

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1000 mg nikotinsyre og 20 mg laropiprant.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 128,4 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett med modifisert frisetting.

Kapselformet, hvit til offwhite tablett merket med 552 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trevaclyn er indisert til behandling av dyslipidemi, spesielt hos voksne pasienter med kombinert blandet dyslipidemi (karakterisert ved forhøyede nivåer av LDL-kolesterol og triglyserider og lave nivåer av HDL-kolesterol) og hos voksne pasienter med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær).

Trevaclyn skal brukes i kombinasjon med HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) når monoterapi med HMG-CoA-reduktasehemmere ikke har vist tilstrekkelig kolesterolsenkende effekt. Preparatet skal kun brukes som monoterapi når HMG-CoA-reduktasehemmere anses for å være uegnet eller ikke tolereres. Diett og annen ikke-farmakologisk behandling (f.eks. fysisk aktivitet, vektreduksjon) skal fortsette under behandling med Trevaclyn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdosen er én tablett (1000 mg nikotinsyre/20 mg laropiprant) én gang daglig. Etter fire uker anbefales det at pasienten går over til vedlikeholdsdosen på 2000 mg/40 mg tatt som to tabletter (1000 mg/20 mg i hver tablett) én gang daglig. Daglige doser over 2000 mg/40 mg er ikke undersøkt og anbefales derfor ikke.

Hvis pasienten lar være å ta Trevaclyn i mindre enn 7 påfølgende dager, kan behandlingen gjenopptas med den sist administrerte dosen. Hvis pasienten lar være å ta Trevaclyn i 7 påfølgende dager eller mer, skal behandlingen gjenopptas med doseringen 1000 mg/20 mg i 1 uke før det fortsettes med vedlikeholdsdosen på 2000 mg/40 mg.

Pasienter som går over fra depotpreparat med 2000 mg nikotinsyre eller mer, kan starte med dosen 2000 mg/40 mg Trevaclyn. Pasienter som går over fra depotpreparat med mindre enn 2000 mg nikotinsyre, skal starte behandlingen med startdosen 1000 mg/20 mg og øke til 2000 mg/40 mg vedlikeholdsdose etter fire uker. For pasienter som går over fra et konvensjonelt nikotinsyrepreparat (dvs. ikke depotpreparat) til Trevaclyn, skal behandlingen initieres med 1000 mg/20 mg og økes til vedlikeholdsdosen 2000 mg/40 mg etter fire uker.

Eldre pasienter

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Trevaclyn hos barn under 18 år er ikke fastlagt. Ingen data er tilgjengelig.

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Bruk av Trevaclyn hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon er ikke undersøkt. Som andre legemidler som inneholder nikotinsyre, er Trevaclyn kontraindisert hos pasienter med signifikant eller uforklart leverdysfunksjon. Preparatet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon fordi nikotinsyre og dets metabolitter primært utskilles via nyrene (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Samtidig behandling

Acetylsalisylsyre gir ingen ekstra reduksjon i flushing utover det som oppnås med Trevaclyn. Behandling med acetylsalisylsyre er derfor ikke nødvendig for å lindre flushingsymptomer (se pkt. 5.1).

Fordi samtidig administrasjon av gallesyrebindende resiner kan redusere biotilgjengeligheten til sure legemidler som nikotinsyre, anbefales det at Trevaclyn tas >1 time før eller >4 timer etter administrasjon av et gallesyrebindende resin (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas hele sammen med mat om kvelden eller ved sengetid. For å ivareta den modifiserte frigjøringen, skal tablettene ikke deles, knuses eller tygges før svelging. For å redusere muligheten for flushing, bør inntak av alkohol og varme drikker eller inntak av krydret mat unngås på inntakstidspunktet.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Signifikant eller uforklart leverdysfunksjon.
- Aktiv peptisk ulcer.
- Arterieblødning.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vennligst les preparatomtalen for det aktuelle statinet når Trevaclyn tas sammen med et statin.

Effekt på leveren

Bytte fra et konvensjonelt nikotinsyrepreparat (krystallinsk nikotinsyre dvs. ikke depotpreparat) til Trevaclyn er ikke undersøkt. Tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fulminant levernekrose, har imidlertid oppstått hos pasienter som har gått over fra et konvensjonelt nikotinsyrepreparat til tilsvarende dose langtidsvirkende preparat med nikotinsyre. Pasienter som går over fra et konvensjonelt nikotinsyrepreparat til Trevaclyn, skal derfor starte med dosen 1000 mg/20 mg.

Trevaclyn skal brukes med forsiktighet hos pasienter med høyt alkoholforbruk og/eller med leversykdom i anamnesen.

Som andre lipidsenkende behandlinger er legemidler med nikotinsyre assosiert med unormale leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.8). Forhøyede transaminaseverdier var reversible etter seponering av behandlingen.

Leverfunksjonsprøver anbefales før behandlingsstart, hver 6. til 12. uke det første året og deretter periodisk (f.eks. halvårlig). Pasienter som utvikler forhøyede transaminaseverdier må monitoreres til verdiene er normale igjen. Dosereduksjon eller seponering av Trevaclyn anbefales ved vedvarende økning i alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Effekt på skjelettmuskulaturen

Sjeldne tilfeller av myopati/rhabdomyolyse har vært assosiert med samtidig administrasjon av lipidmodifiserende doser (≥ 1000 mg/dag) av nikotinsyre og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) (se pkt. 4.8).

Leger som overveier kombinasjonsbehandling med statiner og Trevaclyn, må grundig veie de potensielle fordelene opp mot risiko med behandlingen og følge pasientene nøye med tanke på tegn og symptomer på muskelsmerter, -ømheter eller -svakhet, spesielt de første månedene av behandlingen og når dosen av et av legemidlene økes. Periodiske målinger av kreatininkinase (CK) i serum bør vurderes i slike situasjoner, men det er ingen garanti for at slike målinger kan forhindre alvorlig myopati.

Pasienter som er predisponert for rhabdomyolyse må utvise forsiktighet.

- Alder >70 år
- Redusert nyrefunksjon
- Ukontrollert hypotyreoidisme
- Personlige eller familiære arvelige muskelsykdommer i anamnesen
- Muskulær toksisitet overfor statin eller fibrat i anamnesen
- Alkoholmisbruk.

Dersom muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under samtidig behandling med Trevaclyn og et statin, må CK-verdier måles. Dersom verdiene er signifikant forhøyede ($>5 \times \text{ULN}$) i fravær av hard trening, bør behandlingen avsluttes.

Etnisk opprinnelse

I en interimsanalyse av en pågående klinisk studie identifiserte en uavhengig sikkerhetsmonitoreringskomité en høyere insidens enn forventet av myopati hos kinesiske pasienter som fikk Trevaclyn og simvastatin 40 mg. Det bør derfor utvises forsiktighet når kinesiske pasienter behandles samtidig med Trevaclyn og simvastatin eller ezetimib/simvastatin (spesielt doser av simvastatin på 40 mg eller høyere). Fordi risikoen for myopati ved bruk av statiner er doserelatert, er samtidig bruk av Trevaclyn og simvastatin 80 mg eller ezetimib/simvastatin 10/80 mg ikke anbefalt hos kinesiske pasienter. Det er ikke kjent om risikoen for myopati øker hos andre asiatiske pasienter som behandles samtidig med Trevaclyn og simvastatin eller ezetimib/simvastatin.

Nedsatt nyrefunksjon

Fordi nikotinsyre og dets metabolitter utskilles via nyrene, bør Trevaclyn brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Effekt på glukose

Legemidler som inneholder nikotinsyre er assosiert med forhøyede verdier av fastende blodglukose (se pkt. 4.8). Diabetikere eller potensielle diabetikere må observeres nøye. Kostholdsendring og/eller hypoglykemisk behandling kan være nødvendig.

