

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 128,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet met gereguleerde afgifte.

Capsulevormige, wit tot gebroken witte tablet met gereguleerde afgifte met aan 1 zijde de ingeslagen code '552'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Trevaclyn is aangewezen voor de behandeling van dyslipidemie, met name bij volwassen patiënten met gecombineerde gemengde dyslipidemie (gekenmerkt door verhoogde concentraties LDL-cholesterol en triglyceriden en een laag HDL-cholesterol) en bij volwassen patiënten met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiair en niet-familiair).

Trevaclyn moet worden gebruikt bij patiënten in combinatie met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), als het cholesterolverlagende effect van monotherapie met een HMG-CoA-reductaseremmer onvoldoende is. Het kan alleen als monotherapie worden gebruikt bij patiënten bij wie HMG-CoA-reductaseremmers ongeschikt worden geacht of niet worden verdragen. Dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (zoals lichaamsbeweging, gewichtsverlies) moeten tijdens behandeling met Trevaclyn worden voortgezet.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### *Dosering*

De aanvangsdosis is 1 (1000 mg nicotinezuur/20 mg laropirant) tablet met gereguleerde afgifte eenmaal daags. Na 4 weken wordt aanbevolen patiënten te titreren naar de onderhoudsdosis van 2000 mg/40 mg als 2 tabletten (1000 mg/20 mg elk) met gereguleerde afgifte eenmaal daags. Dagelijkse doses boven 2000 mg/40 mg zijn niet onderzocht en worden daarom niet aanbevolen.

Als Trevaclyn minder dan 7 opeenvolgende dagen niet wordt ingenomen, kunnen patiënten de therapie met de laatst gebruikte dosering voortzetten. Als Trevaclyn 7 opeenvolgende dagen of langer niet wordt ingenomen, moet de therapie worden hervat met een week lang de dosis 1000 mg/20 mg voordat getitreerd wordt naar de onderhoudsdosis van 2000 mg/40 mg.

Patiënten die worden overgezet van nicotinezuur met verlengde afgifte van 2000 mg of meer, kunnen Trevaclyn instellen in de dosering 2000 mg/40 mg. Patiënten die worden overgezet van nicotinezuur met verlengde afgifte met minder dan 2000 mg moeten de therapie beginnen in de aanvangsdosis van 1000 mg/20 mg en na 4 weken worden opgehoogd naar de onderhoudsdosis 2000 mg/40 mg. Voor

patiënten die worden overgezet van nicotinezuur met directe afgifte naar Trevaclyn, moet de therapie worden ingesteld met de dosis 1000 mg/20 mg, met na 4 weken titratie naar de onderhoudsdosis 2000 mg/40 mg.

#### Ouderen

Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Trevaclyn bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis

Gebruik van Trevaclyn bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis is niet onderzocht. Net als andere geneesmiddelen met nicotinezuur is Trevaclyn gecontra-indiceerd bij patiënten met een aanzienlijke of onverklaarde leverfunctiestoornis. Het moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten met nierinsufficiëntie, omdat nicotinezuur en de metabolieten voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### Gelijktijdige therapie

Acetylsalicylzuur geeft geen additieve vermindering van flushing bovenop die welke met Trevaclyn wordt verkregen. Daarom is behandeling met acetylsalicylzuur om de verschijnselen van flushing te verminderen niet nodig (zie rubriek 5.1).

Omdat gelijktijdige toediening van galzuurbindende harsen de biologische beschikbaarheid van zure geneesmiddelen zoals nicotinezuur kan verminderen, wordt aanbevolen Trevaclyn > 1 uur voor of > 4 uur na inname van een galzuurbindende hars toe te dienen (zie rubriek 4.5).

#### Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen, met voedsel, 's avonds of voor het slapengaan. Om de gereguleerde afgifte in stand te houden, mogen de tabletten vóór het doorslikken niet worden gedeeld, gebroken of verpulverd en mag er niet op worden gekauwd. Om de kans op flushing te verminderen, moet rond de tijd dat het geneesmiddel wordt ingenomen het gebruik van alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel worden vermeden.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aanzienlijke of onverklaarde leverfunctiestoornis.
- Actieve maagzweer.
- Arteriële bloeding.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Als Trevaclyn gelijktijdig met een statine wordt toegediend, zie dan de Samenvatting van de Productkenmerken van het desbetreffende geneesmiddel.

#### Effecten op de lever

Overzetten van (kristallijn) nicotinezuur met directe afgifte naar Trevaclyn is niet onderzocht. Maar er zijn bij patiënten die van nicotinezuur met directe afgifte zijn overgezet naar equivalente doses langwerkend nicotinezuur gevallen van ernstige levertoxiciteit opgetreden, waaronder foudroyante levernecrose. Daarom moeten patiënten die van nicotinezuur met directe afgifte worden overgezet naar Trevaclyn, worden ingesteld met de dosis 1000 mg/20 mg.

Trevaclyn moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol consumeren en/of in het verleden een leveraandoening hebben gehad.

Net als andere lipideverlagende therapieën zijn geneesmiddelen met nicotinezuur gepaard gegaan met afwijkende resultaten van leverfunctieonderzoek (zie rubriek 4.8). Transaminaseverhogingen bleken na stopzetting van de therapie reversibel.

Leverfunctieonderzoek wordt aanbevolen, voor instelling, gedurende het eerste jaar om de 6 tot 12 weken, en periodiek daarna (bijvoorbeeld halfjaarlijks). Patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen, moeten worden gecontroleerd tot de afwijkingen verdwenen zijn. Mocht een verhoging van het alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST)  $\geq 3 \times$  ULN aanhouden, wordt vermindering van de dosis of stopzetting van Trevaclyn aanbevolen.

#### Effect op skeletspieren

Gelijktijdige toediening van lipidebeïnvloedende doses ( $\geq 1000$  mg/dag) nicotinezuur en HMG-CoA-reductaseremmers (statines) is gepaard gegaan met zeldzame gevallen van myopathie/rabdomyolyse (zie rubriek 4.8).

Artsen die combinatietherapie met statines en Trevaclyn overwegen, moeten de mogelijke gunstige effecten en risico's zorgvuldig afwegen en moeten patiënten zorgvuldig controleren op tekenen en symptomen van pijnlijke, gevoelige of zwakke spieren, vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en als de dosis van één van de geneesmiddelen wordt verhoogd. In dergelijke gevallen moet periodieke serum-creatin kinase (CK)-meting worden overwogen, maar er is geen zekerheid dat dergelijke controles het optreden van ernstige myopathie zullen voorkomen.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse.

- Leeftijd  $> 70$  jaar
- Nierfunctiestoornis
- Ongecontroleerde hypothyreoïdie
- Voorgeschiedenis van spieraandoeningen, zelf of in de familie
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met statine of fibraat
- Alcoholverslaving.

Als de patiënt tijdens gebruik van Trevaclyn met een statine pijn, zwakte of kramp in de spieren krijgt, moet het CK worden gemeten. Als in afwezigheid van zware inspanning deze concentraties significant hoger blijken ( $> 5 \times$  bovenste waarde normale bereik (ULN)), moet de behandeling worden gestaakt.

#### Ras

Bij een interim-analyse van een lopend klinisch onderzoek vond een onafhankelijke veiligheidscommissie bij Chinese patiënten die Trevaclyn en simvastatine 40 mg gebruikten een hogere incidentie van myopathie dan verwacht. Daarom moet men voorzichtig zijn als Chinese patiënten gelijktijdig met Trevaclyn en simvastatine of ezetimibe/simvastatine worden behandeld (vooral als de dosis simvastatine 40 mg of hoger is). Omdat de kans op myopathie met statines dosisafhankelijk is, wordt gebruik van Trevaclyn met simvastatine 80 mg of ezetimibe/simvastatine 10/80 mg bij Chinese patiënten niet aanbevolen. Het is niet bekend of er een verhoogd risico op myopathie is bij andere Aziatische patiënten die worden behandeld met Trevaclyn samen met simvastatine of ezetimibe/simvastatine.

#### Nierfunctiestoornis

Omdat nicotinezuur en de metabolieten via de nieren worden uitgescheiden, moet Trevaclyn bij patiënten met een nierfunctiestoornis voorzichtig worden toegepast.

