

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trevaclyn 1,000 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' aċidu nikotiniku u 20 mg ta' laropirant.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat fiha 128.4 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat.

Pillola bajda għal offwajt, għamla ta' kapsula, li għandha "552" ibbuzzat fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trevaclyn huwa indikat għat-trattament tad-dislipidemija, b'mod partikolari f'pazjenti adulti li għandhom dislipidemija mhallta kkombinata (ikkaratterizzata minn livelli għolja ta' LDL-kolesterol u trigliċeridi u HDL-kolesterol baxx) u f'pazjenti adulti b'iperkolesterolemija primarja (eterozigote familjali u mhux familjali).

Trevaclyn għandu jintuża fil-pazjenti flimkien ma' inibituri HMG-CoA reductase (statins), meta l-effett tat-tbaxxija tal-kolesterol ta' monoterapija b'inibitur HMG-CoA reductase ma jkunx adegwat. Huwa jista' jintuża bħala monoterapija f'dawk il-pazjenti biss li fihom l-inibituri HMG-CoA reductase jkunu kkunsidrati bħala mhux xierqa jew mhux ittollerati. Dieti u trattamenti oħra mhux farmakoloġiċi (eż. eżerċizzju, tnaqqis fil-piż) għandhom jittkomplew matul it-terapija bi Trevaclyn.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża tal-bidu hija pillola waħda li terġi l-mediċina b'mod modifikat (1,000 mg aċidu nikotiniku/20 mg laropirant) darba kuljum. Wara erba' ġimgħat, huwa rakkomandat li l-pazjenti jitmexxew għad-doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg meħuda bħala żewġ pilloli li jerġu l-mediċini b'mod modifikat (1,000 mg/20 mg kull waħda) darba kuljum. Dożi akbar minn 2,000 mg/40 mg kuljum ma ġewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati.

Jekk Trevaclyn ma jitteħidx għal inqas minn 7 ijiem konsekuttivi, il-pazjenti jistgħu jerġgħu jibdedw it-terapija bl-aħħar doża mogħtija. Jekk Trevaclyn ma jitteħidx għal 7 ijiem konsekuttivi jew aktar, il-bidu mill-ġdid tat-terapija għandu jsir bid-doża ta' 1,000 mg/20 mg għal ġimgħa, qabel ma wiehed jgħaddi għad-doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg.

Dawk il-pazjenti li jaqilbu minn 2,000 mg jew aktar ta' aċidu nikotiniku li jerġi l-mediċina bil-mod jistgħu jibdedw Trevaclyn bid-doża ta' 2,000 mg/40 mg. Il-pazjenti li jaqilbu minn anqas minn 2,000 mg ta' aċidu nikotiniku li jerġi l-mediċina bil-mod għandhom jibdedw it-terapija bid-doża tal-bidu ta' 1,000 mg/20 mg u javvanzaw għal doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg wara erba' ġimgħat. Fil-każ tal-pazjenti li jaqilbu minn aċidu nikotiniku ta' rilaxx immedjat għal Trevaclyn, it-terapija

għandha tinbada bid-doża ta' 1,000 mg/20 mg u tghaddi għad-doża ta' manteniment ta' 2,000 mg/40 mg wara erba' gimgħat.

Pazjenti anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Trevaclyn ma gietx stabbilita f'pazjenti pedjatriki li għandhom anqas minn 18-il sena. Dejta mhux disponibbli.

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi

L-użu ta' Trevaclyn f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied jew tal-kliewi ma ġiex studjat. Bhal prodotti mediċinali oħra ta' l-aċidu nikotiniku, Trevaclyn huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom disfunzjoni tal-fwied sinifikanti jew mhux spjegata. Huwa għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi, minhabba li l-aċidu nikotiniku u l-metaboliti tiegħu jitnehhew primarjament mill-kliewi (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Terapija konkomitanti

L-acetylsalicylic acid ma jipprovi l-ebda tnaqqis addizzjonali tal-fawra aktar minn dik miksuba bi Trevaclyn. Għalhekk, mhux mehtieg trattament bl-acetylsalicylic acid biex itaffi s-sintomi tal-fawra (ara sezzjoni 5.1).

Minhabba li l-għoti fl-istess hin ta' sekwestranti ta' l-aċidu biljari jista' jnaqqas il-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali aċidużi bħall-aċidu nikotiniku, huwa rakkomandat li Trevaclyn jingħata > siegħa qabel jew > 4 sigħat wara l-għoti ta' sekwestrant ta' l-aċidu biljari (ara sezzjoni 4.5).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittiehdu shaħ, mal-ikel, filgħaxija jew qabel l-irqad. Biex tippreserva l-karatteristiċi li terhi l-mediċina b'mod modifikat, m'għandekx taqsam, tkisser, tfarrak jew tomgħod il-pilloli qabel ma tiblghghom. Biex titnaqqas il-possibbiltà ta' fawra, persuna għandha tevita li tixrob l-alkohol jew xarbiet shan jew li tiekol ikel pikkanti fil-hin li jinbela' l-prodott mediċinali.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1..
- Disfunzjoni tal-fwied sinifikanti jew mhux spjegata.
- Mard attiv ta' l-ulċera peptika.
- Fsada arterjali.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta Trevaclyn jingħata fl-istess hin ma' statin, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dak il-prodott mediċinali partikolari.

Effetti fuq il-fwied

Il-qlib minn aċidu nikotiniku (kristallin) ta' rilaxx immedjat għal Trevaclyn ma ġiex studjat. Madankollu, sehew kazijiet ta' tossiċità epatika severa, fosthom nekrosi epatika fulminanti, f'pazjenti li qalbu minn aċidu nikotiniku ta' rilaxx immedjat għal aċidu nikotiniku li jahdem fit-tul b'doži ekwivalenti. Għalhekk, il-pazjenti li jaqilbu minn aċidu nikotiniku ta' rilaxx immedjat għal Trevaclyn għandhom jinbdeu bid-doża ta' 1,000 mg/20 mg.

Trevaclyn għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jikkunsmaw kwantitajiet sostanzjali ta' alkohol u/jew li għandhom storja passata ta' mard tal-fwied.

Bhal terapiji ohra li jbaxxu l-lipidi, il-prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku ġew assoċjati ma' testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Iż-zidiet fit-transaminase kienu riversibbli malli twaqqfet it-terapija.

Huma rakkomandati testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel ma tinbeda t-terapija, kull 6 sa 12-il ġimgha għall-ewwel sena, u perjodikament (eż. kull sitt xhur) minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti li jiżviluppaw židiet fil-livelli ta' transaminase għandhom jiġu mmonitorjati sakemm l-abnormalitajiet jitlejqu. Jekk žieda fl-alanine aminotransferase (ALT) jew fl-aspartate aminotransferase (AST) ta' ≥ 3 X ULN tippersisti, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew twaqqif ta' Trevaclyn.

Effett fuq il-muskolu skeletriku

Każijiet rari ta' mijopatija/rhabdomyolysis ġew assoċjati ma' l-ghoti fl-istess hin ta' doži li jibdlu l-livell tal-lipidi ta' aċidu nikotiniku ($\geq 1,000$ mg/kuljum) u inibituri HMG-CoA reductase (statins) (ara sezzjoni 4.8).

It-tobba li jikkunsidraw terapija kkombinata bl-istatins u Trevaclyn għandhom iqisu bil-għaqal il-vantaġġi u r-riskji potenzjali u għandhom jimmonitorjaw sewwa l-pazjenti għal kwalunkwe sinjali u sintomi ta' uġiġh, sensitività, jew dgħjufija fil-muskoli, b'mod partikolari matul l-ewwel xhur tat-terapija u meta d-doża ta' xi wiehed mill-prodotti mediċinali tiżdied. F'sitwazzjonijiet bhal dawn għandu jiġi kkunsidrat creatine kinase (CK) perjodiku fis-serum, iżda ma hemm l-ebda garanzija li tali monitoraġġ se jimpedixxi li ssehh mijopatija severa.

Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' pre-dispożizzjoni għal rhabdomyolysis.

- Età > 70 sena
- Indeboliment tal-kliewi
- Ipotirojdiżmu mhux ikkontrollat
- Storja personali jew familjari ta' disturbi muskolari ereditarji
- Storja preċedent ta' tossiċità muskolari bi statin jew fibrat
- Abbuż mill-alkohol.

Jekk issehh uġiġh muskolari, dgħjufija jew bugħawwieġ waqt li pazjent ikun qiegħed jirċievi Trevaclyn bi statin, għandhom jitkejlu l-livelli CK tagħhom. Jekk dawn il-livelli jinstabu, fin-nuqqas ta' eżerċizzju qawwi, li jkunu elevati ferm (> 5 x ULN), it-trattament għandu jitwaqqaf.

Razza

F'analizi interim tar-riżultati kliniċi ta' studju li għadu għaddej, kumitat indipendenti ta' monitoraġġ tas-sigurtà identifika inċidenza oghla milli mistennija ta' mijopatija f'pazjenti Ċiniżi li kienu qegħdin jiehdu Trevaclyn u simvastatin 40 mg. Għaldaqstant, għandha tinghata attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti Ċiniżi bi Trevaclyn mogħti flimkien ma' simvastatin jew ma' ezetimibe/simvastatin (b'mod partikolari doži ta' simvastatin ta' 40 mg jew oghla). Minhabba li r-riskju ta' mijopatija bi statins huwa relatat mad-doża, l-użu ta' Trevaclyn ma' simvastatin 80 mg jew ma' ezetimibe/simvastatin 10/80 mg mhuwiex rakkomandat f'pazjenti Ċiniżi. Mhuwiex magħruf jekk hemmx riskju miżjud ta' mijopatija f'pazjenti Asjatiċi oħrajn ikkurati bi Trevaclyn mogħti fl-istess hin ma' simvastatin jew ma' ezetimibe/simvastatin.

