

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trevaclyn 1 000 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropirantu.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 128,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním.

Biela až sivobiela tableta tvaru kapsuly, na jednej strane s vyrazením „552“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trevaclyn je indikovaný na liečbu dyslipidémie, obzvlášť u dospelých pacientov s kombinovanou zmiešanou dyslipidémiou (vyznačujúcou sa zvýšenými hladinami LDL cholesterolu a triglyceridov a nízkym HDL cholesterolom) a u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou a nefamiliárnou).

Trevaclyn sa má používať u pacientov v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA reductázy (statínmi), keď je účinok monoterapie inhibítormi HMG-CoA reductázy na znižovanie cholesterolu nedostatočný. Ako monoterapia sa môže použiť iba u pacientov, u ktorých sa inhibítory HMG-CoA reductázy považujú za nevhodné alebo nie sú tolerované. Počas terapie liekom Trevaclyn sa má naďalej pokračovať v diéte a inej nefarmakologickej liečbe (napr. cvičenie, redukcia hmotnosti).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Počiatočná dávka je jedna tableta s riadeným uvoľňovaním (1 000 mg kyseliny nikotínovej/20 mg laropirantu) raz denne. Po štyroch týždňoch sa odporúča, aby pacienti prešli na udržiavaciu dávku 2 000 mg/40 mg užívanú ako dve tablety s riadeným uvoľňovaním (každá 1 000 mg/20 mg) raz denne. Denné dávky vyššie ako 2 000 mg/40 mg sa neskúmali, a preto sa neodporúčajú.

Ak sa Trevaclyn vynechá počas menej ako 7 po sebe nasledujúcich dní, pacienti môžu pokračovať v terapii dávkou, aká bola podaná naposledy. Ak sa Trevaclyn vynechá počas 7 alebo viacerých po sebe nasledujúcich dní, terapia má znova začať dávkou 1 000 mg/20 mg počas 1 týždňa predtým, ako sa prejde na udržiavaciu dávku 2 000 mg/40 mg.

Pacienti, ktorí prechádzajú z 2 000 mg alebo viac kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním, môžu začať s liekom Trevaclyn v dávke 2 000 mg/40 mg. Pacienti, ktorí prechádzajú z menej ako 2 000 mg kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním, majú začať terapiu počiatočnou dávkou 1 000 mg/20 mg a po štyroch týždňoch prejsť na udržiavaciu dávku 2 000 mg/40 mg. U pacientov prechádzajúcich na Trevaclyn z kyseliny nikotínovej s okamžitým uvoľňovaním má terapia začať v dávke 1 000 mg/20 mg a po štyroch týždňoch prejsť na udržiavaciu dávku 2 000 mg/40 mg.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť lieku Trevaclyn neboli u detských a dospelávajúcich pacientov mladších ako 18 rokov stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou

Použitie lieku Trevaclyn u pacientov s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou sa neskúmalo. Tak ako iné lieky obsahujúce kyselinu nikotínovú, Trevaclyn je kontraindikovaný u pacientov s významnou alebo neobjasnenou hepatálnou dysfunkciou. U pacientov s renálnou insuficienciou sa má používať s opatnosťou, pretože kyselina nikotínová a jej metabolity sa primárne vylučujú obličkami (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Súbežná liečba

Kyselina acetylsalicylová nevedla k ďalšiemu zníženiu návalov presahujúcemu úroveň dosiahnutú liekom Trevaclyn. Z tohto dôvodu nie je liečba kyselinou acetylsalicylovou na zmiernenie symptómov návalov potrebná (pozri časť 5.1).

Pretože súbežné podávanie sekvestrantov žľových kyselín môže znížiť biologickú dostupnosť kyslých liekov, ako je kyselina nikotínová, odporúča sa Trevaclyn podávať >1 hodinu pred alebo > 4 hodiny po podaní sekvestrantu žľových kyselín (pozri časť 4.5).