#### Effect op glucose

Gebruik van geneesmiddelen met nicotinezuur is gepaard gegaan met verhogingen van het nuchtere bloedglucose (zie rubriek 4.8). Diabetische of potentieel diabetische patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd. Het kan nodig zijn om het dieet en/of de hypoglykemische therapie aan te passen.

### Acuut coronair syndroom

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur moet Trevaclyn voorzichtig worden toegepast bij patiënten met instabiele angina of in de acute fase van een MI, vooral als deze patiënten tevens vasoactieve geneesmiddelen krijgen zoals nitraten, calciumantagonisten of adrenerge blokkers.

### Hematologische effecten

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur is Trevaclyn (2000 mg/40 mg) gepaard gegaan met geringe verlagingen van de trombocytentelling (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten die een operatie ondergaan zorgvuldig worden beoordeeld.

### Effect op urinezuur

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur ging Trevaclyn (2000 mg/40 mg) gepaard met geringe verhogingen van het urinezuur (zie rubriek 4.8). Daarom moet Trevaclyn voorzichtig worden toegepast bij patiënten met of een aanleg voor jicht.

### Hypofosfatemie

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur ging Trevaclyn gepaard met geringe verlagingen van de fosforspiegel. Daarom moeten patiënten met een risico op hypofosfatemie zorgvuldig worden gevolgd.

### Overige informatie

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur moeten patiënten met een voorgeschiedenis van geelzucht, hepatobiliaire aandoening of ulcus pepticum zorgvuldig worden gevolgd (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

### Hulpstof

Trevaclyn bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gebruik van alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel kan de flushing versterken en moet daarom rond de tijd van inname van Trevaclyn worden vermeden.

### Nicotinezuur

#### Effecten van nicotinezuur op andere geneesmiddelen

*Antihypertensiva:* nicotinezuur kan de effecten versterken van ganglionblokkerende middelen en vasoactieve geneesmiddelen zoals nitraten, calciumantagonisten en adrenerge receptorblokkerende middelen, met orthostatische hypotensie als gevolg.

*HMG-CoA-reductaseremmers:* als simvastatine met nicotinezuur werd gecombineerd, werd een bescheiden verhoging van de AUC en  $C_{max}$  van simvastatinezuur (de actieve vorm van simvastatine) waargenomen, wat niet klinisch relevant hoeft te zijn. De farmacokinetische interactie tussen Trevaclyn en statines is alleen met simvastatine onderzocht (zie rubriek 4.4).

#### Effecten van andere geneesmiddelen op nicotinezuur

*Galzuurbindende harsen:* omdat gelijktijdige toediening van galzuurbindende harsen de biologische beschikbaarheid van zure geneesmiddelen zoals nicotinezuur kan verminderen, wordt aanbevolen Trevaclyn > 1 uur voor of > 4 uur na inname van een galzuurbindende hars toe te dienen.

*Supplementen met nicotinezuur:* vitamines of andere voedingssupplementen met ( $\geq 50$  mg/dag) nicotinezuur (of nicotinamide) zijn niet met Trevaclyn onderzocht. Bij het voorschrijven van Trevaclyn moeten artsen rekening houden met de inname van nicotinezuur uit vitamines en voedingssupplementen.

*Geneesmiddeleninteracties/laboratoriumtestinteracties:* als urine op glucose wordt onderzocht, kan nicotinezuur ook valspositieve reacties met een kopersulfaatoplossing (Benedict-reagens) geven.

## Laropiprant

### Effecten van laropiprant op andere geneesmiddelen

*Midazolam:* meermalige doses laropiprant 40 mg hadden geen invloed op de farmacokinetiek van midazolam, een gevoelige CYP3A4-substraat. Daarom is laropiprant geen inductor of remmer van CYP3A4. Maar de plasmaconcentratie van een metaboliet van midazolam, 1'-hydroxymidazolam, nam bij meermalige doses laropiprant met ongeveer een factor 2 toe. Omdat 1'-hydroxymidazolam een actieve metaboliet is, kan bij gelijktijdige toediening van laropiprant met midazolam het sederende effect van midazolam worden versterkt en moet voorzichtigheid worden betracht.

*Andere geneesmiddelen:* gelijktijdige toediening van laropiprant 40 mg met midazolam verhoogde de  $AUC_{0-\infty}$  en  $C_{max}$  van 1'-hydroxymidazolam, een metaboliet van midazolam, met 98 % respectievelijk 59 %. 1'-hydroxymidazolam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door uridinedifosfaat-glucuronosyltransferases (UGT) 2B4 en 2B7. Resultaten uit klinisch en *in-vitro*-onderzoek ondersteunen de conclusie dat laropiprant een lichte tot matige remmer van UGT2B4/UGT2B7 is. Er zijn erg weinig geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze voornamelijk door UGT2B4 of UGT2B7 worden gemetaboliseerd. Voorzichtigheid moet worden betracht als Trevaclyn gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die voornamelijk door UGT2B4 of UGT2B7 worden gemetaboliseerd, zoals zidovudine.

In interactieonderzoek had laropiprant geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: simvastatine, warfarine, orale anticonceptiva, rosiglitazon en digoxine. Op basis van deze gegevens zal laropiprant naar verwachting geen interacties geven met substraten van CYP-iso-enzymen 3A4, 2C9, 2C8 en humaan P-glycoproteïne (P-gp). In *in-vitro*-onderzoek gaf laropiprant geen remming van door CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, of CYP2E1 gemedieerde reacties.

*Clopidogrel:* in een klinisch onderzoek was er geen wezenlijk effect van laropiprant op de remming van door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie door clopidogrel, maar er was wel een bescheiden verhoging van de remming van de door collageen geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie door clopidogrel. Dit effect is klinisch waarschijnlijk niet van belang omdat laropiprant bij gelijktijdige toediening met clopidogrel de bloedingstijd gedurende het hele doseringsinterval niet verlengde.

*Acetylsalicylzuur:* in een klinisch onderzoek had gelijktijdige toediening van laropiprant met acetylsalicylzuur geen effect op de door collageen geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie of op de bloedingstijd in vergelijking met behandeling met alleen acetylsalicylzuur (zie rubriek 5.1).

*Acetylsalicylzuur en clopidogrel:* in een klinisch onderzoek bij patiënten met dislipidemie die zowel acetylsalicylzuur (81 mg) als clopidogrel (75 mg) kregen, induceerde laropiprant een tijdelijke (4 uur na toediening) remming van de trombocytenfunctie *in vivo* (zoals vastgesteld aan de hand van de bloedingstijd en in onderzoeken naar trombocytenaggregatie), maar had het binnen het toedieningsinterval weinig effect. Patiënten die gelijktijdig Trevaclyn met acetylsalicylzuur en clopidogrel krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd zoals aanbevolen in de Samenvatting van de Productkenmerken voor deze geneesmiddelen. Ook moeten de patiënten worden geïnformeerd dat het langer dan gewoonlijk kan duren voor een bloeding stopt en worden geïnstrueerd dat elke ongewone bloeding (plaats of duur) aan de behandelend arts moet worden gemeld.

### Effecten van andere geneesmiddelen op laropiprant

*CYP3A4-remmer:* claritromycine (een krachtige remmer van CYP3A4 en P-gp) had geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant. Laropiprant is geen substraat van humaan P-gp, en daarom zullen andere remmers van CYP3A4 en/of P-gp naar verwachting ook geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant hebben.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

#### Trevaclyn

Er zijn geen gegevens over gecombineerd gebruik van nicotinezuur en laropirant bij zwangere vrouwen. De combinatie is niet getest in onderzoeken naar toxische effecten op de voortplanting. Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Daarom dient Trevaclyn niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

#### Nicotinezuur

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van hoge doses nicotinezuur bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn er bij hoge doses nicotinezuur toxische effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

#### Laropirant

Er zijn geen gegevens over het gebruik van laropirant bij zwangere vrouwen. In onderzoek bij dieren zijn bij hoge doses laropirant toxische effecten op de foetale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

#### Trevaclyn

Er is met Trevaclyn geen onderzoek bij zogende dieren gedaan. Daarom moet een besluit over voortzetting/stopzetting van de borstvoeding of voortzetting/stopzetting van de therapie worden genomen met inachtneming van het gunstige effect van borstvoeding voor het kind en het gunstige effect van Trevaclyn voor de vrouw.