Akutt koronarsyndrom

Som med andre legemidler som inneholder nikotinsyre, må det utvises forsiktighet når Trevaclyn skal brukes av pasienter med ustabil angina eller i den akutte fasen av et myokardinfarkt. Dette gjelder spesielt når slike pasienter også får vasoaktive legemidler som nitrater, kalsiumkanalblokkere eller adrenerge blokkere.

Hematologiske effekter

Som med andre legemidler som inneholder nikotinsyre, er Trevaclyn (2000 mg/40 mg) assosiert med en liten reduksjon i antall blodplater (se pkt. 4.8). Pasienter som skal gjennomgå kirurgiske inngrep må derfor vurderes nøye.

Effekt på urinsyre

Som med andre legemidler som inneholder nikotinsyre, er Trevaclyn (2000 mg/40 mg) assosiert med en liten økning i urinsyrenivåene (se pkt. 4.8). Trevaclyn bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller er predisponert for urinsyregikt.

Hypofosfatemi

Som med andre legemidler som inneholder nikotinsyre, er Trevaclyn assosiert med en liten reduksjon i fosfatnivåene. Pasienter med risiko for å utvikle hypofosfatemi bør derfor følges nøye.

Annen informasjon

Som med andre legemidler som inneholder nikotinsyre, bør pasienter med gulsott, sykdom i lever/galleveier eller peptisk ulcer i anamnesen følges nøye (se pkt. 4.2 og 4.3).

Hjelpestoff

Trevaclyn inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Inntak av alkohol eller varme drikker eller inntak av krydret mat kan forsterke flushing-effektene og bør derfor unngås nært opptil tidspunktet når Trevaclyn skal tas.

Nikotinsyre

Effekt av nikotinsyre på andre legemidler

Antihypertensiva: Nikotinsyre kan potencere effekten av ganglieblokkere og vasoaktive legemidler som nitrater, kalsiumkanalblokkere og adrenerge reseptorblokkere, noe som fører til postural hypotensjon.

HMG-CoA-reduktasehemmere: Det er observert en moderat økning i AUC og $C_{\max}$ for simvastatinsyre (den aktive formen av simvastatin) når simvastatin kombineres med nikotinsyre. Endringen er ikke nødvendigvis klinisk relevant. Den farmakokinetiske interaksjonen mellom Trevaclyn og statiner er kun undersøkt med simvastatin (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på nikotinsyre

Gallesyrebindende resiner: Fordi samtidig administrasjon av gallesyrebindende resiner kan redusere biotilgjengeligheten til sure legemidler som nikotinsyre, anbefales det at Trevaclyn tas >1 time før eller > 4 timer etter administrasjon av et gallesyrebindende resin.

Tilskudd som inneholder nikotinsyre: Vitaminer eller andre kosttilskudd som inneholder (≥ 50 mg/dag) nikotinsyre (eller nikotinamid) er ikke undersøkt med Trevaclyn. Legen må vurdere pasientens inntak av nikotinsyre fra vitaminer og kosttilskudd ved forskrivning av Trevaclyn.

Interaksjoner mellom legemiddel/laboratorieprøver: I uringlukoseprøver kan nikotinsyre også gi falske positive reaksjoner med koppersulfatoppløsning (Benedicts reagens).

Laropiprant

Effekt av laropiprant på andre legemidler

Midazolam: Gjentatte doser av laropiprant 40 mg påvirket ikke farmakokinetikken til midazolam som er et sensitivt CYP3A4-substrat. Laropiprant er derfor ikke en inducer eller hemmer av CYP3A4. Plasmakonsentrasjonen av en metabolitt av midazolam, 1'-hydroksymidazolam, var imidlertid økt til om lag det dobbelte med gjentatte doser av laropiprant. Siden 1'-hydroksymidazolam er en aktiv metabolitt, kan den sedative effekten av midazolam økes. Det må utvises forsiktighet når laropiprant gis samtidig med midazolam.

Andre legemidler: Samtidig administrasjon av laropiprant 40 mg og midazolam økte $AUC_{0-\infty}$ og $C_{\max}$ for 1'-hydroksymidazolam, en metabolitt av midazolam, med henholdsvis 98 % og 59 %.

1'-hydroksymidazolam metaboliseres hovedsakelig via uridindifosfatglukuronosyltransferasene (UGT) 2B4 og 2B7. Kliniske studier og *in vitro*-studier støtter konklusjonen om at laropirant er en mild til moderat hemmer av UGT2B4/UGT2B7. Svært få legemidler er kjent for å metaboliseres hovedsakelig via UGT2B4 eller UGT2B7. Det må utvises forsiktighet når Trevaclyn gis samtidig med andre legemidler som hovedsakelig metaboliseres av UGT2B4 eller UGT2B7, f.eks. zidovudin.

I interaksjonsstudier hadde laropirant ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til følgende legemidler: simvastatin, warfarin, orale prevensjonsmidler, rosiglitazon og digoksin. Basert på disse dataene forventes det ikke at laropirant vil forårsake interaksjoner med substrater av CYP-isozymerne 3A4, 2C9, 2C8 og humant P-glykoprotein (P-gp). Laropirant hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP2E1-medierte reaksjoner i *in vitro*-studier.

Klopidogrel: I en klinisk studie hadde laropirant ingen relevant effekt på klopidogrels hemming av ADP-indusert blodplateaggregasjon, men det var en moderat økning i klopidogrels hemming av kollagenindusert blodplateaggregasjon. Det er ikke sannsynlig at denne effekten er av klinisk betydning, siden laropirant ikke økte blødningstiden når det ble gitt sammen med klopidogrel i doseringsintervallet.

Acetylsalisylsyre: I en klinisk studie hadde samtidig administrasjon av laropirant og acetylsalisylsyre ingen effekt på kollagenindusert blodplateaggregasjon eller blødningstid sammenlignet med behandling med acetylsalisylsyre alene (se pkt. 5.1).

Acetylsalisylsyre og klopidogrel: I en klinisk studie hos pasienter med dyslipidemi som fikk både acetylsalisylsyre (81 mg) og klopidogrel (75 mg), fremkalte laropirant forbigående (4 timer etter dosering) hemming av blodplatefunksjonen *in vivo* (evaluert ved blødningstid og studier over blodplateaggregasjon), men effekten var liten i løpet av doseringsintervallet. Pasienter som får Trevaclyn sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel, må overvåkes nøye som beskrevet i preparatomtalen (SPC) for de to legemidlene, og de bør bli fortalt at det kan ta lenger tid enn vanlig å stoppe blødningen, og at de bør rapportere enhver uvanlig blødning (sted eller varighet) til legen.

Effekt av andre legemidler på laropirant

CYP3A4-hemmer: Klaritromycin (en potent hemmer av CYP3A4 og P-gp) hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til laropirant. Laropirant er ikke et substrat av humant P-gp, og det forventes derfor ikke at andre hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp vil ha en klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikken til laropirant.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Trevaclyn

Det foreligger ingen data på kombinert bruk av nikotinsyre og laropirant hos gravide kvinner. Kombinasjonen er ikke undersøkt i reproduksjonstoksicitetsstudier. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Trevaclyn skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis dette ikke er strengt nødvendig.

Nikotinsyre

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av høye doser nikotinsyre hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist at høye doser av nikotinsyre har skadelig effekt på fosterets utvikling (se pkt. 5.3).

Laropirant

Det foreligger ingen data på bruk av laropirant hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist skadelige effekter på fosterets utvikling ved høye doser av laropirant (se pkt. 5.3).

Amming

Trevaclyn

Det er ikke utført studier med Trevaclyn hos diegivende dyr. Beslutning om å fortsette/avslutte amming eller fortsette/avslutte behandlingen bør tas med tanke på fordelene amming gir for barnet og fordelene for kvinnen ved å behandles med Trevaclyn.

Nikotinsyre

Nikotinsyre utskilles i morsmelk hos mennesker.