Spôsob podania

Tablety sa majú užiť vcelku, s jedlom, večer alebo pred spaním. Aby sa zachovali vlastnosti riadeného uvoľňovania, tablety sa pred prehĺtnutím nesmú poliť, lámať, drviť alebo žuť. Aby sa znížila možnosť návalu horúčavy, v čase užitia lieku je potrebné vyhnúť sa pitiu alkoholu alebo horúcich nápojov alebo konzumácii korenených jedál.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Významná alebo neobjasnená hepatálna dysfunkcia.
- Aktívna vredová choroba žalúdka.
- Arteriálne krvácanie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keď sa Trevaclyn podáva spolu so statínom, oboznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností daného lieku.

Účinky na pečeň

Prechod z kyseliny nikotínovej s okamžitým uvoľňovaním (kryštalickej) na Trevaclyn sa neskúmalo. U pacientov, ktorí prešli z kyseliny nikotínovej s okamžitým uvoľňovaním na dlhodobu pôsobiacu kyselinu nikotínovú v ekvivalentných dávkach, sa však vyskytli prípady ťažkej hepatálnej toxicity vrátane fulminantnej hepatálnej nekrózy. Preto sa má u pacientov prechádzajúcich z kyseliny nikotínovej s okamžitým uvoľňovaním na Trevaclyn začať s dávkou 1 000 mg/20 mg.

Trevaclyn sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Tak ako iné terapie znižujúce lipidy, lieky obsahujúce kyselinu nikotínovú sú spojené s abnormálnymi funkčnými pečeňovými testami (pozri časť 4.8). Zvýšenia transamináz boli po prerušení terapie reverzibilné.

Pred začiatkom terapie, každých 6 až 12 týždňov počas prvého roka a následne v pravidelných intervaloch (napr. polročne) sa odporúča vykonať funkčné pečeňové testy. Pacienti, u ktorých dôjde

k zvýšeniu hladín transamináz, majú byť monitorovaní, až pokiaľ tieto abnormality neodoznejú. Ak zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) na ≥ 3 -násobok HHN (horná hranica normálu, t.j. referenčného rozpätia) pretrváva, odporúča sa zníženie dávky alebo vysadenie lieku Trevaclyn.

Účinok na kostrové svalstvo

Súbežné podávanie kyseliny nikotínovej v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1000 mg/deň) s inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statínmi) bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy (pozri časť 4.8).

Lekári zvažujúci kombinovanú terapiu statínmi a liekom Trevaclyn majú starostlivo zvážiť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov starostlivo sledovať akékoľvek znaky a príznaky svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, obzvlášť počas prvých mesiacov liečby a pri zvýšení dávky jedného z liekov. V takýchto situáciách sa majú zvážiť pravidelné merania kreatínkinázy (CK) v sére, neexistuje však žiadna záruka, že takéto sledovanie zabráni výskytu ťažkej myopatie.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi pre rabdomyolýzu

- vek > 70 rokov,
- poškodenie obličiek,
- nekontrolovaný hypotyreoidizmus,
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových porúch,
- svalová toxicita so statínom alebo fibrátom v minulosti,
- závislosť od alkoholu.

Ak sa počas užívania lieku Trevaclyn so statínom vyskytne u pacienta svalová bolesť, slabosť alebo kŕče, majú sa zmerať hladiny CK. Ak sa u pacienta zistia významne zvýšené hladiny ($> 5 \times$ HHN) bez toho, aby vykonával namáhavé cvičenie, liečba sa má ukončiť.