Disfunzjoni tal-fwied

Minhabba li l-aċidu nikotiniku u l-metaboliti tiegħu jitnehhew mill-kliewi, Trevaclyn għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom disfunzjoni tal-kliewi.

Effett fuq il-glukożju

Il-prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku ġew assoċjati ma' židiet fil-livelli ta' glukożju fid-demm (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti dijabetiċi jew potenzjalment dijabetiċi għandhom jiġu osservati mill-qrib. Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament fid-dieta u/jew fit-terapija ipoglikemika.

Sindrome koronarju akut

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku oħrajn, għandha tintuża kawtela meta Trevaclyn jintuża f'pazjenti b'angina instabbli jew fil-fażi akuta ta' MI, b'mod partikolari meta dawn il-pazjenti jkunu qegħdin jirċievu wkoll prodotti mediċinali vasoattivi bhal nitrati, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, jew sustanzi ta' imblokk adrenerġiċi.

Effetti ematoloġiċi

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku oħrajn, Trevaclyn (2,000 mg/40 mg) ġie assoċjat ma' tnaqqis żgħir fl-għadd tal-plejtlits (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, il-pazjenti sottoposti għal kirurgija għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni.

Effett fuq l-aċidu uriku

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku oħrajn, Trevaclyn (2,000 mg/40 mg) ġie assoċjat ma' żidiet żgħar fil-livelli ta' l-aċidu uriku (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, Trevaclyn għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bil-gotta jew predisposti għaliha.

Ipfosfatemja

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku oħrajn, Trevaclyn kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir fil-livelli ta' fosfru. Għalhekk, il-pazjenti b'riskju għal ipofosfatemija għandhom jiġu sorveljati mill-qrib.

Informazzjoni oħra

Bhal fi prodotti mediċinali ta' l-aċidu nikotiniku oħrajn, pazjenti bi storja ta' suffejra, disturbi epato-biljari jew ulċera peptika għandhom jiġu osservati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Sustanza mhux attiva

Trevaclyn fih il-lattożju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, id-defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin tal-glukożju-galattożju m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ix-xorb tal-alkohol jew ta' xorb shun jew it-teħid ta' ikel pikkanti jista' jkabbar l-effetti ta' fawra u għalhekk dawn għandhom jiġu evitati mal-hin ta' ingestjoni ta' Trevaclyn.

L-aċidu nikotiniku

Effetti ta' l-aċidu nikotiniku fuq prodotti mediċinali oħra

Terapija kontra l-pressjoni għolja: L-aċidu nikotiniku jista' jqawwi l-effetti ta' sustanzi ta' imblokk ganglijoniċi u prodotti mediċinali vasoattivi bhal nitrati, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, u sustanzi li jimblokkaw ir-riċetturi adrenerġiċi, li jwassal għal pressjoni baxxa posturali.

Inibituri HMG-CoA reductase: Meta simvastatin jithallat ma' l-aċidu nikotiniku, kienet osservata zieda modesta fl-AUC u l-C_{max} ta' l-aċidu ta' simvastatin (il-forma attiva ta' simvastatin), li jista' ma jkollhiex rilevanza klinika. L-interazzjoni farmakokinetika ta' Trevaclyn ma' l-istatins ġiet studjata biss b'simvastatin (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq l-aċidu nikotiniku

Sekwestranti ta' l-aċidu biljari: Minhabba li l-għoti fl-istess hin ta' sekwestranti ta' l-aċidu biljari jista' jnaqqas il-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali aċidużi bħall-aċidu nikotiniku, huwa rakkomandat li Trevaclyn jingħata > siegħa qabel jew > 4 siegħat wara l-għoti ta' sekwestrant ta' l-aċidu biljari.

Supplimenti li fihom l-aċidu nikotiniku: Vitamini jew supplimenti nutrizzjonali oħra li fihom (≥ 50 mg/gurnata) ta' aċidu nikotiniku (jew nicotinamide) ma ġewx studjati ma' Trevaclyn. It-tobba għandhom jikkunsidraw l-ammont ta' aċidu nikotiniku meħud mill-vitamini u s-supplimenti nutrizzjonali meta jordnaw Trevaclyn.

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali / testijiet tal-laboratorju: F'testijiet tal-glukożju fl-awrina, l-aċidu nikotiniku jista' jagħti wkoll reazzjonijiet pożittivi foloz ma' soluzzjoni tas-sulfat kupriku (reaġent ta' Benedict).

Laropiprant

Effetti ta' laropiprant fuq prodotti mediċinali ohra

Midazolam: Dożi multipli ta' laropiprant 40 mg ma affettwawx il-farmakokinetika ta' midazolam, substrat sensitiv ta' CYP3A4. Għalhekk, laropiprant mhuwiex induttur jew inibitur ta' CYP3A4. Madankollu, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' metabolit ta' midazolam, l'-hydroxymidazolam, żdiedu b'madwar darbtejn b'diversi dożi ta' laropiprant. Minhabba li l'-hydroxymidazolam huwa metabolit attiv, l-effett sedattiv ta' midazolam jista' jżied u għandha tintuża kawtela meta laropiprant jingħata fl-istess hin ma' midazolam.

Prodotti mediċinali ohra: L-ghoti fl-istess hin ta' laropiprant 40 mg ma' midazolam zied l-AUC_{0-∞} u l-C_{max} ta' l'-hydroxymidazolam, metabolit ta' midazolam, bi 98 % u 59 %, rispettivament.

l'-hydroxymidazolam huwa metabolizzat prinċipalment mill-*uridine diphosphate-glucuronosyltransferases* (UGT) 2B4 u 2B7. Studji kliniċi u *in vitro* jsostnu l-konkluzjoni li laropiprant huwa inibitur hafif għal moderat ta' UGT2B4/UGT2B7. Huma ftit hafna l-prodotti mediċinali li huma magħrufa li jiġu metabolizzati prinċipalment minn UGT2B4 jew UGT2B7. Għandha tintuża attenzjoni meta Trevaclyn jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati primarjament minn UGT2B4 jew UGT2B7, per eżempju zidovudine.

Fi studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott, laropiprant ma kellu ebda effetti kliniċi sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' dawn il-prodotti mediċinali li ġejjin: simvastatin, warfarin, kontraċettivi orali, rosiglitazone u digoxin. Fuq il-bażi ta' din l-informazzjoni, laropiprant mhux mistenni li jikkawża interazzjonijiet ma' substrati ta' l-isoenzimi CYP 3A4, 2C9, 2C8 u l-glikoproteina-P umana (P-gp). Fi studji *in vitro*, laropiprant ma impediex reazzjonijiet medjati minn CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP2E1.

Clopidogrel: Fi studju kliniku, ma kien hemm ebda effett sinifikanti ta' laropiprant fuq l-inibizzjoni ta' aggregazzjoni tal-plejtlits indotti mill-ADP bi clopidogrel, iżda kien hemm żieda modesta fl-inibizzjoni ta' aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen bi clopidogrel. Dan l-effett mhuwiex probabbli li jkun klinikament importanti minhabba li laropiprant ma ziedx il-hin ta' fsada meta mogħti fl-istess hin ma' clopidogrel tul l-intervall tad-dożagġ.

Acetylsalicylic acid: Fi studju kliniku, l-ghoti fl-istess hin ta' laropiprant ma' l-acetylsalicylic acid ma kellux effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen jew fuq il-hin tal-fsada meta mqabbel ma' trattament bl-acetylsalicylic acid biss (ara sezzjoni 5.1).

Acetylsalicylic acid u clopidogrel: Fi studju kliniku f'pazjenti dislipidimiċi li kienu qed jirċievu kemm acetylsalicylic acid (81 mg) kif ukoll clopidogrel (75 mg), laropiprant ikkawża inibizzjoni temporanja (4 sigħat wara d-doża) tal-funzjoni tal-plejtlits *in vivo* (hekk kif evalwat minn studji dwar il-hin ta' kemm iddum il-fsada u t-twaħħil tal-plejtlits), iżda ftit li xejn kellu effett tul l-intervall bejn id-dożi. Pazjenti li jirċievu Trevaclyn fl-istess hin ma' acetylsalicylic acid u clopidogrel għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib hekk kif rakkomandat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawk il-prodotti mediċinali u għandhom ikunu mgħarrfa li jista' jkun li jdum aktar mis-soltu biex jieqaf johroġ id-demmu u li għandhom jirrapportaw kwalunkwe fsada mhux tas-soltu (sit jew kemm idum) lit-tabib tagħhom.

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq laropiprant

Inibitur ta' CYP3A4: Clarithromycin (inibitur b'saħħtu ta' CYP3A4 u P-gp) ma kellux effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant. Laropiprant mhux substrat tal-P-gp umana, u għalhekk inibituri ohra ta' CYP3A4 u/jew P-gp ukoll mhumiex mistennija li jkollhom impatt kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Trevaclyn

M'hemm ebda informazzjoni dwar l-użu kombinat ta' l-aċidu nikotiniku u laropiprant f'nisa tqal. Il-kombinazzjoni ma gietx ittestjata fi studji tat-tossiċità riproduttiva. Mhux maghruf ir-riskju potenzjali għall-bniedem. Għalhekk Trevaclyn m'għandux jintuza waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm bżonn ċar.

Aċidu nikotiniku

M'hemm ebda dejta adegwata mill-użu ta' aċidu nikotiniku f'doża għolja f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità fl-iżvilupp tal-fetu f'doži għoljin ta' aċidu nikotiniku (ara sezzjoni 5.3).

Laropiprant

M'hemm ebda dejta mill-użu ta' laropiprant f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew tossiċità fl-iżvilupp tal-fetu f'doži għoljin ta' laropiprant (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Trevaclyn

Ma sarux studji bi Trevaclyn fuq bhejjem ireddgħu. Deċiżjoni dwar jekk jitkompliex/jitwaqqaf it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqaf it-terapija għandha ssir billi jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Trevaclyn għall-mara.