Laropiprant

Det er ikke kjent om laropiprant utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av laropiprant i melk.

Fertilitet

Dyrestudier er utilstrekkelig med hensyn til påvirkning av fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at det er rapportert om svimmelhet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier fikk over 2500 pasienter Trevaclyn alene eller sammen med en HMG-CoA-reduktasehemmer. Bivirkningene var vanligvis milde og forbigående.

Flushing

Flushing er den vanligste bivirkningen av Trevaclyn. Flushing er mest fremtredende i hode, nakke og på øvre del av overkroppen. I en samlet analyse av fire aktivt kontrollerte eller placebokontrollerte kliniske studier (N=4747, n=2548 som fikk Trevaclyn) ble flushing rapportert av utprøvere som mulig, sannsynlig eller definitivt behandlingsrelatert bivirkning hos 12,3 % av pasientene som fikk Trevaclyn. I disse studiene var prosenten av pasienter som tok Trevaclyn, nikotinsyre (samlet gruppe depotpreparater) eller samlet gruppe placebo/simvastatin, og som avbrøt behandlingen på grunn av flushingrelaterte symptomer (rødhet, varme, kløe og kribling), henholdsvis 7,2 %, 16,6 % og 0,4 %. Sponering på grunn av andre spesifikke bivirkninger blant pasientene som tok Trevaclyn forekom sjelden (< 1 %).

Generelle bivirkninger med Trevaclyn

I tillegg til flushing er det nedenfor angitt kliniske bivirkninger rapportert av utprøvere som potensielt, sannsynlig eller definitivt relatert til Trevaclyn hos ≥ 1 % av pasientene som ble behandlet i opptil et år med Trevaclyn alene (n=947) eller samtidig med statiner (n=1601), samt bivirkninger av klinisk betydning (<1 %).

Frekvensen av bivirkningene er rangert i henhold til følgende: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\,000$).

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner (se under)	Mindre vanlig
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, parestesi	Vanlig
Karsykdommer	Flushing	Svært vanlig
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Erytem, pruritus, utslett, urtikaria	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlig

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Undersøkelser	Økninger i ALAT og /eller ASAT (konsekutivt, $\geq 3 \times \text{ULN}$), fastende glukose, urinsyre (se under)	Vanlig
	Økninger i CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$), totalbilirubin, reduksjon i fosfat og trombocytter (se under)	Mindre vanlig

Overfølsomhetsreaksjoner

Det er rapportert om en tilsynelatende overfølsomhetsreaksjon ($<1\%$) som kjennetegnes ved flere symptomer som kan omfatte angioødem, pruritus, erytem, parestesi, tap av bevissthet, oppkast, urtikaria, flushing, dyspné, kvalme, urininkontinens, fekal inkontinens, kaldsvetting, skjelving, kuldegysninger, økt blodtrykk, hevelse i lepper, brennende følelse, legemiddelelropsjon, artralgi, hevelse i ben og takykardi.

Undersøkelser

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av markant og vedvarende forhøyede serumtransaminaser (se pkt. 4.4). I kontrollerte kliniske studier var insidensen av klinisk viktige forhøyelser i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$, konsekutivt) 1,0 % for pasienter som ble behandlet med Trevaclyn med eller uten statin. Disse forhøyelsene var generelt asymptomatiske og gikk tilbake til baselineverdiene etter seponering av behandlingen eller med fortsatt behandling.

Klinisk betydningsfulle forhøyelser i CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) ble sett hos 0,3 % av pasientene som ble behandlet med Trevaclyn med eller uten statin (se pkt. 4.4).

Andre rapporterte unormale laboratorieverdier er forhøyet LDH, fastende glukose, urinsyre, totalbilirubin og amylase, og reduksjon i fosfor og trombocytter (se pkt. 4.4).

Som for andre legemidler som inneholder nikotinsyre, er det i kontrollerte kliniske studier med Trevaclyn (2000 mg/40 mg) rapportert om økninger i fastende glukose (median økning på cirka 4 mg/dl), urinsyre (gjennomsnittlig økning fra utgangspunktet på +14,7 %) og reduksjon i trombocytter (gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet på -14,0 %) (se pkt. 4.4). Hos diabetikere ble det sett en median økning i HbA1c på 0,2 % (når modifisering av den hypoglykemiske behandlingen var tillatt).

Erfarings etter markedsføring og i andre kliniske studier

Følgende bivirkninger har i tillegg blitt rapportert etter markedsføring med Trevaclyn eller andre legemidler som inneholder nikotinsyre (med eller uten statin) med ukjent frekvens eller i kliniske studier med Trevaclyn ($<1\%$ av pasientene) eller andre legemidler som inneholder nikotinsyre (med eller uten statin):

Infeksiøse og parasittære sykdommer: Rhinitt.

Forstyrrelser i immunsystemet: Anafylaktisk sjokk, angioødem, overfølsomhet av type I.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer: Nedsatt glukosetoleranse, urinsyreigikt.

Psykiatriske lidelser: Angst, søvnløshet.

Nevrologiske sykdommer: Migræne, synkope.

Øyesykdommer: Cystoid makulaødem, toksisk amblyopi.

Hjertesykdommer: Atrieflimmer og andre hjerterytmier, palpitasjoner, takykardi.

Karsykdommer: Hypotensjon, ortostatisk hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Dyspné.

Gastrointestinale sykdommer: Magesmerter, munnødem, eruktasjon, peptisk ulcer.

Sykdommer i lever og galleveier: Gulsott.

Hud- og underhudssykdommer: Acanthosis nigricans, tørr hud, hyperpigmentering, makulært utslett, svetting (natlig eller kaldsvetting), vesikulært eller vesikulobulløst utslett.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Muskelsvakhet, myalgi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Asteni, kuldegysninger, ansiktsødem, generalisert ødem, smerter, perifert ødem.

4.9 Overdosering

Trevaclyn

Ved overdosering bør det iverksettes vanlige symptomatiske og støttende tiltak. Det er rapportert om tilfeller av overdosering. Maksimal inntatt dose av Trevaclyn er 5000 mg/100 mg. Alle pasientene kom seg igjen uten følgesykdommer. De hyppigst rapporterte bivirkningene hos personene som fikk denne høyeste dosen var som ved en høy dose nikotinsyre, og inkluderte flushing, hodepine, pruritus, kvalme, svimmelhet, oppkast, diaré, epigastrisk og abdominal smerte/ubehag og rygg smerter. Unormale laboratorieverdier inkluderte forhøyet amylase og lipase, redusert hematokritt og okkult blod i avføringen.

Nikotinsyre

Ved overdosering av nikotinsyre skal det iverksettes støttende tiltak.

Laropiprant

I kontrollerte kliniske studier med friske personer ble enkeltdoser opptil 900 mg laropiprant og flere doser opptil 450 mg laropiprant én gang daglig i 10 dager generelt godt tolerert. Det foreligger ingen erfaring med laropiprant gitt til mennesker i doser over 900 mg. Forlengelse av kollagenindusert blodplateaggregasjon er observert hos pasienter som tok flere doser 300 mg laropiprant eller mer (se pkt. 5.1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, nikotinsyre og derivater, ATC-kode: C10AD52.

Trevaclyn inneholder nikotinsyre som i terapeutiske doser er et lipidmodifiserende stoff, og laropiprant, en potent, selektiv antagonist til prostaglandin D₂ (PGD₂) reseptorsubtype 1 (DP₁). Nikotinsyre senker nivået av LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), total kolesterol (TC), VLDL-C (very low density lipoprotein cholesterol), apolipoprotein B (apo B, hovedprotein i LDL), triglyserider (TG) og lipoprotein(a) (Lp(a), en modifisert LDL-partikkel) og øker nivået av HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) og apolipoprotein A-I (apo A-I, hovedkomponenten i HDL). Laropiprant undertrykker PGD₂-mediert flushing forbundet med administrasjon av nikotinsyre. Laropiprant har ingen effekt på lipidnivåene og interfererer heller ikke med effekten av nikotinsyre på lipider.