#### Nicotinezuur

Nicotinezuur wordt bij de mens in de moedermelk uitgescheiden.

#### Laropirant

Het is niet bekend of laropirant in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieren wordt laropirant in de moedermelk uitgescheiden.

### Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens uit dieronderzoek beschikbaar over aantasting van de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid gemeld is (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

In klinisch onderzoek hebben meer dan 2500 patiënten Trevaclyn alleen of samen met een HMG-CoA-reductaseremmer gekregen. De bijwerkingen waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard.

### Flushing

Flushing is de meest voorkomende bijwerking van Trevaclyn. Flushing treedt vooral op in het hoofd, de nek, en het bovendeel van de romp. In 4 gezamenlijk beoordeelde, met werkzaam geneesmiddel of placebo gecontroleerde klinische onderzoeken (n=4747, n=2548 gebruikten Trevaclyn) werd flushing bij 12,3 % van de patiënten die Trevaclyn gebruikten door de onderzoeker gemeld als een mogelijk, waarschijnlijk of beslist gerelateerde bijwerking van de behandeling. In deze studies was het percentage patiënten die Trevaclyn, nicotinezuur (samengevoegde toedieningsvormen met verlengde afgifte) of samengevoegd placebo/simvastatine gebruikten die vanwege verschijnselen in verband met flushing (roodheid, warmte, jeuk en tintelend gevoel) stopten respectievelijk 7,2 %, 16,6 % en 0,4 %. Stopzettingen wegens andere specifieke bijwerkingen onder patiënten die Trevaclyn gebruikten waren infrequent (< 1 %).

### Algehele bijwerkingen met Trevaclyn

Naast flushing waren de klinische bijwerkingen die door de onderzoekers werden aangeduid als mogelijk, waarschijnlijk of beslist aan Trevaclyn gerelateerd bij  $\geq 1$  % van de met alleen Trevaclyn behandelde patiënten (n=947) of bij wie ook een statine werd toegediend (n=1601) en klinisch belangrijke bijwerkingen (< 1 %) gedurende maximaal 1 jaar als volgt.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot < 1/10), soms ( $\geq 1/1000$  tot < 1/100), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie (zie onder)	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Flushing	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem, pruritus, uitslag, urticaria	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Het warm hebben	Vaak
Onderzoeken	Verhoging van ALAT en/of ASAT (opeenvolgend, $\geq 3$ X ULN), nuchter glucose, urinezuur (zie onder)	Vaak
	Verhoging van CK ( $\geq 10$ X ULN), totaal bilirubine, verlaging van fosfor en trombocytentelling (zie onder)	Soms

### Overgevoeligheidsreacties

Er is een kennelijke overgevoeligheidsreactie gemeld (< 1 %). Die wordt gekenmerkt door meerdere verschijnselen waaronder: angio-oedeem, pruritus, erytheem, paresthesie, bewustzijnsverlies, braken, urticaria, flushing, dyspneu, misselijkheid, incontinentie van urine en ontlasting, koud zweet, beven, koude rillingen, verhoogde bloeddruk, gezwollen lip, brandend gevoel, uitslag na gebruik geneesmiddel, artralgie, gezwollen been en tachycardie.

### Onderzoeken

In zeldzame gevallen is melding gedaan van een sterke en aanhoudende verhoging van de serumtransaminases (zie rubriek 4.4). In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminases (ALT en/of AST  $\geq 3$  X ULN, opeenvolgend) voor de met Trevaclyn met of zonder een statine behandelde patiënten 1,0 %. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch en keerden na stopzetting van de therapie of bij voortzetting daarvan naar baseline terug.

Klinisch belangrijke verhogingen van het CK ( $\geq 10$  X ULN) werden bij 0,3 % van de met Trevaclyn met of zonder een statine behandelde patiënten gezien (zie rubriek 4.4).



Andere gemelde afwijkingen in laboratoriumresultaten waren verhogingen van het LDH, nuchter glucose, urinezuur, totaal bilirubine, amylase en verlagingen van het fosfor en de trombocytentellingen (zie rubriek 4.4).

Net als met andere geneesmiddelen met nicotinezuur zijn er in gecontroleerde klinische studies met Trevaclyn (2000 mg/40 mg) verhogingen van het nuchtere glucose (mediane verhoging van ongeveer 0,1 mmol/l) en urinezuur (gemiddelde verandering t.o.v. baseline van + 14,7 %), en verlagingen van de trombocytentelling (gemiddelde verandering t.o.v. baseline -14,0 %) gemeld (zie rubriek 4.4). Bij diabetici is een mediane verhoging van het HbA1c van 0,2 % waargenomen (waar aanpassing van de hypoglykemische behandeling toegestaan was).

#### Postmarketingervaring en andere ervaringen uit klinisch onderzoek

Aanvullende bijwerkingen die zijn gemeld bij postmarketinggebruik met Trevaclyn of met andere geneesmiddelen met nicotinezuur (met of zonder een statine) in een onbekende frequentie of in klinisch onderzoek met Trevaclyn (bij < 1 % van de patiënten) of andere geneesmiddelen met nicotinezuur (met of zonder een statine) zijn:

*Infecties en parasitaire aandoeningen:* rhinitis.

*Immuunsysteemaandoeningen:* anafylactische shock, angio-oedeem, overgevoeligheid type I.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* verminderde glucosetolerantie, jicht.

*Psychische stoornissen:* angst, slapeloosheid.

*Zenuwstelselaandoeningen:* migraine, syncope.

*Oogaandoeningen:* cystoïd maculaoedeem, toxische amblyopie.

*Hartaandoeningen:* atriumfibrilleren en andere hartritmestoornissen, palpitaties, tachycardie.

*Bloedvataandoeningen:* hypotensie, orthostatische hypotensie.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* dyspneu.

*Maagdarmstelselaandoeningen:* buikpijn, oedeem in de mond, eructatie, ulcus pepticum.

*Lever- en galaandoeningen:* geelzucht.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:* acanthosis nigricans, droge huid, hyperpigmentatie, vlekkerige uitslag, zweten (nacht- of koud zweet), blaasjesachtige of vesicobulleuze uitslag.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:* spierzwakte, myalgie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* asthenie, koude rillingen, oedeem in het gezicht, geeneraliseerd oedeem, pijn, perifere oedeem.

## **4.9 Overdosering**

### Trevaclyn

In geval van een overdosis is het redelijk om de gebruikelijke symptomatische en ondersteunende maatregelen in te stellen. Er zijn gevallen van overdosering gemeld; de maximale ingenomen dosis Trevaclyn was 5000 mg/100 mg. Alle patiënten herstelden zonder verdere gevolgen. De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten die deze hogere dosis kregen pasten bij een hoge dosis nicotinezuur en waren: flushing, hoofdpijn, pruritus, misselijkheid, duizeligheid, braken, diarree, pijn/ongemak in de buik en bovenbuik en rugpijn. Laboratoriumafwijkingen waren onder meer verhoogd amylase en lipase, verlaagd hematocriet en occult bloed in de ontlasting.

### Nicotinezuur

Bij een overdosis nicotinezuur moeten ondersteunende maatregelen worden ingesteld.

### Laropiprant

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden een eenmalige dosis tot 900 mg laropiprant en meermalige doses tot 450 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen over het algemeen goed verdragen. Er is geen ervaring met doses laropiprant boven 900 mg bij de mens. Verlenging van de door collageen geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie werd gezien bij proefpersonen die meermalige doses van 300 mg of hoger innamen (zie rubriek 5.1).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidemodificerende middelen, nicotinezuur en derivaten, ATC-code: C10AD52.

Trevaclyn bevat nicotinezuur, dat bij therapeutische doses een lipidemodificerend middel is, en laropirant, een krachtige, selectieve antagonist van de prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)-receptor subtype 1 (DP<sub>1</sub>). Nicotinezuur verlaagt de concentraties low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), totaalcholesterol (TC), very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), apolipoproteïne B (apo B, het belangrijkste LDL-eiwit), triglyceriden (TG), en lipoproteïne (a) (Lp(a), een gemodificeerd LDL-partikel) en verhoogt de concentraties high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) en apolipoproteïne A-I (apo A-I, het belangrijkste eiwitbestanddeel van HDL). Laropirant onderdrukt de door PGD<sub>2</sub> gemedieerde flushing in samenhang met toediening van nicotinezuur. Laropirant heeft geen effect op de lipideconcentraties en verstoort de effecten van nicotinezuur op lipiden niet.