Rasa

V predbežnej analýze prebiehajúcej štúdie zameranej na klinické výsledky identifikoval nezávislý výbor monitorujúci bezpečnosť vyššiu incidencia myopatie u čínskych pacientov užívajúcich Trevaclyn a simvastatín 40 mg, ako sa očakávalo. Preto je pri liečbe čínskych pacientov liekom Trevaclyn podávaným spolu so simvastatínom alebo ezetimibom/simvastatínom (obzvlášť dávkami simvastatínu 40 mg alebo vyššími) potrebná opatrnosť. Pretože riziko myopatie so statínmi súvisí s dávkou, u čínskych pacientov sa neodporúča použitie lieku Trevaclyn so simvastatínom 80 mg alebo ezetimibom/simvastatínom 10 mg/80 mg. Nie je známe, či je zvýšené riziko myopatie u iných ázijských pacientov liečených liekom Trevaclyn podávaným spolu so simvastatínom alebo ezetimibom/simvastatínom.

Porucha funkcie obličiek

Pretože kyselina nikotínová a jej metabolity sa vylučujú obličkami, Trevaclyn sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Účinok na glukózu

Lieky obsahujúce kyselinu nikotínovú boli spojené so zvýšením hladín glukózy v krvi nalačno (pozri časť 4.8). Diabetici alebo potenciálni diabetici majú byť dôkladne sledovaní. Môže byť potrebná úprava diéty a/alebo hypoglykemickéj liečby.

Akútny koronárny syndróm

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich kyselinu nikotínovú, u pacientov s nestabilnou anginou pectoris alebo v akútnej fáze IM je pri použití lieku Trevaclyn potrebná opatrnosť, obzvlášť keď títo pacienti dostávajú tiež vazoaktívne lieky, ako sú nitráty, blokátory kalciového kanála alebo adrenergné blokátory.

Hematologické účinky

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich kyselinu nikotínovú, Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) bol spojený s malými zníženiami počtu trombocytov (pozri časť 4.8). Pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok treba preto starostlivo posúdiť.

Účinok na kyselinu močovú

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich kyselinu nikotínovú, Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) bol spojený s malými zvýšeniami hladín kyseliny močovej (pozri časť 4.8). Trevaclyn sa má preto používať s opatrnosťou u pacientov s dnou alebo s predispozíciou k dne.

Hypofosfatémia

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich kyselinu nikotínovú, Trevaclyn bol spojený s malými zníženiami hladín fosforu. Pacienti s rizikom hypofosfatémie majú byť preto starostlivo sledovaní.

Ďalšie informácie

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich kyselinu nikotínovú, pacienti s anamnézou žltacky, hepatobiliárnej poruchy alebo peptického vredu majú byť starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2 a 4.3).

Pomocná látka

Trevaclyn obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pitie alkoholu alebo horúcich nápojov alebo konzumácia korenených jedál môže zvýšiť návaly a má sa im preto v čase užitia lieku Trevaclyn vyhnúť.

Kyselina nikotínová

Účinky kyseliny nikotínovej na iné lieky

Antihypertenzívna liečba: Kyselina nikotínová môže zosilniť účinky gangliových blokátorov a vazodilantných liekov, ako sú nitráty, blokátory kalciového kanála a blokátory adrenergických receptorov, čo vedie k posturálnej hypotenzii.

Inhibítory HMG-CoA reductázy: Pri kombinácii simvastatínu s kyselinou nikotínovou sa pozorovalo mierne zvýšenie AUC a C_{max} kyseliny simvastatínovej (účinnnej formy simvastatínu), čo nemusí mať žiaden klinický význam. Farmakokinetická interakcia lieku Trevaclyn so statínmi sa študovala len so simvastatínom (pozri časť 4.4).

Účinky iných liekov na kyselinu nikotínovú

Sekvestranty žlčových kyselín: Pretože súbežné podávanie sekvestrantov žlčových kyselín môže znížiť biologickú dostupnosť kyslých liekov, ako je kyselina nikotínová, odporúča sa Trevaclyn podávať > 1 hodinu pred alebo > 4 hodiny po podaní sekvestrantu žlčových kyselín.

Doplňky obsahujúce kyselinu nikotínovú: Vitamíny alebo iné výživové doplnky obsahujúce (≥ 50 mg/deň) kyselinu nikotínovú (alebo nikotínamid) sa s liekom Trevaclyn neštudovali. Pri predpisovaní lieku Trevaclyn má lekár brať do úvahy príjem kyseliny nikotínovej z vitamínov a výživových doplnkov.