Nikotinsyre

Virkningsmekanisme

Mekanismene som fører til at nikotinsyre modifiserer plasmalipidprofilen, er ikke fullt ut forstått. Nikotinsyre hemmer frigjøringen av frie fettsyrer (FFA) fra fettvev som kan bidra til redusert LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG og Lp(a) i plasma samt forhøyet HDL-C og apo A-I, som igjen er forbundet med lavere kardiovaskulær risiko. Andre forklaringer som ikke omfatter reduksjon av FFA i plasma som den sentrale mekanismen i modifiseringen av lipidprofilen, inkluderer nikotinsyremedierte hemming av *de novo* lipogenese eller esterifisering av fettsyrer til TG i leveren.

Farmakodynamiske effekter

Nikotinsyre forårsaker en relativ endring i distribusjonen av LDL-subklasser fra små, tette (mest aterogene) LDL-partikler til større LDL-partikler. Nikotinsyre forhøyer også HDL₂-subfraksjonen i større grad enn HDL₃-subfraksjonen og øker dermed HDL₂:HDL₃-forholdet, noe som er forbundet med redusert risiko for kardiovaskulær sykdom. Det antas at HDL deltar i transport av kolesterol fra vev tilbake til leveren, undertrykker vaskulær inflammasjon assosiert med aterosklerose, og at det har antioksidativ og antitrombotisk effekt.

Som LDL kan kolesterolberikede triglyseridrike lipoproteiner, inkludert VLDL, IDL (intermediate-density lipoproteins) og reststoffer også fremme aterosklerose. Forhøyede plasmanivåer av TG finnes ofte i en triade med lave HDL-C-nivåer og små LDL-partikler, samt i assosiasjon med ikke-lipide metabolske risikofaktorer for koronar hjertesykdom (CHD).

Behandling med nikotinsyre reduserer risikoen for død og kardiovaskulære hendelser og reduserer progresjonen eller fremmer regresjon av aterosklerotiske lesjoner. "The Coronary Drug Project", en femårig studie som ble fullført i 1975, viste at nikotinsyre hadde en statistisk signifikant fordel når det gjaldt å redusere ikke-fatale, tilbakevendende myokardinfarkt (MI) hos menn i alderen 30–64 år med MI i anamnesen. Selv om total mortalitet var lik i de to gruppene etter fem år, var det i en 15 år lang kumulativ oppfølgingsstudie 11 % færre dødsfall i nikotinsyregruppen enn i placebokohorten.

Laropirant

Virkningsmekanisme

Nikotinsyreindusert flushing skyldes primært frigjøring av prostaglandin D₂ (PGD₂) i huden. Genetiske og farmakologiske studier i dyremodeller har vist at PGD₂, som virker gjennom DP₁, en av de to reseptorene for PGD₂, spiller en viktig rolle i nikotinsyreindusert flushing. Laropirant er en potent og selektiv antagonist av DP₁. Laropirant antas ikke å hemme produksjonen av prostaglandiner.

Farmakodynamiske effekter

Laropirant er vist å være effektiv i reduksjonen av nikotinsyreinduserte flushingsymptomer. Reduksjonen i flushingsymptomer (vurdert ved bruk av pasientspørreskjemaer) var forbundet med en reduksjon i nikotinsyreindusert vasodilatasjon (vurdert ved måling av blodgjennomstrømning i huden). Hos friske personer som fikk Trevaclyn, hadde forbehandling med acetylsalisylsyre 325 mg ingen ytterligere fordeler når det gjaldt å redusere nikotinsyreinduserte flushingsymptomer, sammenlignet med Trevaclyn gitt alene (se pkt. 4.8).

Laropirant har også affinitet for tromboksen A₂-reseptoren (TP) (selv om den er vesentlig mindre potent ved TP enn ved DP₁). TP spiller en rolle i trombocyttfunksjonen, men terapeutiske doser av laropirant hadde ingen klinisk relevant effekt på blødningstiden og kollagenindusert blodplateaggregasjon (se pkt. 4.5).

Kliniske studier

Effekt på lipider

Trevaclyn var gjennomgående virksom i alle predefinerte pasientsubpopulasjoner, definert ved etnisk opprinnelse, kjønn, LDL-C-, HDL-C- og TG-nivå ved baseline, alder, og diabetesstatus. I en dobbeltblind, 24-ukers multisenterstudie fikk pasienter Trevaclyn (2000 mg/40 mg) med eller uten et statin, versus placebo, hadde signifikant redusert 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 %) og TC:HDL-C (-21,2 % vs. 1,9 %). De hadde også signifikant økt HDL-C (18,8 % vs. -1,2 %) og apo A-I (11,2 % vs. 4,3 %) målt som prosentvis endring fra baseline. Generelt sett var effekten av behandlingen på alle lipidparametere i de ulike gruppene konsekvent i alle undergrupper av pasienter som ble undersøkt. Pasientene som fikk Trevaclyn, nikotinsyre (depotpreparat) eller placebo, tok også statiner (29 % atorvastatin [5–80 mg], 54 % simvastatin [10–80 mg], 17 % andre statiner [2,5–180 mg] (pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin)), hvorav 9 % også tok ezetimib [10 mg]. Effekten på lipider var lik enten Trevaclyn ble gitt som monoterapi eller i tillegg til pågående behandling med et statin med eller uten ezetimib.

Den placebojusterte LDL-C-, HDL-C- og TG-responsen syntes større hos kvinner enn hos menn, og større hos eldre pasienter (≥65 år) enn hos yngre pasienter (<65 år).

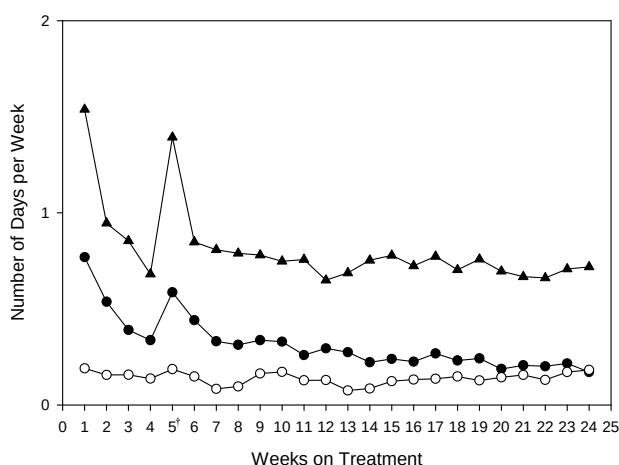
I en dobbeltblind, faktoriell, 12-ukers multisenterstudie ga Trevaclyn 1000 mg/20 mg gitt samtidig med simvastatin, når det ble sammenlignet med simvastatin alene eller Trevaclyn 1000 mg/20 mg alene, i 4 uker, en signifikant reduksjon i LDL-C (henholdsvis -44,2 %, -37,4 %, -8,2 %), TG (henholdsvis -25,8 %, -15,7 %, -18,7 %), TC (henholdsvis -27,9 %, -25,8 %, -4,9 %) og en signifikant økning i HDL-C (henholdsvis 19,2 %, 4,2 %, 12,5 %). Trevaclyn (2000 mg/40 mg) gitt samtidig med

simvastatin sammenlignet med simvastatin gitt alene eller Trevaclyn (2000 mg/40 mg) gitt alene i 12 uker, ga en signifikant reduksjon i LDL-C (henholdsvis -47,9 %, -37,0 %, -17,0 %), TG (henholdsvis -33,3 %, -14,7 %, -21,6 %), apo B (henholdsvis -41,0 %, -28,8 %, -17,1 %), og TC (henholdsvis -29,6 %, -24,9 %, 9,1 %), så som LDL-C:HDL-C (henholdsvis -57,1 %, -39,8 %, -31,2 %), non-HDL-C (henholdsvis -45,8 %, -33,4 %, -18,1 %) og TC:HDL-C (henholdsvis -43,0 %, -28,0 %, -24,9 %) og en signifikant økning i HDL-C (henholdsvis 27,5 %, 6,0 %, 23,4 %). Ytterligere analyser viste at Trevaclyn (2000 mg/40 mg) gitt samtidig med simvastatin ga en signifikant økning i apo A-I sammenlignet med simvastatin gitt alene (henholdsvis 8,6 %, 2,3 %) og en signifikant reduksjon i Lp(a) (henholdsvis -19,8 %, 0,0 %). Effekt og sikkerhet av Trevaclyn i kombinasjon med simvastatin > 40 mg var ikke inkludert i denne studien.