#### Nicotinezuur

##### Werkingsmechanisme

Het mechanisme waardoor nicotinezuur het plasmalipideprofiel beïnvloedt is nog niet geheel opgehelderd. Nicotinezuur remt de afgifte van vrije vetzuren uit vetweefsel, wat kan bijdragen tot de verlaagde plasmaconcentraties LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, en Lp(a) en verhoogde concentraties HDL en apo A-I, die alle gepaard gaan met een lager cardiovasculair risico. Andere verklaringen naast lagere vrije vetzuren in het plasma als hoofdmechanisme voor modificatie van het lipideprofiel zijn door nicotinezuur gemedieerde remming van de nieuwvorming van lipiden of de verestering van vetzuren in TG in de lever.

##### Farmacodynamische effecten

Nicotinezuur veroorzaakt een relatieve verschuiving in de verdeling van LDL-subklassen van kleine, dichte (meest atherogene) LDL-partikels naar grotere LDL-partikels. Nicotinezuur verhoogt ook de HDL<sub>2</sub>-subfractie in sterkere mate dan de HDL<sub>3</sub>-subfractie, waardoor de HDL<sub>2</sub>: HDL<sub>3</sub>-ratio toeneemt, wat gepaard gaat met een verlaging van het risico op cardiovasculaire ziekten. Van HDL wordt verondersteld dat het een rol speelt bij het transport van cholesterol van weefsels terug naar de lever, dat het de vaatontsteking bij atherosclerose onderdrukt en dat het antioxiderende en antitrombotische effecten heeft.

Net als LDL kunnen met cholesterol verrijkte triglyceriderijke lipoproteïnen, waaronder VLDL, intermediate-density lipoproteïns (IDL) en resten daarvan ook atherosclerose bevorderen. Een verhoogd plasma-TG wordt vaak gevonden in een triade met een laag HDL-C en kleine LDL-partikels, en ook in samenhang met niet-lipide metabole risicofactoren voor coronaire hartziekten (CHZ).

Behandeling met nicotinezuur verlaagt de kans op overlijden en cardiovasculaire voorvallen en vertraagt de progressie of bevordert de regressie van atherosclerotische laesies. The Coronary Drug Project, een 5-jarig onderzoek dat in 1975 is voltooid, laat zien dat nicotinezuur een statistisch significant gunstig effect heeft door vermindering van niet-fatale, recidiverende myocardinfarcten (MI) bij mannen van 30 tot 64 jaar oud met een voorgeschiedenis van MI. Hoewel de totale mortaliteit na 5 jaar in de twee groepen ongeveer gelijk was, waren er gedurende 15 jaar cumulatieve follow-up 11 % minder sterfgevallen in de nicotinezuurgroep dan in de placebocohort.

## Laropiprant

### Werkingsmechanisme

Door nicotinezuur geïnduceerde flushing wordt vooral gemedieerd door de afgifte van prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) in de huid. Uit genetisch en farmacologisch onderzoek in diermodellen zijn aanwijzingen naar voren gekomen dat PGD<sub>2</sub>, via DP<sub>1</sub>, één van de twee receptoren voor PGD<sub>2</sub>, een belangrijke rol speelt bij de door nicotinezuur geïnduceerde flushing. Laropiprant is een krachtige en selectieve antagonist van DP<sub>1</sub>. Naar verwachting zal laropiprant de productie van prostaglandines niet remmen.

### Farmacodynamische effecten

Laropiprant blijkt de door nicotinezuur veroorzaakte flushing effectief te verminderen. De vermindering van de flushingsymptomen (door middel van vragenlijsten bij patiënten beoordeeld) hing samen met een verlaging van de door nicotinezuur geïnduceerde vaatverwijding (beoordeeld door meting van de doorbloeding van de huid). Bij gezonde proefpersonen die Trevaclyn kregen had voorbehandeling met acetylsalicylzuur 325 mg geen additioneel gunstig effect voor wat betreft vermindering van de door nicotinezuur geïnduceerde flushingsymptomen in vergelijking met alleen Trevaclyn (zie rubriek 4.8.).

Laropiprant heeft ook affiniteit voor de tromboxaan A<sub>2</sub>-receptor (TP) (hoewel het aanzienlijk minder krachtig is op de TP dan DP<sub>1</sub>). TP speelt een rol bij de trombocytenfunctie; maar therapeutische doses laropiprant hadden geen klinisch relevant effect op de bloedingstijd of de door collageen geïnduceerde trombocytenaggregatie (zie rubriek 4.5).

### Klinisch onderzoek

#### Effect op lipiden

Trevaclyn had een consistente werkzaamheid bij alle patiëntensubpopulaties die vooraf op grond van ras, geslacht, baseline-LDL-C, -HDL-C en -TG, leeftijd en diabetesstatus gedefinieerd waren.

Patiënten die in een multicenter, dubbelblind, 24-weeks, placebogecontroleerd onderzoek Trevaclyn (2000 mg/40 mg) met of zonder een statine vergeleken met placebo gebruikten hadden een significante verlaging van het LDL-C (-18,9 % vs. -0,5 %), TG (-21,7 % vs. 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % vs. 2,3 %), niet-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 %), en TC:HDL-C (-21,2 % vs. 1,9 %) en hadden ook een significant verhoogd HDL-C (18,8 % vs. -1,2 %), en apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %), gemeten als procentuele verandering t.o.v. baseline. In het algemeen waren de behandelingseffecten tussen de groepen op alle lipideparameters in alle onderzochte patiëntsubgroepen consistent. Patiënten die Trevaclyn, nicotinezuur (met verlengde afgifte) of placebo kregen, gebruikten ook statines (29 % atorvastatine [5-80 mg], 54 % simvastatine [10-80 mg], 17 % andere statines [2,5-180 mg] (pravastatine, fluvastatine, rosuvastatine, lovastatine)), waarvan 9 % ook ezetimibe [10 mg] gebruikte. Het effect op de lipiden was ongeveer gelijk, ongeacht of Trevaclyn als monotherapie werd gegeven of werd toegevoegd aan eerder ingestelde statinetherapie met of zonder ezetimibe.

De voor placebo aangepaste reacties op LDL-C, HDL-C en TG waren bij vrouwen sterker dan bij mannen en leken bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) sterker dan bij jongere patiënten (< 65 jaar).

In een dubbelblind, 12-weeks factorieel multicenteronderzoek gaf Trevaclyn 1000 mg/20 mg, samen toegediend met simvastatine, vergeleken met simvastatine alleen of Trevaclyn 1000 mg/20 mg alleen gedurende 4 weken een significante verlaging van het LDL-C (respectievelijk -44,2 %, -37,4 %, -8,2 %), TG (respectievelijk -25,8 %, -15,7 %, -18,7 %), TC (respectievelijk -27,9 %, -25,8 %, -4,9 %) en een significante verhoging van het HDL-C (respectievelijk 19,2 %, 4,2 %, 12,5 %).