Aċidu nikotiniku

L-aċidu nikotiniku johroġ fil-halib tas-sider tal-bniedem.

Laropiprant

Mhux maghruf jekk laropiprant johroġ fil-halib tas-sider uman. Studji fuq bhejjem urew il-hruġ ta' laropiprant fil-halib.

Fertilità

Studji f'annimali mhumiex biżżejjed fir-rigward ta' indeboliment fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3)

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Meta wiehed isuaq vetturi jew ihaddem magni, irid iżomm f'moħħu li ġew irrappurtati każi ta' sturdament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi provi kliniċi, aktar minn 2,500 pazjent irċeview Trevaclyn waħdu jew ma' inibitur HMG-CoA reductase. Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief u għaddiena.

Fawra

Il-fawra hija l-aktar reazzjoni avversa komuni ta' Trevaclyn. Il-fawra hija prominenti l-aktar fir-ras, l-għonq u l-parti ta' fuq tat-torso. Fi grupp ta' erba' provi kliniċi attivi jew ikkontrollati bil-plaċebo (N=4,747, n=2,548 li ħadu Trevaclyn), il-fawra kienet irrappurtata mill-investigatur bħala reazzjoni avversa possibbli, probabbli, jew definittivament marbuta mal-kura fi 12.3 % tal-pazjenti li ħadu Trevaclyn. F'dawn l-istudji, il-perċentwali ta' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Trevaclyn, aċidu nikotiniku (formulazzjonijiet li jerġu l-medicina bil-mod miġburin f'daqqa) jew plaċebo/simvastatin miġburin f'daqqa li ma komplewx it-trattament minħabba xi sintomu relatat mal-fawra (fawra, shana, ħakk u tingiż) kien ta' 7.2 %, 16.6 %, u 0.4 %, rispettivament. Il-każijiet ta' twaqqif tal-kura minħabba reazzjonijiet avversi speċifiċi oħra fost il-pazjenti li kienu qegħdin jiehdu Trevaclyn ma kinux frekwenti (< 1 %)

Reazzjonijiet avversi totali bi Trevaclyn

Minbarra l-fawra, ir-reazzjonijiet kliniċi avversi rrappurtati mill-investigaturi bħala possibbilment, probabbilment, jew definittivament relatati ma' Trevaclyn f'≥1 % tal-pazjenti trattati bi Trevaclyn

wahdu (n=947) jew mogħti fl-istess hin ma' statin (n=1,601) u reazzjonijiet avversi li klinikament huma sinifikattivi (<1%), sa sena huma elenkati hawn taħt.

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skond dawn li ġejjin: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), Rari hafna ($< 1/10,000$).

Sistema ta' Klassifika ta' l-Organu	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva (ara taħt)	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament, uġiġh ta' ras, parasteżija	Komuni
Disturbi vaskulari	Fwawar	Komuni hafna
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, dispepsja, dardir, rimettar	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Eritema, hakk, raxx, urtikarja	Komuni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Sensazzjoni ta' shana	Komuni
Investigazzjonijiet	Židiet fl-ALT u/jew fl-AST (konsekuttivi, $\geq 3 \times \text{ULN}$), glukows tas-sawm, aċidu uriku (ara taħt)	Komuni
	Židiet fil-CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), bilirubin totali, tnaqqis fil-fosfru u fl-ġhadd tal-plejtlits (ara taħt)	Mhux komuni

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kienet irrappurtata reazzjoni li apparentement kienet sensitività eċċessiva (< 1 %). Din hija kkaratterizzata minn bosta sintomi li jistgħu jinkludu: angjoedema, hakk, eritema, parasteżija, telfien mis-sensi, rimettar, urtikarja, fawra, dispneja, dardir, inkontinenza ta' l-awrina u l-ippurgar, għaraq kiesah, roġha, kesha, pressjoni tad-demem aktar għolja, nefha fix-xufftejn, sensazzjoni ta' hruq, eruzzjoni tal-medicina, artralġja, nefha fis-sieq, u takikardija.

Investigazzjonijiet

Židiet ċari u persistenti tat-transaminases fis-serum ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti (ara sezzjoni 4.4). Fl-istudji kliniċi kkontrollati, l-inċidenza taż-żidiet kliniċi importanti fit-transaminases fis-serum (ALT u/jew AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, konsekuttivi) kienet ta' 1.0 % għall-pazjenti trattati bi Trevaclyn bi jew mingħajr statin. Dawn iż-żidiet generalment kienu bla sintomi u reġġhu lura għal-linja bażi wara t-twaqqif tat-terapija jew bi trattament li ssokta.

Židiet kliniċi importanti ta' CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) deħru f'0.3 % tal-pazjenti trattati bi Trevaclyn bi jew mingħajr statin (ara sezzjoni 4.4).

Valuri abnormali ohra tal-laboratorju li ġew irrappurtati kienu židiet fl-LDH, fil-glukożju waqt sawm, fl-aċidu uriku, fil-bilirubina totali, u fl-amylase, u tnaqqis fil-fosfru u fl-ġhadd tal-plejtlits (ara sezzjoni 4.4).

Bħal bi prodotti medicinali ohra ta' l-aċidu nikotiniku, židiet fil-glukożju tas-sawm (żieda medja ta' madwar 4 mg/dL), u aċidu uriku (bidla medja mil-linja bażi ta' +14.7 %), u tnaqqis fl-ġhadd tal-plejtlits (bidla medja mil-linja bażi ta' -14.0 %) ġew irrappurtati fi provi kliniċi kkontrollati ma' Trevaclyn (2,000 mg/40 mg) (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti bid-dijabete, ġiet osservata żieda medja fil-HbA1c ta' 0.2 % (fejn modifika ta' terapija ipoglimika kienet permessa).

Esperjenza ta' Wara t-Tqeghid fis-Suq u Esperjenza Ohra fir-rigward ta' Provi Kliniċi

Reazzjonijiet avversi addizzjonali li ġew irrappurtati f' użu ta' wara t-tqeghid fis-suq bi Trevaclyn jew bi prodotti mediċinali ta' aċidu nikotiniku ohra (bi jew minghajr statin) fi frekwenza mhux maghrufa jew fi provi kliniċi bi Trevaclyn (< 1% tal-pazjenti) jew bi prodotti mediċinali ta' aċidu nikotiniku ohrajn (bi jew minghajr statin) jinkludu li ġejjin:

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet: Rinite.

Disturbi fis-sistema immunitarja: Xokk anafilattiku, angjoedema, sensittività eċċessiva tat-tip I.

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni: Indeboliment tat-tolleranza għall-glukows, gotta.

Disturbi psikjatriċi: Ansjetà, nuqqas ta' rqaq.

Disturbi fis-sistema nervuża: Emigranja, sinkope.

Disturbi fl-ġhajnejn: Edema makulari taċ-ċistojde, amblijopija tossika.

Disturbi fil-qalb: Fibrillazzjoni atriċjali u aritmiji ohra tal-qalb, palpitazzjonijiet, takikardija.

Disturbi vaskulari: Pressjoni baxxa, pressjoni baxxa ortostatika.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali: Dispneja.

Disturbi gastro-intestinali: Uġiġħ addominali, edema fil-ħalq, tifwiq, ulċera peptika.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara: Suffejra.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda: Acanthosis nigricans, ġilda xotta, pigmentazzjoni eċċessiva, raxx makulari, ġharaq (bil-lejl jew kiesaħ), raxx vesikulari jew vesikulobulluż.

Disturbi muskolu-skeltrali u tal-connective tissue: Dghjufija fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli.

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata: Astenja, kesha, edema fil-wiċċ, edema ġeneralizzata, uġiġħ, edema periferali.

4.9 Doża eċċessiva

Trevaclyn

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa raġonevoli li jintużaw il-miżuri sintomatiċi u supportivi tas-soltu. Ġew irrappurtati każi ta' doża eċċessiva; l-akbar doża ta' Trevaclyn li ttiehdet kienet 5,000 mg/100 mg. Il-pazjenti kollha rkupraw minghajr sekwelli. L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b' mod komuni mill-persuni li rċeview din id-doża oghla kienu konsistenti ma' doża għolja ta' aċidu nikotiniku u kienu jinkludu: fawra, uġiġħ ta' ras, ħakk, dardir, sturdament, rimettar, dijarea, uġiġħ/skonfort epigastriku u addominali, u wġiġħ fid-dahar. L-abnormalitajiet tal-laboratorju kienu jinkludu żidiet fl-amylase u l-lipase, tnaqqis fl-ematokrit u demm moħbi fl-ippurgar.

L-aċidu nikotiniku

Għal doża eċċessiva ta' aċidu nikotiniku, għandhom jintużaw miżuri supportivi.

Laropiprant

Waqt provi kliniċi kkontrollati f'individwi b'saħħithom, dozi singoli sa 900 mg laropiprant u dozi multipli sa 450 mg darba kuljum għal 10 ijiem ġeneralment kienu ttollerati sewwa. M'hemmx esperjenza b'dozi 'l fuq minn 900 mg fil-bnedmin. Kienet osservata aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen imtawla f'individwi li ħadu bosta dozi ta' 300 mg jew aktar (ara sezzjoni 5.1).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jimmodifikaw il-lipidi, aċidu nikotiniku u derivattivi, Kodiċi ATC: C10AD52.

Trevaclyn fih l-aċidu nikotiniku, li f'dozi terapewtiċi huwa sustanza li timmodifika l-lipidi, u laropiprant, antagonist selettiv b'saħħtu tar-riċettur tal-prostaglandin D₂ (PGD₂) sottotip 1 (DP₁). L-aċidu nikotiniku jbaxxi l-livelli tal-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità baxxa (LDL-C), tal-kolesterol totali (TC), tal-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità baxxa ħafna (VLDL-C), ta' l-apolipoproteina B (apo B, il-proteina LDL prinċipali), tat-trigliceridi (TG), u tal-lipoproteina(a) (Lp(a), partikula LDL modifikata) u jgħolli l-livelli tal-kolesterol ta' lipoproteini ta' densità għolja (HDL-C) u ta' l-

apolipoproteina A-I (apo A-I, il-komponent prinċipali ta' proteina ta' l-HDL). Laropirant irażżan il-fawra medjata minn PGD₂ assoċjata ma' l-ghoti ta' l-aċidu nikotiniku. Laropirant m'għandu l-ebda effett fuq il-livelli tal-lipidi u lanqas ma jinterferixxi ma' l-effetti ta' l-aċidu nikotiniku fuq il-lipidi.