Flushing

I tre store kliniske studier som målte pasientrapporterte flushingsymptomer, opplevde pasienter som tok Trevaclyn mindre flushing enn de som tok nikotinsyre (depotpreparat). Hos pasienter som fortsatte i den første studien (24 uker), sank frekvensen av moderat eller mer omfattende flushing hos pasientene som ble behandlet med Trevaclyn og nærmet seg frekvensen hos pasientene som fikk placebo (se Figur 1). Flushingfrekvensen var konstant (etter uke 6) hos pasientene som ble behandlet med nikotinsyre (depotpreparat).

Figur 1. Gjennomsnittlig antall dager per uke med moderate eller mer omfattende* flushingsymptomer i uke 1-24



●Trevaclyn (1000 mg/20 mg til 2000 mg/40 mg ved uke 5).

▲Nikotinsyre (depotpreparat 1000 mg til 2000 mg ved uke 5).

○Placebo.

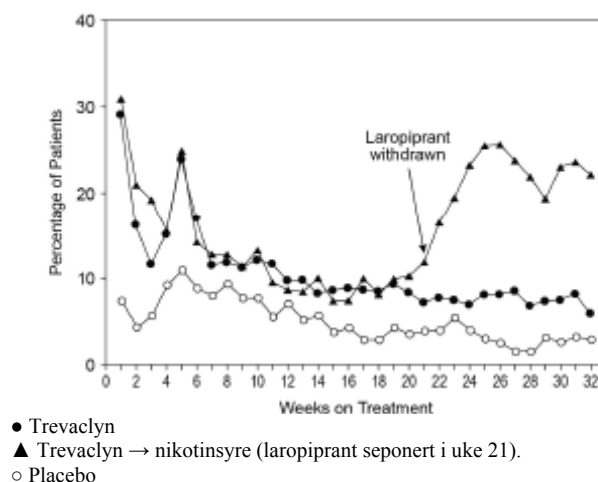
*Inkluderer pasienter med moderate, alvorlige eller ekstreme flushingsymptomer.

†Doseøkning i uke 5

I den andre studien (16 uker) der acetylsalisylsyre var tillatt, opplevde pasienter som tok Trevaclyn signifikant færre dager per uke med moderat eller mer omfattende flushing sammenlignet med nikotinsyre (depotpreparat tatt som en flertrinns titrering fra 500 mg til 2000 mg over 12 uker) ($p < 0,001$).

Effekten av seponering av laropirant ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert 32-ukers multisenterstudie. Pasienter med dyslipidemi, hvor laropirant ble seponert etter 20 ukers behandling med Trevaclyn, opplevde signifikant mer flushing enn pasienter som fortsatte å ta Trevaclyn når det gjelder antall dager per uke med moderat eller mer omfattende flushing $p < 0,001$, Figur 2. Insidens og frekvens av moderat eller mer omfattende flushing hos pasienter behandlet med Trevaclyn ble redusert i løpet av studien.

Figur 2
Prosentdel pasienter med
moderate eller mer omfattende flushingsymptomer i uke 1-32



Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TREVACLYN i alle undergrupper av den pediatrisk populasjonen med homozygot familiær hyperkolesterolemi (se pkt 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TREVACLYN hos pediatriske pasienter fra 7-18 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Nikotinsyre

Etter en 2000 mg dose nikotinsyre gitt oralt som to tabletter med modifisert frisetting av nikotinsyre/laropiprant sammen med mat, ble nikotinsyre absorbert med en median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) på 4 timer, gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjonskurven (AUC_{0-last}) på cirka 58,0 $\mu M \cdot t$ og gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på cirka 20,2 μM . Biotilgjengeligheten med eller uten mat er minst 72 % basert på gjenvinning av nikotinsyredosen i urinen. Den orale biotilgjengeligheten til nikotinsyre endres ikke når det tas med et fettriikt måltid.

Laropiprant

Etter en 40 mg dose laropiprant gitt oralt som to tabletter med modifisert frisetting av nikotinsyre/laropiprant sammen med mat, absorberes laropiprant raskt med en median T_{max} på 1 time, gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på cirka 13 $\mu M \cdot t$ og gjennomsnittlig C_{max} på cirka 1,6 μM . Absorpsjonshastigheten og -graden endres ikke med et fettriikt måltid. Farmakokinetikken til laropiprant er lineær og viser tilnærmet doseproporsjonale økninger i AUC og C_{max} og ingen tegn på tidsavhengig clearance.

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for laropiprant er cirka 71 % etter en 40 mg dose når det gis som to tabletter med modifisert frisetting av nikotinsyre/laropiprant etter faste over natten.

Distribusjon

Nikotinsyre

Nikotinsyre er mindre enn 20 % bundet til serumproteiner.

Laropiprant

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady-state etter en 40 mg intravenøs enkeltdose av laropiprant til friske personer er cirka 70 liter. Laropiprant er i stor grad bundet (> 99 %) til plasmaproteiner, og bindingen er uavhengig av konsentrasjon. Laropiprant går over i placenta hos rotter og kaniner.

Biotransformasjon

Nikotinsyre

Nikotinsyre gjennomgår omfattende førstepassasje-metabolisme via to reaksjonsveier som er dose- og dose-hastighetsavhengige. Den første reaksjonsveien resulterer i dannelsen av nikotinamidadenindinukleotid (NAD) og nikotinamid. Hos mennesker metaboliseres nikotinamid hovedsakelig videre til N-metylnikotinamid (MNA) og N-metyl-2-pyridon-5-karboksamid (2PY). I den andre reaksjonsveien konjugeres glysin med nikotinsyre og danner nikotinurinsyre (NUA). Ved lave nikotinsyredoser eller lavere absorpsjonshastighet dominerer den første reaksjonsveien. Ved høyere doser eller høyere absorpsjonshastighet er NAD-reaksjonsveien mettbart, og en økt del av den orale dosen når blodstrømmen uendret som nikotinsyre. Reaksjonsveien med glysinkonjugering mettes ikke i det klinisk relevante doseområdet, basert på den doseproporsjonale økningen i plasmakonsentrasjonen av NUA fra 1000 mg til 2000 mg.

Nikotinsyre og dets metabolitter hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4-medierte reaksjoner, eller UGT1A1-mediert 3-glukuronidering av østradiol i *in vitro*-studier

Laropiprant

Laropiprant metaboliseres primært via acylglukuronidering, med en mindre komponent av oksidativ metabolisme, etterfulgt av utskillelse av glukuronidet i feces (via gallen) og urin. Laropiprant og dets acylglukuronidkonjugat er de viktigste sirkulerende komponentene i human plasma. *In vitro*-studier har vist at acylglukuronidkonjugatet av laropiprant hadde minst 65 ganger redusert affinitet for DP₁ sammenlignet med laropiprant. Det forventes derfor ikke å bidra til den generelle DP₁-aktiviteten av laropiprant. Hovedkomponenten (73 % av radioaktivitet) i feces er laropiprant (som omfatter ikke-absorbert aktivt virkestoff og/eller hydrolysert glukuronsyrekonjugat). I urin er den primære komponenten acylglukuronidkonjugat (64 % av radioaktivitet) med mindre bidrag fra moderkomponenten (5 %). Den oksidative metabolismen av laropiprant katalyseres primært av CYP3A4, mens flere UGT-isoformer (1A1, 1A3, 1A9 og 2B7) katalyserte acylglukuronideringen.