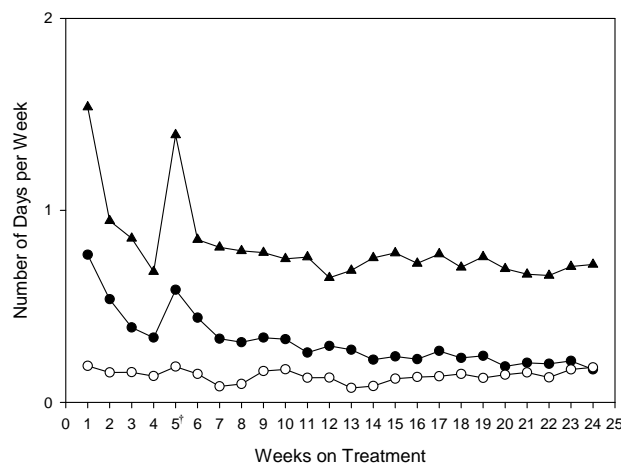
Trevaclyn 2000 mg/40 mg, samen toegediend met simvastatine, gaf bij vergelijking met alleen simvastatine of Trevaclyn 2000 mg/40 mg gedurende 12 weken een significante verlaging van het LDL-C (respectievelijk -47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), TG (respectievelijk -33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), apo B (respectievelijk -41,0 %, -28,8 %, -17,1 %), en TC (respectievelijk -29,6 %, -24,9 %, -9,1 %), als ook LDL-C:HDL-C (respectievelijk -57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), niet-HDL-C (respectievelijk -45,8 %, -33,4 %, -18,1 %), en TC:HDL-C (respectievelijk -43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) en een significante verhoging van het HDL-C (respectievelijk 27,5 %, 6,0 %, 23,4 %). Bij nadere analyse

bleek Trevaclyn 2000 mg/40 mg samen toegediend met simvastatine, bij vergelijking met simvastatine alleen een significante verhoging te geven van het apo A-I (respectievelijk 8,6 %, 2,3 %) en een significante verlaging van het Lp(a) (respectievelijk -19,8 %, 0,0 %). Werkzaamheid en veiligheid van Trevaclyn in combinatie met simvastatine > 40 mg zijn niet in dit onderzoek opgenomen.

### Flushing

In 3 grootschalige klinische studies waarin de door de patiënt gemelde verschijnselen van flushing werden gemeten, hadden patiënten die Trevaclyn kregen minder flushing dan zij die nicotinezuur (toedieningsvormen met verlengde afgifte) gebruikten. Bij patiënten die in de eerste studie doorgingen (24 weken) nam de frequentie van matige of sterkere flushing bij de met Trevaclyn behandelde patiënten af; deze benaderde die bij patiënten die placebo kregen (zie figuur 1), terwijl bij de met nicotinezuur behandelde patiënten (verlengde afgifte) de frequentie van flushing constant bleef (na week 6).

**Figuur 1. Gemiddeld aantal dagen per week met matige of sterkere\* flushingsymptomen gedurende week 1-24**

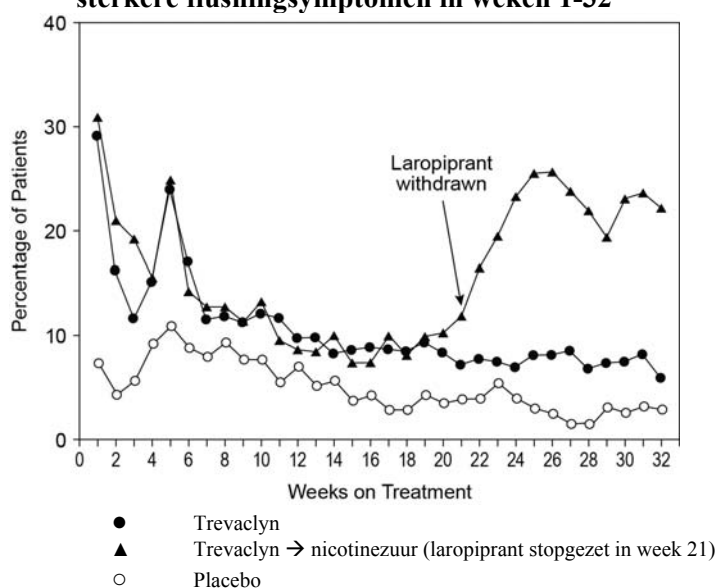


- Trevaclyn (1000 mg/20 mg tot 2000 mg/40 mg in week 5)
- ▲ Nicotinezuur (verlengde afgifte 1000 mg tot 2000 mg in week 5)
- Placebo
- \*Omvat patiënten met matige, ernstige of extreme verschijnselen van flushing
- †Dosisiteratie in week 5

In de tweede studie (16 weken), toen acetylsalicylzuur toegestaan was, waren er bij patiënten die Trevaclyn kregen significant minder dagen per week met matige of sterkere flushing versus nicotinezuur (verlengde afgifte, gedurende 12 weken in meerdere stappen getitreerd van 500 mg naar 2000 mg) ( $p < 0,001$ ).

Een 32 weken durende multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van de effecten van het stopzetten van laropirant liet zien dat patiënten met dyslipidemie bij wie laropirant stopgezet werd na een Trevaclyn behandeling van 20 weken, significant meer flushing kregen dan patiënten die doorgingen met Trevaclyn, op basis van het aantal dagen per week met matige of sterkere flushing,  $p < 0,001$ , figuur 2. De incidentie en frequentie van matige of sterkere flushing verminderde bij patiënten die tijdens de gehele studieperiode met Trevaclyn werden behandeld.

**Figuur 2**  
**Percentage patiënten met matige of sterkere flushingsymptomen in weken 1-32**



### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trevaclyn in alle subgroepen van pediatrische patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Trevaclyn bij pediatrische patiënten van 7 tot 18 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

#### Nicotinezuur

Na een dosis nicotinezuur 2000 mg, oraal toegediend als twee tabletten nicotinezuur/laropiprant met gereguleerde afgifte met voedsel, werd nicotinezuur geabsorbeerd met een mediane tijd tot de piekplasmaconcentratie ( $T_{max}$ ) van 4 uur, een gemiddeld oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ( $AUC_{0-last}$ ) van ongeveer  $58,0 \mu M \cdot u$  en een gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van ongeveer  $20,2 \mu M$ . De biologische beschikbaarheid met of zonder voedsel is minstens 72 %, gebaseerd op de hoeveelheid nicotinezuur die in de urine werd teruggevonden. De orale biologische beschikbaarheid van nicotinezuur wordt door gebruik bij een vetrijke maaltijd niet veranderd.

#### Laropiprant

Na een dosis laropiprant 40 mg, oraal toegediend als 2 tabletten nicotinezuur/laropiprant met gereguleerde afgifte met voedsel, wordt laropiprant snel geabsorbeerd met een mediane  $T_{max}$  van 1 uur, een gemiddelde  $AUC_{0-\infty}$  van ongeveer  $13 \mu M \cdot u$ , en een gemiddelde  $C_{max}$  van ongeveer  $1,6 \mu M$ . De snelheid en mate van absorptie worden bij een vetrijke maaltijd niet veranderd. De farmacokinetiek van laropiprant is lineair met een ongeveer dosisproportionele toename van de  $AUC$  en  $C_{max}$  en zonder aanwijzingen voor tijdafhankelijke klaring.

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van laropiprant is ongeveer 71 % na een dosis 40 mg, toegediend als 2 tabletten nicotinezuur/laropiprant met gereguleerde afgifte 's ochtends op de nuchtere maag.

### Distributie

#### Nicotinezuur

Nicotinezuur wordt voor minder dan 20 % aan serumeiwitten gebonden.

### Laropiprant

Het gemiddelde verdelingsvolume bij de steady state na een eenmalige intraveneuze dosis laropiprant 40 mg bij gezonde proefpersonen is ongeveer 70 liter. Laropiprant wordt in hoge mate gebonden (> 99 %) aan plasma-eiwitten, en de binding is onafhankelijk van de concentratie. Bij ratten en konijnen passeert laropiprant de placentabarrière.

### Biotransformatie

#### Nicotinezuur

Nicotinezuur ondergaat uitgebreid first-passmetabolisme via twee pathways die dosis- en dosisfrequentieafhankelijk zijn. De eerste pathway leidt tot de vorming van nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD) en nicotinamide. Bij de mens wordt nicotinamide verder voornamelijk gemetaboliseerd naar N-methylnicotinamide (MNA) en N-methyl-2-pyridon-5-carboxamide (2PY). Bij de tweede pathway wordt glycine geconjugeerd met nicotinezuur waardoor nicotine-urinezuur (NUA) wordt gevormd. Bij lage doses nicotinezuur of een lagere mate van absorptie overheerst de eerste pathway. Bij hogere doses of een hogere mate van absorptie raakt de NAD-pathway verzadigd en bereikt een groter deel van de orale dosis de circulatie als onveranderd nicotinezuur. De glycineconjugatiepathway raakt in het klinisch relevante doseringsbereik niet verzadigd, wat blijkt uit de dosisproportionele toename van de plasmaconcentraties NUA van 1000 mg naar 2000 mg.