Aċidu nikotiniku

Il-mod kif jaħdem

Il-mekkanizmi li bihom l-aċidu nikotiniku jimmodifika l-profil tal-lipidi fil-plasma mhuwiex mifhum kompletament. L-aċidu nikotiniku jimpedixxi r-rilaxx ta' aċidi grassi ħielsa (FFA – free fatty acids) mit-tessut xaħmi, li jista' jikkontribwixxi għat-tnaqqis fl-LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, u Lp(a) fil-plazma, kif ukoll għaž-żieda fl-HDL-C, u l-apo A-I, li kollha huma assoċjati ma' riskju kardjovaskulari aktar baxx. Spjegazzjonijiet oħra li ma jinvolkawx it-tnaqqis tal-FFA bhala l-fattur prinċipali tal-modifika tal-profil tal-lipidi jinkludu l-inibizzjoni medjata mill-aċidu nikotiniku tal-lipoġenesi *de novo* u l-esterifikazzjoni ta' l-aċidi grassi għal TG fil-fwied.

Effetti farmakodinamiċi

L-aċidu nikotiniku jikkawża ċaqliq relattiv fid-distribuzzjoni tas-sottokategoriji ta' LDL minn partikoli żgħar u densi (l-aktar aterogeniċi) għal partikoli LDL akbar. L-aċidu nikotiniku jgħolli wkoll is-sottofrazzjoni ta' l-HDL₂ għal livell oghla mis-sottofrazzjoni HDL₃, u b'hekk iżid il-proporzjon HDL₂:HDL₃, li huwa assoċjat ma' tnaqqis fir-riskju ta' mard kardjovaskulari. Huwa ipotizzat li l-HDL jipparteċipaw fit-trasport tal-kolesterol mit-tessuti lura lejn il-fwied, li jrażżnu l-infjammazzjoni vaskulari assoċjata ma' l-aterosklerozi, u li għandhom effetti anti-ossidattivi u anti-trombotiċi.

Bhal-LDL, il-lipoproteini rikki fit-trigliceridi miżjuda bil-kolesterol, fosthom il-VLDL, il-lipoproteini ta' densità intermedja (IDL), u l-fdalijiet jistgħu wkoll jippromwovu l-aterosklerozi. Livelli għoljin ta' TG fil-plazma sikwit jinstabu fi trijade ma' livelli baxxi ta' HDL-C u partikoli żgħar ta' LDL, kif ukoll flimkien ma' fatturi ta' riskju metaboliċi mhux lipidi għal mard tal-qalb koronarju (CHD).

It-trattament bl-aċidu nikotiniku jnaqqas ir-riskju ta' mewt u episodji kardjovaskulari, u jrażżan il-progressjoni jew itejjeb ir-rigressjoni tal-leżjonijiet aterosklerotiċi. Il-Proġett tal-Medicina Koronarja, studju ta' hames snin li tlesta fl-1975, wera li l-aċidu nikotiniku kellu benefiċċju statistikament sinifikanti fit-tnaqqis ta' l-infarti mijokardijaċi (MI) rikorrenti mhux fatali f'irġiel ta' bejn 30 u 64 sena bi storja ta' MI. Għalkemm il-mortalità totali kienet simili fiż-żewġ gruppi wara hames snin, fl-istudju kumulattiv ta' wara (*cumulative follow-up*) li dam għaddej hmistax-il sena kien hemm 11 % anqas imwiet fil-grupp ta' l-aċidu nikotiniku meta mqabbel mal-grupp tal-placebo.

Laropirant

Il-mod kif jaħdem

Il-fawra indotta mill-aċidu nikotiniku hija medjata primarjament mir-rilaxx tal-prostaglandin D₂ (PGD₂) fil-ġilda. Studji ġenetiċi u farmakoloġiċi f'mudelli ta' l-animali taw evidenza li l-PGD₂, li jaħdem permezz tad-DP₁, wiehed miż-żewġ riċetturi għall-PGD₂, għandu rwol prinċipali fit-tifwir indott mill-aċidu nikotiniku. Laropirant huwa antagonist qawwi u selettiv tad-DP₁. Laropirant mhux mistenni li jimpedixxi l-produzzjoni tal-prostaglandins.

Effetti farmakodinamiċi

Laropirant ġie muri li huwa effettiv biex inaqas is-sintomi ta' fawra indotti mill-aċidu nikotiniku. It-tnaqqis fis-sintomi ta' fawra (evalwati mill-kwestjonarji fil-pazjenti) kien korrelat ma' tnaqqis fil-vażodilatazzjoni indotta mill-aċidu nikotiniku (evalwata bil-kejl tal-fluss tad-demmi fil-ġilda). F'individwi b'saħħithom li rċevew Trevaclyn, it-trattament ta' qabel bl-acetylsalicylic acid 325 mg ma kellu ebda effetti benefiċi addizzjonali fit-tnaqqis tas-sintomi ta' fawra indotti mill-aċidu nikotiniku meta mqabbel ma' Trevaclyn waħdu (ara sezzjoni 4.8).

Laropirant għandu affinità wkoll għar-riċettur tat-thromboxane A₂ (TP) (għalkemm huwa sostanzjalment anqas b'saħħtu fit-TP meta mqabbel mad-DP₁). TP għandu rwol fil-funzjoni tal-plejtlits; madankollu, dozi terapewtiċi ta' laropirant ma kellhom ebda effetti kliniku rilevanti fuq il-hin tal-fsada u l-aggregazzjoni tal-plejtlits indotta mill-collagen (ara sezzjoni 4.5).

Studji kliniċi

Effetti fuq il-lipidi

Trevaclyn kien effikaċji b' mod konsistenti fis-subpopolazzjonijiet ta' pazjenti prespeċifikati kollha definiti permezz tar-razza, is-sess, il-livelli bażiċi ta' LDL-C, HDL-C u TG, jew l-età u l-istejtus tad-dijabete.

Fi studju b'aktar minn ċentru wiehed, double blind, ikkontrollat bi placebo ta' 24 ġimġha, pazjenti li hadu Trevaclyn (2,000 mg/40 mg) bi jew mingħajr statin, meta mqabbla ma' placebo, kellhom tnaqqis sinifikanti fl-LDL-C (-18.9 % vs. -0.5 %), TG (-21.7 % vs. 3.6 %), LDL-C:HDL-C (-28.9 % vs. 2.3 %), non-HDL-C (-19.0 % vs. 0.8 %), apo B (-16.4 % vs. 2.5 %), TC (-9.2 % vs. -0.6 %), Lp(a) (-17.6 % vs. 1.1 %), u TC:HDL-C (-21.2 % vs. 1.9 %) kif ukoll żidiet sinifikanti fl-HDL-C (18.8 % vs. -1.2 %), u l-apo A-I (11.2 % vs. 4.3 %) kif imkejla mill-bidla perċentwali mil-linja bażi. B' mod ġenerali, l-effetti tat-trattament bejn il-gruppi fuq il-parametri kollha tal-lipidi kienu konsistenti tul is-sottogruppi kollha tal-pazjenti eżaminati. Il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Trevaclyn, aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod), jew placebo kienu qegħdin jiehdu wkoll statins (29 % atorvastatin [5-80 mg], 54 % simvastatin [10-80 mg], 17 % statins oħra [2.5-180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), li 9 % minnhom kienu qegħdin jiehdu wkoll ezetimibe [10 mg]. L-effett fuq il-lipidi kien simili kemm jekk Trevaclyn inghata bhala monoterapija kif ukoll jekk żdied ma' terapija kontinwa bl-istatins bi jew mingħajr ezetimibe.

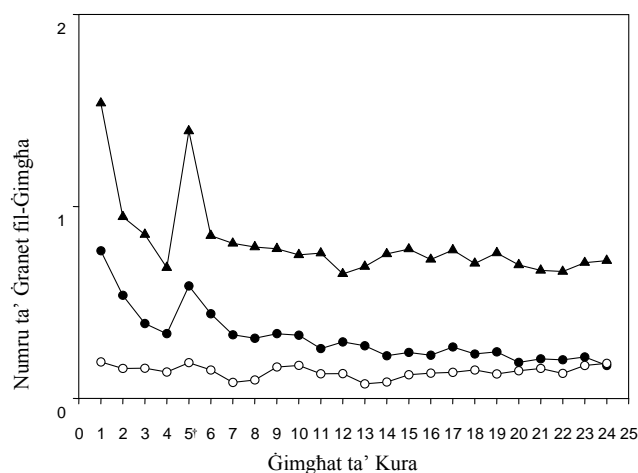
Ir-risponsi tal-LDL-C, HDL-C u TG aġġustati għall-placebo dehru akbar fost in-nisa meta mqabbla ma' l-irġiel u dehru akbar fost pazjenti anzjani (≥ 65 sena) meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar fl-età (< 65 sena).