Eliminasjon

Nikotinsyre

Nikotinsyre utskilles hovedsakelig i urin som metabolitter.

Laropiprant

Laropiprant utskilles hovedsakelig via acylglukuronidering, etterfulgt av utskillelse av glukuronidet i feces (via gallen) og urin. Etter oral administrasjon av ¹⁴C-laropiprant hos mennesker ble cirka 68 % av dosen gjenfunnet i feces (hovedsakelig som moderkomponent, bestående av ikke-absorbert aktivt virkestoff og/eller hydrolysert glukuronsyrekonjugat), og 22 % ble gjenfunnet i urin (hovedsakelig som metabolitter). Størstedelen av dosen ble utskilt i løpet av 96 timer. Den tilsynelatende terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) etter en 40 mg dose laropiprant gitt som to tabletter med modifisert frisetting av nikotinsyre/laropiprant sammen med mat, var cirka 17 timer. Farmakokinetisk steady-state nås i løpet av 2 dager etter dosering av laropiprant en gang daglig, med minimal akkumulering i AUC (ca. 1,3 ganger) og C_{max} (ca. 1,1 ganger).

Pasientkarakteristika

Nedsatt nyrefunksjon

Trevaclyn: Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke undersøkt.

Nikotinsyre: se pkt. 4.4.

Laropiprant: Administrasjon av laropiprant 40 mg til ikke-dialyserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon førte ikke til klinisk relevant endring i AUC og $C_{\max}$ for laropiprant, sammenlignet med resultatene hos friske kontrollpersoner. Siden det ikke ble observert effekt ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, forventes det ingen effekt hos pasienter med mildt og moderat nedsatt nyrefunksjon. Effekten av terminal nyresvikt og dialyse på laropiprants farmakokinetikk kan imidlertid ikke avledes fra denne studien.

Nedsatt leverfunksjon

Trevaclyn: Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt.

Nikotinsyre: se pkt. 4.3 og 4.4.

Laropiprant: I samsvar med egenskapene til et legemiddel som primært utskilles ved metabolisme, har moderat leversykdom en signifikant innvirkning på farmakokinetikken til laropiprant, med henholdsvis cirka 2,8 og 2,2 ganger økning i AUC og $C_{\max}$.

Kjønn

Nikotinsyre: Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn. Kjønn har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til nikotinsyre (depotformulering). Det er ingen forskjell i den orale biotilgjengeligheten til nikotinsyre hos menn og kvinner som får Trevaclyn. Kvinner har en moderat økning i plasmakonsentrasjonen av nikotinurinsyre og nikotinsyre sammenlignet med menn.

Laropiprant: Ingen dosejustering er nødvendig basert på kjønn. Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til laropiprant.

Eldre

Nikotinsyre: Det foreligger ingen farmakokinetiske data på eldre (≥ 65 år). Basert på en sammensatt analyse av personer i alderen 18–65 år har alder ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til nikotinsyre (depotpreparat). Det er ingen endring i den orale biotilgjengeligheten til nikotinsyre med alder.

Laropiprant: Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre. Alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til laropiprant.

Pediatrik populasjon

Trevaclyn: Det er ikke utført studier hos barn.

Etnisk opprinnelse

Nikotinsyre: Ingen dosejustering er nødvendig basert på etnisk opprinnelse. Basert på farmakokinetiske data fra grupper av latinamerikanere, hvite, svarte og amerikanske indianere hadde etnisk opprinnelse ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til nikotinsyre (depotformulering). Forsiktighet bør utvises når kinesiske pasienter behandles samtidig med Trevaclyn og simvastatin eller ezetimib/simvastatin (spesielt simvastatindoser på 40 mg eller mer) (se pkt. 4.4).

Laropiprant: Ingen dosejustering er nødvendig basert på etnisk opprinnelse. Basert på en sammensatt analyse av farmakokinetiske data fra grupper av hvite, latinamerikanere, svarte, asiater og amerikanske indianere hadde etnisk opprinnelse ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til laropiprant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Trevaclyn

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Sikkerheten ved samtidig administrasjon av nikotinsyre og laropiprant er analysert på hunder og rotter. Toksikologiske funn i disse studiene var samsvarende med dem som er sett med nikotinsyre og laropiprant gitt individuelt.

Nikotinsyre

Degenerering i mage og vakuolisering av hepatocytter ble observert hos rotter etter 6 måneders dosering ved systemiske eksponeringsverdier minst 179 ganger human eksponering, basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker. Retinopati og/eller cornealesjoner ble observert hos hunder etter 6 måneders dosering ved systemiske eksponeringsverdier minst 240 ganger human eksponering, basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker.

Nikotinsyre var ikke karsinogen hos mus når det ble gitt i hele musens levetid. Mus i denne studien fikk doser som var cirka 9–13 ganger høyere enn en nikotinsyredose på 2000 mg/dag hos mennesker, bestemt på en mg/m²-basis. Nikotinsyre viste ingen mutagene effekter i *in vitro*-analysene.

Ingen nikotinsyrerelaterte bivirkninger på fertilitet er observert hos hann- og hunnrotter opptil eksponeringsnivå ca. 391 ganger human AUC av nikotinsyre basert på AUC ved anbefalt daglig doser hos mennesker.

Nikotinsyre var ikke teratogen hos rotter og kaniner opptil eksponeringsnivå henholdsvis ca. 253 og 104 ganger human AUC av nikotinsyre ved anbefalt daglig dose hos mennesker. Hos rotter var toksiske effekter hos foster (signifikant minkende kroppsvekt hos foster assosiert med minkende antall av ossifisert sacrocaudal vertebra og en økt insidens hos foster med områder med ufullstendig ossifisering) vist i mangel på noen tegn på maternal toksisitet ved eksponeringsnivå ca. 959 ganger human AUC av nikotinsyre ved anbefalt daglig dose til mennesker. Liknende behandlingsrelaterte forandringer ble observert hos kaninfostre, men tilstedeværelse av maternal toksisitet ved eksponeringsnivå ca. 629 ganger human AUC for nikotinsyre ved anbefalt daglig dose til mennesker.

Laropiprant

Ketonuri og hepatocellulær centrilobulær hypertrofi ble observert hos rotter i toksisitetsstudier med gjentatt dosering ved dosering i opptil 6 måneder. Den hepatocellulære centrilobulære hypertrofien samsvarte med gnagerspesifikk enzyminduksjon. NOAEL (no-observed-adverse-effect level) var minst 118 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker.

Økninger i serumalaninaminotransferase (ALAT) ble observert i alle hundestudier ved systemiske eksponeringsnivåer minst 14 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker. Det ble ikke observert andre effekter i hundestudier med eksponeringer som var minst 100 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dosering til mennesker.

Laropiprant var ikke karsinogent i 2-årige studier hos mus og rotter ved de høyeste dosene som ble testet, som tilsvarer minst 218–289 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker.

Laropiprant var ikke mutagen eller klastogen i en serie gentoksikologiske studier.

Det ble ikke observert effekter på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter som fikk laropiprant før paring og ved paring ved systemiske eksponeringsnivåer minst 289 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker.

