairāk nekā noteikts, nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Trevaclyn**

- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet lietot ierasto devu nākamajā vakarā vai pirms nākamās gulētiešanas. Tomēr, ja neesat lietojis Trevaclyn 7 vai vairāk dienas, pirms Trevaclyn lietošanas atsākšanas konsultējieties ar ārstu.

### **Ja pārtraucat lietot Trevaclyn**

Nepārtrauciet zāļu lietošanu, pirms neesat to pārrunājis ar ārstu. Problēmas ar Jūsu holesterīna līmeni var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Trevaclyn blakusparādības ir:**

#### **Ļoti bieži** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- pietvīkums (kas parasti ir ādas apsārtums, siltuma sajūta, nieze vai durstīšana, īpaši galvas, kakla, krūšu un muguras augšējās daļas apvidū). Ja veidojas pietvīkums, simptomi izteiktāki ir pirmo reizi un parasti ar laiku pāriet.

#### **Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- reibonis
- galvassāpes
- durstoša sajūta rokās vai kājās, notirpums

- caureja
- kuņģa darbības traucējumi vai dedzināšana
- slikta dūša
- vemšana
- nieze
- izsitumi
- nātrene.

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Papildus retos gadījumos ziņots par vienu vai vairākiem zemāk uzskaitītajiem simptomiem kā daļu no alerģiskas reakcijas pret Trevaclyn.

- sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu (angioneirotiskā tūska, var būt nepieciešama neatliekamā palīdzība)
- ģībonis
- apgrūtināta elpošana
- patvaļīga urinācija un vēdera izeja
- auksti sviedri
- trīce
- drebuļi
- paaugstināts asinsspiediens
- lūpu pietūkums
- dedzinoša sajūta
- izsitumi pa visu ķermeni
- locītavu sāpes
- kāju pietūkums
- ātra sirdsdarbība.

**Nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem**

Turklāt, pēcreģistrācijas periodā lietojot Trevaclyn un/vai citas nikotīnskābi saturošas zāles (vienas pašas un/vai kopā ar dažām citām zālēm, kas pazemina holesterīna līmeni asinīs), ziņots par pēkšņu, nopietnu alerģisku reakciju (anafilaktisko šoku). Simptomi bija: ģībonis, aizdusa, sēkšana vai elpošanas traucējumi, sejas, lūpu un mēles tūska, ādas nieze vai nātrene. **Šāda stāvokļa gadījumā nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.** Pēcreģistrācijas periodā lietojot Trevaclyn un/vai citas nikotīnskābi saturošas zāles tika ziņots arī par pūslīšveida izsitumiem.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

## 5. Kā uzglabāt Trevaclyn

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz".

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Trevaclyn satur

- Aktīvās vielas ir nikotīnskābe un laropiprants. Katra tablete satur 1000 mg nikotīnskābes un 20 mg laropipranta.
- Citas sastāvdaļas ir: hipromeloze (E464), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), nātrija stearilfumarāts, hidroksipropilceluloze (E463), mikrokristāliskā celuloze (E460), kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts un magnija stearāts.

Zāles izgatavotas kā ilgstošās darbības tabletes. Tas nozīmē, ka viena vai vairākas aktīvās vielas organismā uzsūcas lēnāk, ilgākā laika posmā.

### Trevaclyn ārējais izskats un iepakojums

Katra ilgstošās darbības tablete ir kapsulas formas, balta vai iedzeltena tablete ar iespiestu "552" vienā pusē.

Necaurspīdīgi PVH/aklar blisteri ar izspiežamu alumīnija pārklājumu, iepakojumā 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 ilgstošās darbības tabletes, iepakojums vairāku kastīšu iepakojumam ar 196 (2 iepakojumi pa 98) ilgstošās darbības tabletēm un 49 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Alumīnija/alumīnija blisteri ar izspiežamu pārklājumu, iepakojumā 14, 28, 56, 168 ilgstošās darbības tabletes un 32 x 1 ilgstošās darbības tabletes perforētos blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

#### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

#### Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32 (0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Česká republika

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

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел.: +357 22866700  
malta\_info@merck.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

Merck Sharp and Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
msd\_sk@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.