Fi studju fattorjali, multi-ċentri, *double-blind*, ta' 12-il ġimġha, Trevaclyn 1,000 mg/20 mg mogħti fl-istess hin ma' simvastatin, meta mqabbel ma' simvastatin wahdu jew Trevaclyn 1,000 mg/20 mg wahdu, għal 4 ġimġhat, naqqas b' mod sinifikanti l-LDL-C (-44.2%, -37.4%, -8.2% rispettivament), it-TG (-25.8%, -15.7%, -18.7% rispettivament), it-TC (-27.9%, -25.8%, -4.9% rispettivament) u zied b' mod sinifikanti l-HDL-C (19.2%, 4.2%, 12.5% rispettivament). Trevaclyn 2,000 mg/40 mg mogħti flimkien ma' simvastatin, meta mqabbel ma' simvastatin wahdu jew ma' Trevaclyn 2,000 mg/40 mg wahdu għal 12-il ġimġha, naqqas b' mod sinifikanti LDL-C (-47.9 %, -37.0 %, -17.0 % rispettivament), TG (-33.3 %, -14.7 %, -21.6 % rispettivament), apo B (-41.0 %, -28.8 %, -17.1 % rispettivament), u TC (-29.6 %, -24.9 %, 9.1 % rispettivament), kif ukoll LDL-C:HDL-C (-57.1 %, -39.8 %, -31.2 % rispettivament), non-HDL-C (-45.8 %, -33.4 %, -18.1 % rispettivament), u TC:HDL-C (-43.0 %, -28.0 %, -24.9 % rispettivament), u zied b' mod sinifikanti HDL-C (27.5 %, 6.0 %, 23.4 % rispettivament). Analizi addizzjonali wriet li Trevaclyn 2,000 mg/40 mg mogħti fl-istess hin ma' simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin wahdu zied b' mod sinifikanti l-apo A-I (8.6 %, 2.3 % rispettivament) u naqqas b' mod sinifikanti l-Lp(a) (-19.8 %, 0.0 % rispettivament). L-effikaċja u s-sigurtà ta' Trevaclyn f' kombinazzjoni ma' simvastatin > 40 mg ma kinux inkluzi f' dan l-istudju.

Fwawar

Fi tliet provi kliniċi kbar li kejlju s-sintomi ta' fawra rrapportati mill-pazjenti stess, il-pazjenti li hadu Trevaclyn esperjenzaw anqas fawra minn dawk li hadu l-aċidu nikotiniku (formulazzjonijiet li jerħu l-medicina bil-mod). Fil-pazjenti li komplew fl-ewwel studju (24 ġimġha), il-frekwenza ta' fawra moderata jew akbar f' pazjenti trattati bi Trevaclyn naqset jew avvċinat dik tal-pazjenti li rċevew placebo (ara Figura 1), filwaqt li fil-pazjenti trattati bl-aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod) il-frekwenza tal-fwawar baqgħet kostanti (wara Ġimġha 6).

Figura 1. Ammont medju ta' granet fil-gimgha b'sintomi moderati jew akbar* ta' fawra minn gimgha 1-24

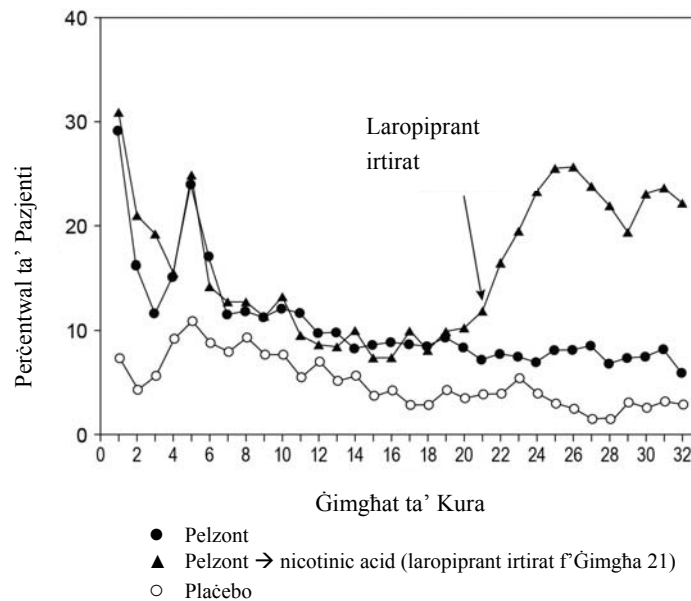


- Trevaclyn (1,000 mg/20 mg għal 2,000 mg/40 mg f'Gimgha 5)
- ▲Acidu nikitiniku (rilaxx bil-mod 1,000 mg għal 2,000 mg f'Gimgha 5)
- Plaċebo
- *Jinkludi pazjenti b'sintomi moderati, severa, jew estremi ta' fawra
- †Avvanzament tad-doża f'Gimgha 5

Fit-tieni studju (16-il gimgha) fejn kien permess l-acetylsalicylic acid, il-pazjenti li hadu Trevaclyn esperjenzaw granet konsiderevolment inqas fil-gimgha b'fawra moderata jew akbar meta mqabbel ma' l-acidu nikitiniku (formulazzjoni li terhi l-medicina bil-mod mehuda bhala titrazzjoni multi-step ta' 500 mg għal 2,000 mg fuq tnax-il gimgha) ($p < 0.001$).

Studju ta' 32 gimgha, b'hafna centri, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, biex jevalwa l-effetti ta' twaqqif ta' laropiprant wera li pazjenti dislipidemiċi fejn laropitant twaqqaf wara li kienu ilhom 20 gimgha fuq Trevaclyn kellhom b'mod sinifikanti aktar fwawar minn pazjenti li komplew jiehdu Trevaclyn bhala numru ta' granet fil-gimgha bi fwawar moderati jew aktar, $p < 0.001$, Figura 2. L-incidenza u l-frekwenza ta' fwawar moderati jew aktar f'pazjenti kkurati bi Trevaclyn ghat-tul ta' zmien tal-istudju kollu naqsu.

Figura 2
Perċentwal ta' pazjenti b'Sintomi Moderati jew Aktar ta' Fwawar Matul il-Ġimghat 1-32



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bi Trevaclyn f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'iperkolesterolimja familjali omozigota (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bi Trevaclyn f'pazjenti pedjatriċi minn 7-18-il sena f'iperkolesterolimja familjali eterozigota (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-aċidu nikotiniku

Wara doża ta' 2,000 mg ta' aċidu nikotiniku mogħtija mill-halq bħala żewġ pilloli li jerħu l-medicina b'mod modifikat ta' l-aċidu nikotiniku/laropirant ma' l-ikel, l-aċidu nikotiniku b'hin medjan sa l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (T_{max}) ta' 4 sigħat, arja medja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin (AUC_{0-last}) ta' madwar 58.0 $\mu M \cdot hr$ u konċentrazzjoni massima medja fil-plażma (C_{max}) ta' madwar 20.2 μM . Il-bijodisponibilità ma' l-ikel jew fuq stonku vojta hija ta' mill-anqas 72 % fuq il-baži ta' l-irkupru tad-doża ta' l-aċidu nikotiniku fl-awrina. Il-bijodisponibilità orali ta' l-aċidu nikotiniku ma tinbidilx meta jittiehed ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham.

Laropirant

Wara doża ta' 40 mg ta' laropirant mogħtija mill-halq bħala żewġ pilloli ta' l-aċidu nikotiniku/laropirant li jerħu l-medicina b'mod modifikat ma' l-ikel, laropirant jiġi assorbit malajr b' T_{max} medjan ta' siegħa, $AUC_{0-\infty}$ medju ta' madwar 13 $\mu M \cdot hr$, u C_{max} medju ta' madwar 1.6 μM . Ir-rata u l-livell ta' l-assorbiment ma jinbidlux b'ikla li jkollha kontenut għoli ta' xaham. Il-farmakokinetika ta' laropirant hija lineari, u turi zidiet kważi proporzjonali mad-doża fl- AUC u l- C_{max} u l-ebda evidenza ta' tneħhija dipendenti mill-hin.

Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' laropirant hija ta' madwar 71 % wara doża ta' 40 mg meta mogħtija bħala żewġ pilloli ta' l-aċidu nikotiniku/laropirant li jerħu l-medicina b'mod modifikat wara sawma ta' lejli.

Distribuzzjoni

L-aċidu nikotiniku

L-aċidu nikotiniku jehel anqas minn 20 % mal-proteini tas-serum.

Laropiprant

Il-volum medju ta' distribuzzjoni fl-istat fiss wara doża waħda ta' 40 mg laropiprant fil-vini lil individwi b'saħħithom huwa madwar 70 litru. Laropiprant jehel hafna (>99 %) mal-proteini tal-plażma, u l-irbit tiegħu huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni. Laropiprant jgħaddi mill-plaċenta fil-firien u l-fniek.

Bijotrasformazzjoni

L-aċidu nikotiniku

L-aċidu nikotiniku jgħaddi minn metabolizmu *first-pass* estensiv minn żewġ passaġġi li huma dipendenti fuq id-doża u fuq ir-rata tad-doża. L-ewwel passaġġ jirriżulta fil-formazzjoni ta' nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) u nicotinamide. Fil-bnedmin, nicotinamide jiġi metabolizzat aktar prinċipalment f'N-methylnicotinamide (MNA) u f'N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY). Fit-tieni passaġġ, il-glicina tingħaqad ma' l-aċidu nikotiniku biex tiffirma l-aċidu nikotinuriku (NUA). B'doži baxxi ta' aċidu nikotiniku jew rati aktar baxxi ta' assorbiment, l-ewwel passaġġ jippredomina. B'doži aktar għoljin jew rati oġhla ta' assorbiment, il-passaġġ tan-NAD ikun saturabbli, u frazzjoni dejjem akbar tad-doża orali tilhaq in-nixxiegha tad-demmi fil-gisem mhux mibdula bhala aċidu nikotiniku. Il-passaġġ fejn tingħaqad il-glicina ma jiġix saturat tul il-medda ta' doži klinikament rilevanti, fuq il-baži taż-żieda proporzjonali mad-doża fil-konċentrazzjoni ta' NUA fil-plażma minn 1,000 mg għal 2,000 mg.

Fi studji *in vitro*, l-aċidu nikotiniku u l-metaboliti tiegħu ma waqqfux reazzjonijiet medjati b'CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A4 jew 3-glucuronidation medjat b'UGT1A1 ta' estradiol.