Laropiprant var ikke teratogen hos rotter eller kaniner ved systemisk eksponeringsnivå ved minst 153 og 438 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker. Studier av reproduksjonstoksisitet viste svake behandlingsrelaterte reduksjoner i gjennomsnittlig maternell vektøkning og føtal kroppsvekt, svake økninger i mortalitet hos avkom og økt insidens av overtallige ribben og ufullstendig ossifisering av sternebrae hos fosteret ble observert hos rotter ved systemiske eksponeringsnivåer minst 513 ganger human eksponering basert på AUC ved anbefalt daglig dose til mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hypromellose (E464)
Vannfri kolloidal silika (E551)
Natriumstearyl fumarat
Hydroksypropylcellulose (E463)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger av PVC/aclar: 2 år.
Blisterpakninger av aluminium/aluminium: 18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Må ikke oppbevares over 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig blisterpakning av PVC/aclar med gjennomtrykksoverdel av aluminium som inneholder 14 tabletter med modifisert frisetting. Pakningsstørrelser på 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletter med modifisert frisetting, flerpakning som inneholder 196 (2 pakninger med 98) tabletter med modifisert frisetting og 49 x 1 tabletter med modifisert frisetting i perforert endose blisterpakning.

Blisterpakning av aluminium/aluminium med gjennomtrykksoverdel som inneholder 7 tabletter med modifisert frisetting. Pakningsstørrelser på 14, 28, 56, 168 tabletter med modifisert frisetting og 32 x 1 tabletter med modifisert frisetting i perforert endose blisterpakning.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. juli 2008

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet, presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (for Al/Al-blister)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting
Nikotinsyre/laropirant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 1000 mg nikotinsyre og 20 mg laropirant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter med modifisert frisetting
28 tabletter med modifisert frisetting
56 tabletter med modifisert frisetting
168 tabletter med modifisert frisetting
32 x 1 tabletter med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/08/458/009 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/010 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/01156 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/013168 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/014 32 x 1 tabletter med modifisert frisetting

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Trevaclyn

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (for PVC/aclar-blistre)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting
Nikotinsyre/laropirant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 1000 mg nikotinsyre og 20 mg laropirant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 tabletter med modifisert frisetting
28 tabletter med modifisert frisetting
56 tabletter med modifisert frisetting
84 tabletter med modifisert frisetting
98 tabletter med modifisert frisetting
168 tabletter med modifisert frisetting
196 tabletter med modifisert frisetting
Flerpakning som inneholder 196 (2 pakninger med 98) tabletter med modifisert frisetting
49 x 1 tabletter med modifisert frisetting

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/458/001 14 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/002 28 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/003 56 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/004 84 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/005 98 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/006 168 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/007 196 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/008 49 x 1 tabletter med modifisert frisetting
EU/1/08/458/012 196 (2 pakninger med 98) tabletter med modifisert frisetting

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Trevaclyn

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INNERKARTONGEN

Flerpakning med 196 (2 pakninger med 98) tabletter med modifisert frisetting – uten blue box (for PVC/aclar-blister)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting
Nikotinsyre/laropirant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett med modifisert frisetting inneholder 1000 mg nikotinsyre og 20 mg laropirant.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 tabletter med modifisert frisetting. Del av en flerpakning, skal ikke selges hver for seg.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30°C.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/458/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting
Nikotinsyre/laropirant

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Trevaclyn 1000 mg/20 mg tabletter med modifisert frisetting nikotinsyre/laropirant

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Trevaclyn er, og hva det brukes mot
2. Hva må du vite før du bruker Trevaclyn
3. Hvordan du bruker Trevaclyn
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trevaclyn
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Trevaclyn er, og hva det brukes mot

Legemidlet du har fått, kalles Trevaclyn. Det inneholder to forskjellige virkestoffer:

- nikotinsyre, et lipidmodifiserende legemiddel, og
- laropirant, som reduserer symptomene på flushing (sterk rødme og varmfølelse i huden), som er en vanlig bivirkning av nikotinsyre.

Trevaclyn brukes i tillegg til diett for:

- å redusere ditt nivå av ”dårlig” kolesterol. Det gjør Trevaclyn ved å senke nivået av totalkolesterol, LDL-kolesterol, fettstoffer som kalles triglyserider og apo B (en del av LDL) i blodet.
- å øke nivået av ”godt” kolesterol (HDL-kolesterol) og apo A-I (en del av HDL).

Hva bør jeg vite om kolesterol og triglyserider?

Kolesterol er ett av flere fettstoffer i blodet. Totalkolesterol ditt består hovedsakelig av ”dårlig” (LDL) og ”godt” (HDL) kolesterol.

LDL-kolesterol kalles ofte ”dårlig” kolesterol fordi det kan avleire seg på veggene i arteriene og danne såkalt plakk. Over tid kan denne plakkdannelsen føre til tilstopping av arteriene. Denne tilstoppingen kan redusere eller blokkere blodgjennomstrømningen til vitale organer som hjertet og hjernen. Når blodgjennomstrømningen er blokkert, kan det medføre hjerteinfarkt eller slag.

HDL-kolesterol kalles ofte ”godt” kolesterol fordi det bidrar til å hindre at det ”dårlige” kolesterolet avleier seg i arteriene og fordi det beskytter mot hjertesykdom.

Triglyserider er et annet fettstoff i blodet. Det kan øke risikoen din for å få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er det i begynnelsen ingen tegn på kolesterolproblemer. Legen kan måle kolesterolnivået ditt med en enkel blodprøve. Oppsøk lege regelmessig for å kontrollere kolesterolnivået og diskuter målene dine med legen.

Trevaclyn brukes i tillegg til diett og trening hos pasienter med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi:

- når du ikke kan kontrollere kolesterolnivåene med et statin alene (type kolesterolsenkende legemidler som virker i leveren)
- når du ikke tåler statin eller når statin ikke anbefales for deg.

Pasienter med sammensatt blandet dyslipidemi har høye nivåer av "dårlig" LDL-kolesterol og triglyserider (en type fett) og lave nivåer av "godt" (HDL) kolesterol. Primær betyr at årsaken til hyperkolesterolemi ikke er identifiserbar.

2. Hva du må vite før du bruker Trevaclyn

Bruk ikke Trevaclyn dersom

- du er allergisk overfor nikotinsyre, laropiprant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har leverproblemer.
- du har magesår.
- du har blødning fra en arterie.

Bruk ikke Trevaclyn hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Hvis du er i tvil, må du rådføre deg med lege eller apotek før du tar Trevaclyn.

Advarsler og forsiktighetsregler

Fortell legen din om alle sykdommer har eller har hatt. Rådfør deg med lege eller apotek før og mens du tar legemidlet hvis:

- du har allergier.
- du har eller har hatt leversykdom, gulsott (leversykdom som gjør at huden og det hvite i øynene blir gult), eller sykdom i lever og galleveier.
- du har nyreproblemer.
- du har problemer med skjoldbruskkjertelen.
- du drikker store mengder alkohol.
- du eller noen i nær familie har arvelig muskelsykdom, eller du har tidligere hatt muskelproblemer under behandling med kolesterolsenkende legemidler som "statiner" eller fibrater.
- du har uforklarlige muskelsmerter, muskelømheter eller muskelsvakheter. Hvis du har disse symptomene, må du kontakte lege umiddelbart.
- du har høyt blodsukker eller diabetes.
- du har hjerteproblemer.
- du skal gjennomgå en operasjon.
- du har urinsyregikt (podagra).
- du har lavt fosfatnivå.
- du er mer enn 70 år gammel.
- du bruker simvastatin (et statin) eller et legemiddel som inneholder simvastatin og er kinesisk.

Hvis du er usikker på om noe av dette gjelder for deg, må du rådføre deg med lege eller apotek før du tar Trevaclyn.

Blodprøver og kontroll:

- Oppsøk lege regelmessig for å kontrollere nivået av LDL- (dårlig) og HDL- (godt) kolesterol og triglyserider.
- Legen bør ta en blodprøve før du begynner å ta Trevaclyn for å kontrollere hvor godt leveren din fungerer.
- Det kan også hende at legen vil at du skal ta periodiske blodprøver etter at du har begynt å ta Trevaclyn for å kontrollere hvor godt leveren fungerer, og med tanke på andre bivirkninger.