In *in-vitro*-onderzoek gaven nicotinezuur en de metabolieten geen remming van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of door CYP3A4 gemedieerde reacties of door UGT1A1 gemedieerde 3-glucuronidatie van estradiol.

### Laropiprant

Laropiprant wordt voornamelijk gemetaboliseerd via acylglucuronidatie, met een kleinere component van oxidatief metabolisme, gevolgd door uitscheiding van het glucuronide met de feces (via de gal) en urine. Laropiprant en het acylglucuronideconjugaat zijn in humaan plasma de belangrijkste circulerende componenten. Bij onderzoek *in vitro* bleek dat het acylglucuronideconjugaat van laropiprant een minstens 65 maal mindere affiniteit voor DP<sub>1</sub> heeft dan laropiprant; daarom zal het naar verwachting niet bijdragen aan de algehele DP<sub>1</sub>-activiteit van laropiprant. Het belangrijkste bestanddeel (73 % van de radioactiviteit) in de feces is laropiprant (bestaande uit niet-geabsorbeerde actieve stof en/of gehydrolyseerd glucuronzuurconjugaat). In urine is het acylglucuronideconjugaat de belangrijkste component (64 % van de radioactiviteit) met kleinere bijdragen van de moederstof (5 %). Het oxidatieve metabolisme van laropiprant wordt voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4, terwijl de acylglucuronidatie gekatalyseerd wordt door verschillende UGT-isovormen (1A1, 1A3, 1A9 en 2B7).

### Eliminatie

#### Nicotinezuur

Nicotinezuur wordt voornamelijk als metabolieten in de urine uitgescheiden.

### Laropiprant

Laropiprant wordt voornamelijk geëlimineerd door acylglucuronidatie, gevolgd door uitscheiding van het glucuronide met de feces (via de gal) en urine. Na orale toediening van <sup>14</sup>C-laropiprant bij de mens werd ongeveer 68 % van de dosis in de feces teruggevonden (voornamelijk als moederstof, bestaande uit niet-geabsorbeerd actieve stof en/of gehydrolyseerd glucuronzuurconjugaat) en 22 % werd in de urine teruggevonden (vooral als metabolieten). De dosis werd grotendeels binnen 96 uur uitgescheiden. De kennelijke terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) na een dosis laropiprant 40 mg, toegediend als twee tabletten nicotinezuur/laropiprant met gereguleerde afgifte met voedsel was ongeveer 17 uur. De farmacokinetische steady state wordt bereikt binnen twee dagen na eenmaaldaagse toediening van laropiprant, met minimale accumulatie in de AUC (ongeveer factor 1,3) en  $C_{max}$  (ongeveer factor 1,1).

### Kenmerken bij patiënten

#### Nierinsufficiëntie

*Trevaclyn*: gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet onderzocht.

*Nicotinezuur*: zie rubriek 4.4.

*Laropiprant*: toediening van laropiprant 40 mg bij niet-gedialyseerde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie leidde niet tot een klinisch belangrijke verandering in de AUC en  $C_{max}$  van laropiprant in vergelijking met gezonde proefpersonen. Omdat er bij ernstige nierinsufficiëntie geen effect is waargenomen, wordt bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie geen effect verwacht; maar de effecten van nierfalen in het eindstadium en dialyse op de farmacokinetiek van laropiprant kunnen niet ingeschat worden.

#### Leverinsufficiëntie

*Trevaclyn*: gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

*Nicotinezuur*: zie rubrieken 4.3 en 4.4.

*Laropiprant*: passend bij de kenmerken van een geneesmiddel dat voornamelijk door metabolisme wordt geklaard, heeft een matige leveraandoening een aanzienlijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant, met een toename van de AUC en  $C_{max}$  met ongeveer een factor 2,8 respectievelijk 2,2.

#### Geslacht

*Nicotinezuur*: op basis van geslacht hoeft de dosis niet te worden aangepast. Geslacht heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van nicotinezuur (verlengde afgifte). Bij mannen en vrouwen die *Trevaclyn* kregen was er geen verschil in de orale biologische beschikbaarheid van nicotinezuur. Bij vrouwen wordt in vergelijking met mannen een bescheiden toename van de plasmaconcentratie nicotine-urinezuur en nicotinezuur gezien.

*Laropiprant*: op basis van geslacht hoeft de dosering niet te worden aangepast. Geslacht heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant.

#### Ouderen

*Nicotinezuur*: er zijn geen farmacokinetische gegevens bij ouderen ( $\geq 65$  jaar). Leeftijd heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van nicotinezuur (verlengde afgifte), gebaseerd op een samengestelde analyse van proefpersonen van 18-65 jaar oud. De orale biologische beschikbaarheid van nicotinezuur verandert niet met de leeftijd.

*Laropiprant*: bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast. Leeftijd heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant.

#### Pediatrische patiënten

*Trevaclyn*: er is bij pediatrische patiënten geen onderzoek verricht.

#### Ras

*Nicotinezuur*: op basis van ras hoeft de dosering niet te worden aangepast. Ras heeft geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van nicotinezuur (verlengde afgifte), gebaseerd op farmacokinetische gegevens bij personen van Latijns-Amerikaanse, blanke, negroïde en Amerikaans-Indiaanse afkomst. Voorzichtigheid moet worden betracht als Chinese patiënten *Trevaclyn* gelijktijdig met simvastatine of ezetimibe/simvastatine worden behandeld (vooral als de dosis simvastatine 40 mg of hoger is; zie rubriek 4.4).

*Laropiprant*: op basis van ras hoeft de dosering niet te worden aangepast. Ras had geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van laropiprant, gebaseerd op een samengestelde analyse van farmacokinetische gegevens bij personen van blanke, Latijns-Amerikaanse, negroïde, Aziatische en Amerikaans-Indiaanse afkomst.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Trevaclyn

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij concentraties die dusdanig boven de maximale concentratie bij de mens lagen dat deze voor mensen weinig relevant worden geacht.

De veiligheid van gelijktijdige toediening van nicotinezuur en laropiprant is onderzocht bij honden en ratten. De toxicologische bevindingen in deze onderzoeken pasten bij die met nicotinezuur en laropiprant afzonderlijk toegediend.

#### Nicotinezuur

Bij ratten werd na 6 maanden toediening van systemische concentraties die minstens 179 maal hoger waren dan die bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) degeneratie van de maag en vacuolisatie van hepatocyten waargenomen. Bij honden werd na 6 maanden toediening bij systemische concentraties die minstens 240 maal hoger waren dan bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) retinopathie en/of cornealaesies waargenomen.

Nicotinezuur was bij levenslange toediening bij muizen niet carcinogeen. Op mg/m<sup>2</sup>-basis kregen de muizen in het onderzoek ongeveer 9 tot 13 maal de dosis nicotinezuur 2000 mg/dag bij de mens. Bij bepalingen *in vitro* vertoonde nicotinezuur geen mutagene effecten.

Er zijn geen bijwerkingen in verband met nicotinezuur waargenomen op de fertiliteit van mannelijke en vrouwelijke ratten tot een blootstelling van ongeveer 391 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens gebaseerd op de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens.

Bij ratten en konijnen was nicotinezuur niet teratogeen tot een blootstelling van respectievelijk ongeveer 253 en 104 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens bij de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens. Bij ratten werden foetale toxische effecten gemeld (aanzienlijk verlaagd foetaal lichaamsgewicht in verband met een afname van het aantal geossificeerde sacrocaudale vertebrae en een verhoogde incidentie van foetussen met plaatsen van onvolledige ossificatie) zonder enige aanwijzing van toxische effecten bij de moeder bij blootstelling van ongeveer 959 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens bij de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens. Bij foetussen van konijnen werden gelijksoortige behandelingsgerelateerde veranderingen waargenomen, echter bij toxische effecten bij de moeder bij blootstellingen van ongeveer 629 maal de AUC van nicotinezuur bij de mens bij de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens.