Laropiprant

Laropiprant huwa metabolizzat prinċipalment permezz ta' acyl glucuronidation, b'komponent iżgħar ta' metabolizmu ossidattiv, segwit mill-eskrezzjoni tal-glucuronide fl-ippurgar (permezz tal-*bile*) u l-awrina. Laropiprant u l-acyl glucuronide conjugate tiegħu huma l-komponenti prinċipali li jiċċirkolaw fil-plażma umana. Studji *in vitro* wrew li l-acyl glucuronide conjugate ta' laropiprant kellu mill-anqas 65 darba anqas affinità għad-DP₁ meta mqabbel ma' laropiprant; għaldaqstant, mhuwix mistenni li jikkontribwixxi għall-attività DP₁ globali ta' laropiprant. Il-komponent prinċipali (73 % tar-radjuattività) fl-ippurgar huwa laropiprant (inkluża s-sustanza attiva mhux assorbita u/jew il-konjugat idrolizzat ta' l-aċidu glukoroniku). Fl-awrina, il-komponent primarju huwa l-acyl glucuronide conjugate (64 % tar-radjuattività) b'kontribuzzjonijiet iżgħar mill-kompost oriġinali (5 %). Il-metabolizmu ossidattiv ta' laropiprant huwa katalizzat prinċipalment minn CYP3A4, filwaqt li diversi isoformi UGT (1A1, 1A3, 1A9 and 2B7) ikkatalizzaw l-acyl glucuronidation.

Eliminazzjoni

L-aċidu nikotiniku

L-aċidu nikotiniku jitnehha prinċipalment fl-awrina bhala metaboliti.

Laropiprant

Laropiprant jitnehha prinċipalment permezz ta' acyl glucuronidation, segwita mill-eskrezzjoni tal-glucuronide fl-ippurgar (permezz tal-*bile*) u l-awrina. Wara l-ghoti mill-halq ta' ¹⁴C-laropiprant fil-bnedmin, madwar 68 % tad-doża kienet irkuprata fl-ippurgar (prinċipalment bhala kompost oriġinali, li kien jinkludi sustanza attiva mhux assorbita u/jew il-konjugat idrolizzat ta' l-aċidu glukoroniku) u 22 % kien irkuprat fl-awrina (primarjament bhala metaboliti). Il-maġġoranza tad-doża tnehhiet fi żmien 96 siegħa. Il-half-life terminali apparenti (t_{1/2}) wara doża ta' 40 mg laropiprant mogħtija bhala żewġ pilloli ta' l-aċidu nikotiniku/laropiprant li jerhu l-medicina b'mod modifikat ma' l-ikel kienet ta' madwar 17-il siegħa. Stat farmakokinetiku fiss jinkiseb fi żmien jumejn ta' dożaġġ darba kuljum ta' laropiprant, b'akkumulazzjoni minima fl-AUC (madwar 1.3 darbjet) u fil-C_{max} (madwar 1.1 darbjet).

Karatteristiċi fil-pazjenti

Insuffiċjenza tal-kliewi

Trevaclyn: L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi ma ġiex studjat.

L-aċidu nikotiniku: ara sezzjoni 4.4.

Laropiprant: L-ghoti ta' laropiprant 40 mg f'pazjenti mhux fuq dijaliżi b'insuffiċjenza renali severa ma rrizulta f'ebda bidla klinikament sinifikanti fl-AUC u l- C_{max} ta' laropiprant, meta mqabbel ma' individwi ta' kontroll b'saħħithom. Billi ma kien osservat l-ebda effett f'insuffiċjenza renali severa, ma huwa mistenni l-ebda effett f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi hafifa u moderata; madankollu, l-effetti ta' insuffiċjenza renali ta' l-aħħar stadj u dijaliżi fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant ma jistgħux jiġu inferiti minn dan l-istudju.

Insuffiċjenza tal-fwied

Trevaclyn: L-użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied ma ġiex studjat.

L-aċidu nikotiniku: (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4.)

Laropiprant: Konsistenti mal-karatteristiċi ta' prodott mediċinali li jitnehha primarjament bil-metabolizmu, mard tal-fwied moderat għandu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant, b'żieda fl-AUC u l- C_{max} ta' madwar 2.8 u 2.2 darbiet rispettivament.

Sess tal-persuna

L-aċidu nikotiniku: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess tal-persuna. Is-sess tal-persuna m'għandu l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' l-aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terħi l-mediċina bil-mod). M'hemmx differenza fil-bijodisponibilità orali ta' l-aċidu nikotiniku fl-irġiel u n-nisa li jirċievu *Trevaclyn*. In-nisa kellhom zieda modesta fil-koncentrazzjonijiet ta' aċidu nikotinuriku u aċidu nikotiniku fil-plażma meta mqabbel ma' l-irġiel.

Laropiprant: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess tal-persuna. Is-sess tal-persuna ma kellu ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant.

Anzjani

L-aċidu nikotiniku: M'hemmx dejta farmakokinetika dwar l-anzjani (≥ 65 sena). L-età tal-persuna ma għandha ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' l-aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terħi l-mediċina bil-mod) skond analiżi komposta ta' individwi ta' bejn 18 u 65 sena. M'hemm ebda tibdil fil-bijodisponibilità orali ta' l-aċidu nikotiniku ma' l-età.

Laropiprant: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-anzjani. L-età tal-persuna ma għandha ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant.

Popolazzjoni pedjatrika

Trevaclyn: Ma sarux studji fuq pazjenti pedjatriċi.

Razza

Aċidu Nikotiniku: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq ir-razza. Ir-razza ma għandha l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' l-aċidu nikotiniku (formulazzjoni li terħi l-mediċina bil-mod) fuq il-bażi ta' informazzjoni farmakokinetika li kienet tinkludi individwi ta' gruppi razzjali Ispaniċi, Bojod, Suwed, u Amerikani Nattivi. Għandha tintuża l-kawtela meta pazjenti Ċinizi jiġu kkurati bi *Trevaclyn* mogħti flimkien ma' simvastatin jew ezetimibe/simvastatin (b'mod partikolari dożi ta' 40 mg jew aktar ta' simvastatin). (Ara sezzjoni 4.4).

Laropiprant: M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq ir-razza. Ir-razza ma kellha ebda effett kliniku sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' laropiprant skond analiżi komposta ta' informazzjoni farmakokinetika li kienet tinkludi individwi ta' gruppi razzjali Bojod, Ispaniċi, Suwed, Asjatiċi, u Amerikani Nattivi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Trevaclyn

Fi studji li m'humieix kliniċi, l-effetti dehru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-esponiment massimu fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu fil-bniedem.

Is-sigurtà ta' l-ghoti fl-istess hin ta' l-aċidu nikotiniku u laropiprant giet evalwata fil-klieb u l-firien. Is-sejbiet tossikologiċi f'dawn l-istudji dwar l-ghoti fl-istess hin kienu konsistenti ma' dawk li dehru meta l-aċidu nikotiniku u laropiprant ingħataw b'mod individwali.

Aċidu nikotiniku

Kienet osservata deġenerazzjoni fl-istonku u vakwolazzjoni ta' l-epatoċiti fil-firien wara 6 xhur ta' dożaġġ b'valuri ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 179 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin. Fil-klieb kienu osservati retinopatija u/jew leżjonijiet fil-kornea wara sitt xhur ta' dożaġġ b'valuri ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 240 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

L-aċidu nikotiniku ma kienx karċinoġeniku fil-ġrieden meta ngħata għat-tul kollu ta' hajjithom. Il-ġrieden f'dan l-istudju rċevew madwar 9 sa 13-il darba d-doża umana ta' 2,000 mg/kuljum ta' aċidu nikotiniku kif stabbilita fuq bazi ta' mg/m². L-aċidu nikotiniku ma wera ebda effetti mutaġeniċi fl-assaġġi *in vitro*.

Ebda effett avvers relatat ma' aċidu nikotiniku dwar il-fertilità ma gie osservat f'firien irġiel u nisa sa livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 391 darba l-AUC uman ta' aċidu nikotiniku ibbażat fuq l-AUC tad-doża umana ta' kuljum rakkomandata.

Aċidu nikotiniku ma kienx teratoġeniku f'firien u fniek sa livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 253 u 104 darba l-AUC uman ta' aċidu nikotiniku fid-doża umana ta' kuljum rakkomandata, rispettivament. Fil-firien, l-effetti fetotossiċi (pizijiet tal-ġisem tal-fetu ferm inqas assoċjati ma' tnaqqis fin-numru ta' vertebrati sakrokawdali ossifikati u inċidenza miżjuda ta' feti b'siti ta' ossifikazzjoni mhux shiħa) ġew innotati fin-nuqqas ta' kwalunkwe sinjal ta' tossiċità maternali f'livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 959 drabi l-AUC uman ta' aċidu nikotiniku fid-doża umana ta' kuljum rakkomandata. Tibdiliet relatati mal-kura simili ġew osservati f'feti tal-fniek iżda fil-preżenza ta' tossiċità maternali f'livelli ta' espożizzjoni ta' madwar 629 drabi l-AUC uman ta' aċidu nikotiniku fid-doża umana ta' kuljum rakkomandata.

Laropiprant

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fuq il-firien b'doži li damu jingħataw sa 6 xhur dehru ketonurja u ipertrofija ċentrilobulari epatoċellulari. L-ipertrofija ċentrilobulari epatoċellulari kienet konsistenti ma' l-induzzjoni ta' l-enzimi speċifiċi għall-annimali gerriema. Il-livell ta' l-ebda effett avvers osservat (NOAEL – *no-observed-adverse-effect level*) kien mill-anqas 118-il darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Fl-istudji kollha fuq il-kelb kienu osservati żidiet fil-livelli ta' alanine aminotransferase fis-serum (ALT), f'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 14-il darba l-esponiment uman ibbażat fuq id-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bniedem. Ebda effett iehor ma kien osservat fl-istudji fuq il-klieb b'esponiment ta' mill-inqas 100 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Laropiprant ma kienx karċinoġeniku fi studji ta' sentejn fuq il-ġrieden u l-firien bl-ogħla doži ttestjati, li jirrapprezentaw mill-anqas 218 sa 289 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Laropiprant ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'sensiela ta' studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni.