Barn og ungdom

Trevaclyn er ikke undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Derfor skal Trevaclyn ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Trevaclyn

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, vitaminer og urtepreparater.

Det er spesielt viktig å informere legen din eller på apotek hvis du tar:

- blodtrykkssenkende medisiner.
- kolesterolsenkende medisiner kalt gallesyrebindende resiner, f.eks. kolestyramin.
- zidovudin, et legemiddel som brukes mot HIV.
- midazolam, et legemiddel som gjør deg søvnig før visse medisinske prosedyrer.
- vitaminer eller kosttilskudd som inneholder nikotinsyre.
- klopidoogrel og acetylsalisylsyre (ASA), legemidler som brukes til å forebygge skadelige blodpropper.
- kolesterolsenkende medisiner kalt statiner.

Informert også legen din hvis du bruker simvastatin (et statin) eller et legemiddel som inneholder simvastatin og er kinesisk.

Hvis du er usikker på om noe av dette gjelder for deg, må du rådføre deg med lege eller apotek før du tar Trevaclyn.

Inntak av Trevaclyn sammen med mat, drikke og alkohol

- For å redusere sjansen for å få flushing bør du unngå å drikke alkohol eller varme drikker eller å spise krydret mat nært opp til tidspunktet når du skal ta dosen av Trevaclyn. Det er viktig at du følger instruksjonene i pkt. 3 **Hvordan du bruker Trevaclyn**.

Graviditet og amming

Trevaclyn er ikke anbefalt hos gravide hvis ikke det er helt nødvendig.

Rådfør deg med lege før du tar Trevaclyn hvis:

- Du er gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke kjent om Trevaclyn kan føre til skade på det ufødte barnet.
- Du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om Trevaclyn går over i morsmelken. Nikotinsyre, en komponent av Trevaclyn, går imidlertid over i morsmelk.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet. Legen vil avgjøre om Trevaclyn er riktig behandling for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen personer blir svimle etter å ha tatt Trevaclyn. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du blir svimmel etter du har tatt Trevaclyn.

Trevaclyn inneholder laktose

Trevaclyn inneholder en sukkerart kalt laktose. Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Trevaclyn

Bruk alltid Trevaclyn slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta?

- Du skal starte med å ta én tablett per dag.

- Etter 4 uker kan legen øke dosen til to tabletter per dag.
- Hvis du har brukt et legemiddel med forlenget frisetting som inneholder 2000 mg eller mer av nikotinsyre, kan legen din be deg starte med to tabletter Trevaclyn per dag. Hvis du har brukt et legemiddel med forlenget frisetting som inneholder mindre enn 2000 mg av nikotinsyre, skal du begynne å bruke en tablett Trevaclyn per dag. Etter 4 uker kan legen din øke dosen av Trevaclyn til 2 tabletter per dag.

Hvordan du tar Trevaclyn

- Ta Trevaclyn én gang daglig, om kvelden eller ved sengetid.
- Ta Trevaclyn sammen med mat.
- Svelg tablettene hel. For at tablettene skal virke slik den skal, må den ikke deles, knuses eller tygges før du svelger den.
- Unngå å drikke alkohol eller varme drikker eller å spise krydret mat nært opp til tidspunktet når du skal ta dosen av Trevaclyn. Dette vil redusere risikoen for flushing (rødhet i huden, følelse av varme, kløe eller kribling, spesielt i hode, nakke, bryst og øvre del av rygg).
- Acetylsalisylsyre tatt før du tar Trevaclyn reduserer ikke flushing mer enn om du tar Trevaclyn alene. Det er derfor ikke nødvendig å ta acetylsalisylsyre for å redusere flushingsymptomer. Fortsett å følge legens råd dersom du tar acetylsalisylsyre av annen grunn.

Dersom du tar for mye av Trevaclyn

- Følgende bivirkninger er rapportert ved overdosering: flushing, hodepine, kløe, kvalme, svimmelhet, oppkast, diaré, magesmerter/ubehag og ryggsmarter.
- Hvis du tar mer enn du skal, må du kontakte lege eller apotek med én gang.

Dersom du har glemt å ta Trevaclyn

- Du må ikke ta en ekstra dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med vanlig dose neste kveld eller ved sengetid. Hvis du imidlertid ikke tar Trevaclyn i 7 eller mer enn 7 dager på rad, må du rådføre deg med lege før du begynner å ta Trevaclyn igjen.

Dersom du avbryter behandling med Trevaclyn

Du må ikke slutte å ta Trevaclyn uten først å ha rådført deg med lege. Kolesterolproblemet kan komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger av Trevaclyn er:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 brukere)

- flushing (som vanligvis omfatter rødhet i huden, varmekfølelse, kløe eller kribling, spesielt i hode, nakke, bryst eller øvre del av rygg). Hvis du opplever flushing, merkes symptomene vanligvis mest i begynnelsen, og minker som regel over tid.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 brukere)

- svimmelhet
- hodepine
- kribling eller nummenhet i hender eller føtter
- diaré
- urolig mage eller halsbrann
- kvalme
- oppkast
- kløe

- utslett
- elveblest

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 brukere)

I tillegg er ett eller flere av følgende symptomer rapportert som en del av en allergisk reaksjon på Trevaclyn.

- hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg som kan føre til vanskeligheter med å puste eller svelge (angioødem, som kan kreve omgående behandling)
- besvimelse
- kortpustethet
- tap av kontroll over urin og avføring
- kaldsvetting
- skjelving
- kuldegysninger
- økt blodtrykk
- hevelse i leppene
- brennende følelse
- utslett på hele kroppen
- leddsmerter
- hevelse i bena
- rask hjerterytme

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

Etter markedsføring av Trevaclyn og/eller andre nikotinsyre legemidler (alene og/eller med noen andre kolesterolsenkende legemidler) ble en uventet alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk sjokk) rapportert i tillegg. Symptomene inkluderte besvimelse, kortpustethet, tungpustethet eller vanskeligheter med å puste, opphovning av ansikt, lepper, tunge, kløe eller utslett på huden. **Denne tilstanden krever øyeblikkelig medisinsk hjelp.** Utslett med blæredannelse er også rapportert etter markedsføring av Trevaclyn og/eller andre nikotinsyrelegemidler.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkningen, inkludert mulige bivirkningersom ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer Trevaclyn

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken (Utløpsdato) og blisteren (EXP).

Må ikke oppbevares over 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Trevaclyn

- Virkestoffene er nikotinsyre og laropiprant. Hver tablett inneholder 1000 mg nikotinsyre og 20 mg laropiprant.
- Hjelpetoffer er hypromellose (E464), vannfri kolloidal silika (E551), natriumstearyl fumarat, hydroksypropylcellulose (E463), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og magnesiumstearat.

Dette legemidlet fås som tablett med modifisert frisetting. Det betyr at ett eller flere virkestoffer frigis sakte over en tidsperiode.

Hvordan Trevaclyn ser ut og innholdet i pakningen

Hver tablett med modifisert frisetting er en kapselformet, hvit til offwhite tablett merket med 552 på den ene siden.

Ugjennomsiktig PVC/aclar-blister med gjennomtrykksoverdel i aluminium i pakningsstørrelser på 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabletter med modifisert frisetting, flerpakning som inneholder 196 (2 pakninger med 98) tabletter med modifisert frisetting og 49 x 1 tabletter med modifisert frisetting i perforert endose blisterpakning.

Aluminium/aluminium-blister med gjennomtrykksoverdel i pakningsstørrelser på 14, 28, 56, 168 tabletter med modifisert frisetting og 32 x 1 tabletter med modifisert frisetting i perforert endose-blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0 800 38 693 (+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL Tél: 0 800 38 693
(+32 (0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България

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

Magyarország

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: +357 22866700
malta_info@merck.com

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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.comTrevaclyn**France**MSD FranceTél: + 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**

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

regulatory@mediolanum-farma.com**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda

Tel: +351 21 4465700

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**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**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.