#### Laropiprant

Bij onderzoeken naar toxiciteit van herhaalde doses die tot 6 maanden duurden, werd bij ratten ketonurie en hepatocellulaire centrilobulaire hypertrofie gezien. De hepatocellulaire centrilobulaire hypertrofie paste bij een voor knaagdieren specifieke enzyminductie. De concentratie waarbij nog geen bijwerkingen werden gezien (No-observed-adverse-effect level – NOAEL) was minstens 118 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens).

In alle onderzoeken bij honden werd bij een systemische concentratie van minstens 14 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) verhoging van het serum-alanineaminotransferase (ALT) gezien. Bij minstens 100 maal de blootstelling bij de mens op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens werden er in hondenstudies geen andere effecten waargenomen.

In 2-jarige studies bij muizen en ratten was laropiprant niet carcinogeen bij de hoogste onderzochte doses, die overeenkomen met minstens 218 tot 289 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens).

In een serie onderzoeken naar genetische toxicologie was laropiprant niet mutageen of clastogeen.



Bij mannetjes- of wijfjesratten die laropirant vóór en tijdens de paring kregen in systemische concentraties van minstens 289 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) werden er geen ongunstige effecten op de fertiliteit gezien.

Bij ratten en konijnen in systemische concentraties van minstens 153 en 438 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) was laropirant niet teratogeen. In onderzoeken naar toxische effecten op de voortplanting werden er bij ratten bij systemische concentraties van minstens 513 maal de concentratie bij de mens (op basis van de AUC van de aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens) geringe, met de behandeling samenhangende verlagingen van het gemiddelde gewicht van de moeder en het lichaamsgewicht van de foetus, een geringe toename in de sterfte van puppies, een verhoogde incidentie van boventallige ribben en onvolledige ossificatie van de sternebra bij de foetus gezien.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Hypromellose (E464)  
Colloïdaal watervrij silicium (E551)  
Natriumstearylfumaraat  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcroscarmellose  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

PVC/Aclar doordrukstrips: 2 jaar.  
Aluminium/Aluminium doordrukstrips: 18 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige PVC/Aclar doordrukstrip met aluminium doordrukfolie met 14 tabletten met geregleerde afgifte. Verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 84, 98, 168 of 196 tabletten met geregleerde afgifte, grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met geregleerde afgifte en 49 x 1 tabletten met geregleerde afgifte in een geperforeerde eenheidsafleververpakking.

Aluminium/Aluminium doordrukstrips met doordrukfolie met 7 tabletten met geregleerde afgifte. Verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 168 tabletten met geregleerde afgifte en 32 x 1 tabletten met geregleerde afgifte in een geperforeerde doordrukstrip (eenheidsafleververpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 juli 2008

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan zoals overeengekomen in het RMP, opgenomen in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in enige daaropvolgende, door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van het CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet iedere herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (voor Alu/Alu blister)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
nicotinezuur/laropirant

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten met gereguleerde afgifte  
28 tabletten met gereguleerde afgifte  
56 tabletten met gereguleerde afgifte  
168 tabletten met gereguleerde afgifte  
32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/458/009 14 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/010 28 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/011 56 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/013 168 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/014 32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

trevaclyn



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING (voor PVC/Aclar blister)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
nicotinezuur/laropirant

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten met gereguleerde afgifte  
28 tabletten met gereguleerde afgifte  
56 tabletten met gereguleerde afgifte  
84 tabletten met gereguleerde afgifte  
98 tabletten met gereguleerde afgifte  
168 tabletten met gereguleerde afgifte  
196 tabletten met gereguleerde afgifte  
Grootverpakking met 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte  
49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/458/001 14 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/002 28 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/003 56 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/004 84 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/005 98 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/006 168 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/007 196 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/008 49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte  
EU/1/08/458/012 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

trevaclyn

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Grootverpakking van 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met geregleerde afgifte zonder "blue box" (voor PVC/Aclar blister)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletten met geregleerde afgifte  
nicotinezuur/laropirant

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet met geregleerde afgifte bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Lees de bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

98 tabletten met geregleerde afgifte. Component van een grootverpakking, die niet apart verkocht kunnen worden.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/08/458/012

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte  
nicotinezuur/laropirant

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletten met gereguleerde afgifte nicotinezuur/laropirant**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Uw geneesmiddel heet Trevaclyn. Het bevat twee verschillende werkzame bestanddelen:

- nicotinezuur, een lipidemodificerend geneesmiddel en
- laropirant, dat de verschijnselen van flushing (hevig blozen met roodheid van de huid, warm gevoel, jeuk of tintelend gevoel, met name van het hoofd, de nek, de borst en de bovenrug), een veel voorkomende bijwerking van nicotinezuur, vermindert.

#### **Hoe Trevaclyn werkt**

##### **Trevaclyn wordt als aanvulling op een dieet gebruikt**

- voor verlaging van het 'slechte' cholesterol door verlaging van de concentraties totaalcholesterol, LDL-cholesterol, vette stoffen die triglyceriden worden genoemd en apo B (onderdeel van LDL) in het bloed.
- voor verhoging van het 'goede' cholesterol (HDL-cholesterol) en apo A-I (onderdeel van HDL).

#### **Wat moet ik over cholesterol en triglyceriden weten?**

Cholesterol is een van de vetten in uw bloed. Uw totaalcholesterol bestaat voornamelijk uit slecht (LDL) en goed (HDL) cholesterol.

LDL-cholesterol wordt vaak het 'slechte' cholesterol genoemd omdat het zich in de wanden van uw bloedvaten kan ophopen en zo plaque vormen. Na verloop van tijd kan deze ophoping van plaque ervoor zorgen dat uw slagaders verstopt raken. Door deze verstopping wordt de bloedstroom naar vitale organen zoals hart en hersenen bemoeilijkt of geblokkeerd. Als de bloedstroom geblokkeerd wordt, kan het resultaat een hartaanval of een beroerte zijn.

HDL-cholesterol wordt vaak het 'goede' cholesterol genoemd omdat het er mede toe bijdraagt dat het 'slechte' cholesterol zich niet in de slagaders ophoopt en omdat het tegen hartziektes beschermt.

Triglyceriden zijn andere vetten in uw bloed. Ook deze kunnen de kans op hartproblemen vergroten.

Bij de meeste mensen geven cholesterolproblemen aanvankelijk geen verschijnselen. Uw arts kan uw cholesterol met een eenvoudig bloedonderzoek meten. Ga regelmatig naar de arts om uw cholesterol te laten controleren en bespreek de doelstellingen met uw arts.

### **Trevaclyn wordt gebruikt naast een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie:**

- als u het cholesterol niet onder controle krijgt met alleen een statine (klasse cholesterolverlagende geneesmiddelen die in de lever werken).
- als u een statine niet verdraagt of als een statine bij u niet aanbevolen wordt.

Patiënten met gemengde dyslipidemie hebben veel 'slecht' LDL-cholesterol en triglyceriden (een soort vet) en weinig 'goed' HDL-cholesterol in hun bloed. Bij primaire hypercholesterolemie zit er veel cholesterol in het bloed. 'Primaire' betekent dat het niet bekend is wat de hypercholesterolemie veroorzaakt.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft problemen met de lever.
- U heeft een maagzweer.
- U heeft een slagaderlijke bloeding.

Gebruik Trevaclyn niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Trevaclyn gebruikt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Vertel uw arts over al uw ziektes. Overleg vóór en tijdens gebruik van uw geneesmiddel met uw arts of apotheker:

- als u allergieën heeft
- als u ooit een leverziekte heeft gehad, geelzucht (een leveraandoening met vergeling van de huid en het oogwit), of een aandoening aan de lever of het galkanaal
- als u nierproblemen heeft
- als u problemen met de schildklier heeft
- als u grote hoeveelheden alcohol gebruikt
- als u of een naast familielid een erfelijke spieraandoening heeft, of als u ooit spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met cholesterolverlagende geneesmiddelen die statines of fibraten worden genoemd
- als u onverklaarde spierpijn, gevoeligheid van de spieren of zwakte van de spieren heeft. Als u deze verschijnselen krijgt, overleg dan direct met uw arts
- als u een hoog bloedsuiker of diabetes heeft
- als u hartproblemen heeft
- als u een operatie zult ondergaan
- als u jicht heeft
- als de concentratie fosfor bij u laag is
- als u ouder bent dan 70 jaar
- als u simvastatine (een statine) of een geneesmiddel met simvastatine gebruikt en van Chinese afkomst bent.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Trevaclyn gebruikt.