Ma kienu osservati ebda effetti avversi fil-firien irġiel jew nisa li ngħataw laropirant qabel it-tgħammir jew waqt it-tgħammir, b'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 289 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

Laropirant ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek f'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 153 u 438 darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin. Studji ta' l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva wrew tnaqqis żgħir relatat mat-trattament fiż-żieda medja fil-piż ta' l-omm u l-piż tal-ġisem tal-fetu, żidiet żgħar fil-mortalità tal-frieh, u incidenza akbar ta' kustilja żejda u ossifikazzjoni inkompleta ta' l-isternebra fil-fetu kienu osservati fil-firien f'livelli ta' esponiment sistemiku ta' mill-anqas 513-il darba l-esponiment uman ibbażat fuq l-AUC tad-doża ta' kuljum rakkomandata għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hypromellose (E464)
Colloidal anhydrous silica (E551)
Sodium stearyl fumarate
Hydroxypropylcellulose (E463)
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

PVC/Aclar Folji: 2 snin
Aluminju/folji ta' aluminju: 18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja opaka tal-PVC/Aclar b'għeluq ta' l-aluminju *push-through* li fiha 14-il pillola li jerġu l-mediċina. Pakketti ta' 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat, pakketi multipli li fihom 196 (2 pakketi ta' 98) pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat u 49 x 1 pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat f'folja *unit dose* perforata.

Folja ta' l-Aluminju/Aluminju b'għeluq *push-through* li fiha 7 pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat. Pakketti ta' 14, 28, 56, 168 pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat u 32 x 1 pillola li terġi l-mediċina b'mod modifikat f'folja ta' doża waħda perforata.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 3 ta' Lulju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Ir-Renju Unit

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakoviġilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakoviġilanza ppreżentata f' Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tkun fis-sehh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza kif deskritt fil-Pjan ta' Farmakoviġilanza kif inhu maqbul fil-RMP ppreżentat f' Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti tal-RMP kif maqbul mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tas-CHMP dwar Sistemi tal-Immaniġġar tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem, l-RMP aġġornat irid jiġi ppreżentat fl-istess żmien mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk l-RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, il-Pjan ta' Farmakoviġilanza jew l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
- Fi żmien 60 jum minn meta jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (ghal folja Alu/Alu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trevaclyn 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat
Aċidu nikotniku/laropirant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' aċidu nikotniku u 20 mg laropirant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14 -il pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
28 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
56 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
168 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
32 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdià.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/458/009 14 -il pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/458/010 28 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/458/011 56 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/458/013 168 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat
EU/1/08/458/014 32 x 1 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Trevaclyn

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (għal folja PVC/Aclar)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trevaclyn 1,000 mg/20 mg pilloli li jerħu l-mediċina b'mod modifikat
Aċidu nikotiniku/laropirant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' aċidu nikotiniku u 20 mg ta' laropirant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
28 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
56 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
84 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
98 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
168 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
196 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
Pakkett multiplu li fih 196 (2 pakketti ta' 98) pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat
49 x 1 pillola li terħi l-mediċina b'mod modifikat

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/458/001 14 -il pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/002 28 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/003 56 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/004 84 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/005 98 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/006 168 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/007 196 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/008 49 x1 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat
EU/1/08/458/012 196 (2 pakketti ta' 98) pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trevaclyn

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Pakketti multipli ta' 196 (2 pakketti ta' 98 pillola li jerhu b'mod modifikat) - minghajr kaxxa blu (ghal folja tal-PVC/Aclar)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trevacyln 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat
Nicotinic acid/laropiprant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat fiha 1,000 mg ta' nicotinic acid u 20 mg ta' laropiprant.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola li terhi l-mediċina b'mod modifikat. Komponent ta' pakkett b'hafna, ma jistax jinbiegh b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-pakkett ta' taghrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT- TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/458/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trevaclyn 1,000 mg/20 mg pilloli li jerġu l-mediċina b'mod modifikat
Aċidu nikotiniku/laropiprant

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Trevaclyn 1,000 mg/20 mg pilloli li jerhu l-mediċina b'mod modifikat aċidu nikotniku/laropiprant

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Trevaclyn u għaliex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trevaclyn
3. Kif għandek tiehu Trevaclyn
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Trevaclyn
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Trevaclyn u għaliex jintuża

L-isem tal-mediċina tiegħek huwa Trevaclyn. Huwa fih żewġ sustanzi attivi differenti:

- aċidu nikotniku, mediċina li timmodifika ix-xahmijiet u
- laropiprant, li jnaqqas is-sintomi ta' fawra, effett sekondarju komuni ta' l-aċidu nikotniku.

Kif Jahdem Trevaclyn

Pelzont jintuża flimkien ma' dieta

- biex ibaxxi l-livell tal-kolesterol 'ħazin' tiegħek. Huwa jagħmel dan billi jbaxxi l-livelli ta' kolesterol totali, kolesterol LDL, sustanzi xaħmija msejha trigliċeridi u apo B (parti mil-LDL) fid-demm.
- biex jgħolli l-livelli tal-kolesterol 'tajjeb' (kolesterol HDL) u apo A-I (parti mill-HDL).

X'għandi nkun naf dwar il-kolesterol u t-trigliċeridi?

Il-kolesterol huwa wieħed mill-bosta xaħmijiet li hemm f'gismek. Il-kolesterol totali tiegħek huwa magħmul prinċipalment minn kolesterol 'ħazin' (LDL) u 'tajjeb' (HDL).

Kolesterol LDL huwa xi kultant imsejjah kolesterol 'ħazin' minhabba li jista' jingema' mal-hitan ta' l-arterji tiegħek u jifforma plakka. Maż-żmien, din l-akkumulazzjoni tal-plakka tista' twassal għal imblukkar ta' l-arterji tiegħek. Dan l-imblukkar jista' jnaqqas jew jimblokka l-fluss tad-demm lejn l-organi vitali bħall-qalb u l-moħħ. Meta l-fluss tad-demm jiġi imblokkat, ir-rizultat jista' jkun jew attakk tal-qalb jew puplesija.

Il-kolesterol HDL huwa xi kultant imsejjah kolesterol 'tajjeb' minhabba li jżomm lill-kolesterol 'ħazin' milli jingema' fl-arterji u minhabba li jipprotegi kontra l-mard tal-qalb.

It-trigliċeridi huma xaħam ieħor li jinsab f'demmek. Jistgħu jżidu r-riskju tiegħek li tiżviluppa problemi tal-qalb.

F'hafna min-nies, għall-ewwel ma jkun hemm ebda sinjal ta' problemi bil-kolesterol. It-tabib jista' jkejjel il-kolesterol tiegħek b'test sempliċi tad-demm. Żur it-tabib tiegħek b'mod regolari sabiex iżżomm kontroll tal-kolesterol tiegħek u ddiskuti l-miri tiegħek mat-tabib tiegħek.

Trevaclyn jintuża flimkien ma' dieta u eżerċizzju f'pazjenti adulti b'iperkolesterolimja primarja jew dislipidimja mhallta:

- meta ma tistax tikkontrolla l-livelli tal-kolesterol tiegħek bi statin wahdu (kategorija ta' mediċini li jbaxxu l-kolesterol li taħdem fil-fwied);
- meta ma tistax tittollera statin jew meta statin ma jkunx rakkomandat għalik.

Pazjenti b'dislipidimja mhallta kkombinata għandhom livelli għoljin ta' kolesterol LDL 'ħazin' u trigliċeridi (tip ta' xaħam), u livelli baxxi ta' kolesterol HDL 'tajjeb' fid-dem. Iperkolesterolimja primarja hija meta l-livelli tal-kolesterol fid-dem huma għoljin. Primarja tfisser li l-iperkolesterolimja m'għandhiex kawża li tista' tiġi identifikata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trevaclyn

Tihux Trevaclyn

- jekk inti allergiku għall-aċidu nikotniku, għal laropiprant, jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa għandek problemi bil-fwied.
- jekk għandek ulċera fl-istonku tiegħek.
- jekk għandek fsada arterjali.

Tihux Trevaclyn jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Trevaclyn.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-kundizzjonijiet mediċi tiegħek kollha. Iċċekkja mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek qabel u waqt li tkun qed tiehu l-mediċina tiegħek:

- jekk għandek xi allergiji.
- jekk xi darba kellek mard tal-fwied, suffejra (disturb tal-fwied li jikkawża sfurija tal-ġilda u ta' l-abjad ta' l-ġhajn), jew mard epatobiljari (fwied u l-kanal biljari).
- jekk għandek problemi bil-kliewi.
- jekk għandek problemi bit-tirojde.
- jekk tixrob ammonti kbar ta' alkohol.
- jekk inti jew membri tal-familja li jiġu mill-qrib minnek għandkom disturb fil-muskoli li jintiret, jew xi darba kellek problemi bil-muskoli matul trattament b'mediċini li jbaxxu l-kolesterol li jissejhu "statins" jew fibrati.
- jekk għandek uġiġħ fil-muskoli, sensittività fil-muskoli, jew dgħjufija mhux spjegata fil-muskoli. Jekk għandek dawn is-sintomi, kellem lit-tabib tiegħek immedjatement.
- jekk għandek zokkor għoli fid-dem jew dijabete.
- jekk għandek problemi b'qalbek.
- jekk se tagħmel operazzjoni.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk għandek livelli baxxi ta' fosfru.
- jekk għandek aktar minn 70 sena.
- jekk qed tiehu simvastatin (statin) jew mediċina li fiha simvastatin u inti Ċiniż/a.

Jekk m'intix ċert dwar jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tapplikax għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Trevaclyn.