### **Bloedonderzoek en controles**

- Laat uw LDL (slechte) en HDL (goede) cholesterol en uw triglyceriden regelmatig door uw arts controleren.
- Voordat u met Trevaclyn begint moet uw arts uw bloed onderzoeken om te kijken hoe goed uw lever werkt.
- Als u met Trevaclyn bent begonnen kan uw arts uw bloed ook regelmatig willen onderzoeken om te kijken hoe goed uw lever werkt en of er andere bijwerkingen zijn.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Trevaclyn is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Daarom mag Trevaclyn niet gebruikt worden bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Trevaclyn nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft en voor vitaminen en kruidensupplementen.

Met name als u een van de volgende middelen gebruikt moet u dat uw arts of apotheker melden:

- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen
- geneesmiddelen om het cholesterol te verlagen die galzuurbindende harsen worden genoemd, zoals colestyramine
- zidovudine, een geneesmiddel tegen HIV
- midazolam, een geneesmiddel om u slaperig te maken voor bepaalde medische ingrepen
- vitaminen of supplementen met nicotinezuur
- clopidogrel en acetylsalicylzuur, middelen om schadelijke bloedstolsels te helpen voorkomen
- geneesmiddelen om cholesterol te verlagen, 'statines' genoemd,.

Ook als u simvastatine (een statine) of een geneesmiddel met simvastatine gebruikt en u van Chinese afkomst bent, moet u dat uw arts zeggen.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Trevaclyn gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

- Om de kans op hevig blozen met roodheid van de huid en een warm gevoel te verminderen moet u geen alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel gebruiken rond de tijd dat u de dosis Trevaclyn inneemt.
- Het is belangrijk om het advies in rubriek 3 **Hoe neemt u dit middel in?** op te volgen

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik van Trevaclyn tijdens de zwangerschap is niet aanbevolen tenzij dit echt noodzakelijk is.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u Trevaclyn inneemt als:

- u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden. Het is niet bekend of Trevaclyn schadelijk is voor uw ongeboren kind
- u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te geven. Het is niet bekend of Trevaclyn in de moedermelk terechtkomt. Van nicotinezuur, een bestanddeel van Trevaclyn, is bekend dat het in de moedermelk terechtkomt.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt. Uw arts bepaalt of Trevaclyn geschikt voor u is.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen worden na inname van Trevaclyn duizelig. Als u duizelig wordt, moet u na inname van Trevaclyn niet rijden of machines gebruiken.

### **Trevaclyn bevat lactose**

Trevaclyn bevat een suiker dat lactose wordt genoemd. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Hoeveel innemen**

- U begint met 1 tablet per dag.
- Na 4 weken kan uw arts de dosering verhogen naar 2 tabletten per dag.
- Als u overstapt van een geneesmiddel met gereguleerde afgifte met 2000 mg of meer nicotinezuur, kan uw arts u laten starten met 2 tabletten Trevaclyn per dag. Als u overstapt van een geneesmiddel met gereguleerde afgifte met minder dan 2000 mg nicotinezuur, dient u te starten met 1 tablet Trevaclyn per dag. Na 4 weken kan uw arts de dosering verhogen naar 2 tabletten per dag.

#### **Hoe innemen**

- Neem Trevaclyn 1 maal per dag in, 's avonds of voor het slapen gaan.
- Neem Trevaclyn met voedsel in.
- Slik elke tablet heel door. Om uw geneesmiddel naar behoren te laten werken mag u vóór het doorslikken de tablet niet splijten, breken, verpulveren of erop kauwen.
- Gebruik geen alcohol, hete dranken of sterk gekruid voedsel rond de tijd dat u de dosis Trevaclyn inneemt. Daarmee vermindert u de kans op hevig blozen met roodheid van de huid en een warm gevoel (flushing).
- Het innemen van aspirine (acetylsalicylzuur) voordat u Trevaclyn gebruikt geeft niet meer vermindering van de flushing dan alleen het gebruik van Trevaclyn. Daarom hoeft u geen aspirine te gebruiken om de verschijnselen van flushing te verminderen. Als u aspirine om een andere reden gebruikt, blijf dan het advies van uw arts opvolgen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

- Bij overdosering werden de volgende bijwerkingen gemeld: hevig blozen met roodheid van de huid en een warm gevoel (flushing), hoofdpijn, pruritus (jeuk), misselijkheid, duizeligheid, braken, diarree, buikpijn/last van de buik en rugpijn.
- Als u meer Trevaclyn heeft ingenomen dan u zou mogen, overleg dan direct met een arts of apotheker.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Ga de volgende avond of voor het slapen gaan door met uw gebruikelijke dosis. Maar als u Trevaclyn 7 of meer opeenvolgende dagen niet inneemt, overleg dan eerst met uw arts voordat u weer met Trevaclyn begint.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Trevaclyn zonder met uw arts te overleggen. Uw cholesterolprobleem kan terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **Bijwerkingen van Trevaclyn zijn:**

**Zeer vaak** (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- flushing (meestal met roodheid van de huid, warm gevoel, jeuk of tintelend gevoel, vooral van het hoofd, de nek, de borst en de bovenrug). Als dit optreedt zijn de symptomen in het begin het ergst en worden deze meestal met de tijd minder.

**Vaak** (bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- duizeligheid
- hoofdpijn
- tintelend gevoel of gevoelloosheid in de handen of voeten
- diarree
- maag van streek of zuurbranden
- misselijkheid
- overgeven
- pruritus (jeuk)
- uitslag
- netelroos.

**Soms** (bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

Daarnaast zijn een of meer van de volgende verschijnselen soms gemeld als onderdeel van een allergische reactie op Trevaclyn.

- zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel, mogelijk met moeilijk ademen of slikken (angio-oedeem, dat mogelijk direct behandeld moet worden)
- flauwvallen
- kortademigheid
- geen controle meer over urine en ontlasting
- koud zweet
- beven
- koude rillingen
- verhoogde bloeddruk
- zwelling van de lippen
- brandend gevoel
- uitslag over het hele lichaam
- pijn in gewrichten
- zwelling van de benen
- snelle hartslag.

##### **Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

Daarnaast werd sinds het gebruik van Trevaclyn en/of andere geneesmiddelen met nicotinezuur (alleen en/of met bepaalde andere cholesterolverlagende geneesmiddelen) een plotselinge ernstige allergische reactie gemeld (anafylactische shock). De verschijnselen waren onder meer flauwvallen, kortademigheid, piepende ademhaling of moeilijk ademen, zwelling van het gezicht, de lippen, de tong, jeuk of netelroos op de huid. **In deze situatie is onmiddellijke medische zorg noodzakelijk.** Sinds Trevaclyn en/of andere geneesmiddelen met nicotinezuur in de handel zijn gebracht, is ook huiduitslag met blaarvorming gemeld.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de doordrukstrip (blisters) na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn nicotinezuur en laropirant. Elke tablet bevat 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant.
- De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose (E464), colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), natriumstearylfumaraat, hydroxypropylcellulose (E463), microkristallijne cellulose (E460), natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat en magnesiumstearaat.

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een tablet met gereguleerde afgifte. Dat wil zeggen dat een of meer werkzame bestanddelen gedurende een bepaalde periode langzaam worden afgegeven.

### Hoe ziet Trevaclyn eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Elke tablet met gereguleerde afgifte is een capsulevormige, wit tot gebroken witte tablet, met aan een zijde de ingeslagen code '552'.

Ondoorzichtige PVC/Aclar doordrukstrip met aluminium doordrukfolie in verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletten met gereguleerde afgifte, grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) tabletten met gereguleerde afgifte en 49 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte in geperforeerde doordrukstrip (eenheidsafleververpakking).

Koud gevormde Aluminium/Aluminium doordrukstrips met doordrukfolie in verpakkingsgrootten van 14, 28, 56, 168 tabletten met gereguleerde afgifte en 32 x 1 tabletten met gereguleerde afgifte in een geperforeerde doordrukstrip (eenheidsafleververpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
msd\_cr@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**

BIANEE A.E  
Τηλ: +3 0210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: +357 22866700  
malta\_info@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**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).