Testijiet tad-dem u monitoraġġ

- Ara lit-tabib tiegħek regolarment biex tiċċekkja l-livelli tal-kolesterol LDL (ħazin) u HDL (tajjeb) u l-livell tat-trigliċeridi tiegħek.
- It-tabib tiegħek għandu jagħmillek test tad-dem qabel ma tibda tiehu Trevaclyn biex jiċċekkja kemm qed jaħdem sewwa l-fwied tiegħek.
- It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun iridek tagħmel ukoll testijiet tad-dem perjodiċi wara li

tibda tiehu Trevaclyn biex jiċċekkja kemm qiegħed jahdem sewwa l-fwied tiegħek u għal effetti sekondarji ohra.

Tfal u adoloxxenti

Trevaclyn ma giex studjat fi tfal u adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena. Għalhekk Trevaclyn m'għandux jintuza fi tfal u adoloxxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini ohra u Trevaclyn

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċina ohra. Dan jinkludi mediċini mingħajr riċetta, vitamini, u supplimenti tal-hxejjex.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi haġa minn dawn li ġejjin:

- mediċini użati biex ibaxxu l-pressjoni tad-demmm.
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol imsejha 'sekwestranti ta' l-aċidu biljari', bhall-colestyramine.
- zidovudine, mediċina użata għall-HIV.
- midazolam, mediċina biex traqqdek qabel xi proċeduri mediċi.
- vitamini jew supplimenti li fihom l-aċidu nikotiniku.
- clopidogrel u acetylsalicylic acid (ASA), mediċini li jgħinu fil-prevenzjoni ta' emboli perikolużi.
- mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol imsejha 'statins'.

Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu simvastatin (statin) jew mediċina li fiha simvastatin u jekk inti Ċiniz/a.

Jekk m'intix ċert dwar jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplikax għalik, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Trevaclyn.

Trevaclyn ma' ikel, xorb u alkohol

- Biex tbaxxi ċ-ċans tiegħek ta' fwawar, evita li tixrob alkohol jew xorb jahraq jew li tiekol ikel pikkanti qrib il-ħin li tiehu d-doża tiegħek ta' Trevaclyn.
- Huwa importanti li ssegwi l-parir mogħti f'sezzjoni 3 **Kif għandek tiehu Trevaclyn.**

Tqala u treddigh

Trevaclyn mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Tkellem mat-tabib tiegħek qabel tiehu Trevaclyn jekk:

- Inti tqila jew qiegħda tippjana biex tinqabad tqila. Mhux magħruf jekk Trevaclyn jagħmilx ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek.
- Qiegħda tredda' jew qiegħda tippjana li tredda'. Mhux magħruf jekk Trevaclyn jgħaddix għal ġol-halib tas-sider tiegħek. Madankollu, l-aċidu nikotiniku, li huwa component ta' Trevaclyn, jgħaddi għal ġol-halib tas-sider.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Trevaclyn hux tajjeb għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi nies jistordu wara li jieħdu Trevaclyn. Jekk tistordi, inti għandek tevita li ssuq jew thaddem magni wara li tiehu Trevaclyn.

Trevaclyn fih il-lactose

Trevaclyn fih tip ta' zokkor imsejjah lactose. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif ghandek tiehu Trevaclyn

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek taççerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu

- Inti ghandek tibda billi tiehu pillola wahda kuljum.
- Wara 4 ġimgħat, it-tabib tieghek jista' jgħolli d-doża tieghek għal żewġ pilloli kuljum.
- Jekk qed taqleb minn medicina li fiha 2,000 mg jew aktar ta' aċidu nikotniku li jintreha bil-mod, it-tabib tieghek jista' jibdik fuq żewġ pilloli ta' Trevaclyn kuljum. Jekk qed taqleb minn medicina b'inqas minn 2,000 mg ta' aċidu nikotniku li jintreha bil-mod, inti ghandek tibda billi tiehu pillola wahda ta' Trevaclyn kuljum. Wara 4 ġimgħat, it-tabib tieghek jista' jzidlek id-doża ta' Trevaclyn għal żewġ pilloli kuljum.

Kif ghandek tiehdu

- Hu Trevaclyn darba kuljum, filgħaxija jew qabel torqod.
- Hu Trevaclyn ma' l-ikel.
- Ibla' kull pillola shiha. Sabiex il-medicina tieghek taħdem kif suppost, m'għandekx taqsam, tkisser, tfarrak, jew tomgħod il-pillola qabel ma tiblagħha.
- Evita li tixrob alkohol jew xarbiet shan jew li tiekol ikel pikkanti qrib il-hin meta ghandek tiehu Trevaclyn. Dan ghandu jnaqqas iċ-ċans ta' fawra (fawra tal-ġilda, sensazzjoni ta' shana, ħakk, jew tingiż, speċjalment f'rasek, għonqok, sidrek u l-parti ta' fuq ta' dahrek).
- It-tehid ta' aspirina qabel tiehu Trevaclyn ma jnaqqasx il-fwawar tieghek aktar milli tiehu Trevaclyn wahdu. Għalhekk, m'hemmx bżonn li tiehu aspirina biex tnaqqas is-sintomi tal-fwawar. Jekk tiehu aspirina għal xi raġuni, kompli segwi l-parir tat-tabib tieghek.

Jekk tiehu Trevaclyn aktar milli suppost

- Fil-każ ta' doża eċċessiva, ġew irrapportati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin: fwawar, uġiġħ ta' ras, prurite (ħakk), dardir, sturdament, rimettar, dijarrea, uġiġħ addominali/skumdità u uġiġħ fid-dahar.
- Jekk tiehu aktar milli suppost, kellem tabib jew spizjar immedjament.

Jekk tinsa tiehu Trevaclyn

- Jekk tinsa tiehu doża, tiħux doża żejda. Komplu bid-doża tieghek tas-soltu filgħaxija jew qabel torqod meta jmissek. Madankollu, jekk ma tiħux Trevaclyn għal sebat ijiem jew aktar konsekuttivi, kellem lit-tabib tieghek qabel terġa' tibda Trevaclyn.

Jekk tieqaf tiehu Trevaclyn

Tiqafx tiehu Trevaclyn mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek. Il-problema tal-kolesterol tieghek tista' terġa' titfaċċa.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji ta' Trevaclyn huma:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- fawra (li ġeneralment tinkludi hmura tal-ġilda, sensazzjoni ta' shana, ħakk, jew tingiż, speċjalment fir-ras, l-għonq, is-sider u n-naħa ta' fuq tad-dahar). Jekk ikun hemm fawra, is-sintomi normalment jidhru l-aktar fil-bidu u ġeneralment jonqsu mal-hin.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- sturdament
- uġiġh ta' ras
- tingiz jew tirzih tal-idejn jew tas-saqajn
- dijarea
- stonku mqalleb jew hruq ta' l-istonku
- nawsjja (thossok imdardar)
- tiddardar (rimettar)
- prurite (hakk)
- raxx
- horriqija

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Barra minn hekk, sintomu wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin ġew irrappurtati b' mod mhux frekwenti (anqas minn 1 minn kull 100 pazjent) bhala parti minn reazzjoni allergika għal Trevaclyn.

- nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien, u/jew gerżuma li tista' tikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex tibra' (anġjoedema, li jista' jkollha bżonn trattament mill-ewwel)
- hass hażin
- qtugħ ta' nifs
- telf tal-kontroll fuq l-awrina u l-ippurgar
- għaraq kiesaħ
- roġħda
- kesha
- pressjoni tad-demem aktar għolja
- nefha fix-xufftejn
- sensazzjoni ta' hruq
- raxx mal-ġisem kollu
- uġiġh fil-ġogi
- nefha fis-saqajn
- tahbita tal-qalb mghaġġla

Mhux magħruf: il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli

Barra minn hekk, matul esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq bi Trevaclyn u/jew bi prodotti ta' acidu nikotiniku oħrajn (wahedhom u/jew b'ċerti mediċini oħrajn li jbaħxu l-kolesterol), ġiet irrappurtata reazzjoni allergika serja f'daqqa (xokk anafilattiku). Is-sintomi nkludew hass hażin, qtugħ ta' nifs, tharhir jew diffikultà fit-tehid tan-nifs, nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien, hakk, horriqija fuq il-ġilda. **Din il-kundizzjoni teħtieġ attenzjoni medika minnufih.** Matul esperjenza wara t-tqegħid fis-suq bi Trevaclyn u/jew bi prodotti oħrajn ta' nicotinic acid, ġie rrapportat ukoll raxx b'infafet.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif taħzen Trevaclyn

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'ghadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Trevaclyn

- Is-sustanzi attivi huma l-aċidu nikotiniku u laropiprant. Kull pillola fiha 1,000 mg aċidu nikotiniku u 20 mg laropiprant.
- Is-sustanzi l-ohra huma: hypromellose (E464), colloidal anhydrous silica (E551), sodium stearyl fumarate, hydroxypropylcellulose (E463), microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium, lactose monohydrate, u magnesium stearate.

Din il-medicina hija disponibbli bħala pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat. Dan ifisser li sustanza attiva waħda jew aktar tintreha bil-mod fuq perjodu ta' żmien.

Kif jidher Trevaclyn u l-kontenut tal-pakkett

Kull pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat hija pillola bajda għal offwajt, forma ta' kapsula, li għandha "552" ibbuzzat fuq naħa waħda.

Folja opaka tal-PVC/Aclar mghottija b'aluminju *push-through* f'pakketti ta' 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat, pakketti multipli li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) pillola li jerhu l-medicina b'mod modifikat u 49 x 1 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat f'folja *unit dose* perforata.

Folja ta' l-aluminju/aluminju b'ghata *push-through* f'pakketti ta' 14, 28, 56, 168 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat u 32 x 1 pillola li terhi l-medicina b'mod modifikat f'folja ta' doża waħda perforata.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni

għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Ir-Renju Unit

Manifattur

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.