Liekové interakcie s laboratórnymi testami: Pri testoch na glukózu v moči môže kyselina nikotínová tiež viesť k falošne pozitívnym reakciám s roztokom síranu meďnatého (Benedictovo činidlo).

Laropiprant

Účinky laropiprantu na iné lieky

Midazolam: Viacnásobné dávky 40 mg laropiprantu neovplyvnili farmakokinetiku midazolamu, citlivého substrátu CYP3A4. Laropiprant teda nie je induktorom ani inhibítorom CYP3A4. Pri viacnásobných dávkach laropiprantu sa však približne 2-násobne zvýšila plazmatická koncentrácia

metabolitu midazolamu, 1'-hydroxymidazolamu. Pretože 1'-hydroxymidazolam je aktívny metabolit, sedatívny účinok midazolamu sa môže zvýšiť, a preto je pri súbežnom podávaní laropiprantu s midazolamom potrebná opatrnosť.

Iné lieky: Súbežné podanie 40 mg laropiprantu s midazolamom zvýšilo $AUC_{0-\infty}$

1'-hydroxymidazolamu, metabolitu midazolamu, o 98 % a C_{max} o 59 %. 1'-hydroxymidazolam je metabolizovaný predovšetkým uridíndifosfátglukuronozyltransferázami (UGT) 2B4 a 2B7. Klinické štúdie a štúdie *in vitro* podporujú záver, že laropiprant je mierny až stredne silný inhibitor UGT2B4/UGT2B7. Je veľmi málo liekov, o ktorých je známe, že sú prevažne metabolizované UGT2B4 alebo UGT2B7. Pri súbežnom podávaní lieku Trevaclyn s liekmi prevažne metabolizovanými UGT2B4 alebo UGT2B7, napríklad zidovudínom, je potrebná opatrnosť.

V interakčných štúdiách nemal laropiprant klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledovných liečiv: simvastatínu, warfarínu, perorálnych kontraceptív, rosiglitazónu a digoxínu. Na základe týchto údajov sa nepredpokladá, že laropiprant vyvolá interakcie so substrátmi CYP izoenzýmov 3A4, 2C9, 2C8 a ľudským P-glykoproteínom (P-gp). V štúdiách *in vitro* laropiprant neinhiboval reakcie sprostredkované CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP2E1.

Klopidogrel: V klinickej štúdii nedošlo k významnému účinku laropiprantu na inhibíciu ADP indukovanej agregácie trombocytov klopidogrelom, ale došlo k miernemu zosilneniu inhibície kolagénom indukovanej agregácie trombocytov klopidogrelom. Je nepravdepodobné, že tento účinok bude klinicky dôležitý, keďže laropiprant nepredĺžil čas krvácania, keď sa podával súbežne s klopidogrelom v celom dávkovacom intervale.

Kyselina acetylsalicylová: V klinickej štúdii nemalo súbežné podávanie laropiprantu s kyselinou acetylsalicylovou v porovnaní s liečbou samotnou kyselinou acetylsalicylovou účinok na kolagénom indukovanú agregáciu trombocytov alebo na čas krvácania (pozri časť 5.1).

Kyselina acetylsalicylová a klopidogrel: V klinickej štúdii u pacientov s dyslipidémiou, ktorí dostávali aj kyselinu acetylsalicylovú (81 mg) aj klopidogrel (75 mg), laropiprant vyvolal prechodnú (4 hodiny po dávke) inhibíciu funkcie trombocytov *in vivo* (tak ako to bolo zhodnotené v štúdiách času krvácania a agregácie trombocytov), ale v celom dávkovacom intervale mal malý účinok. Pacienti užívajúci Trevaclyn súbežne s kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelom majú byť starostlivo sledovaní, ako sa to odporúča v súhrne charakteristických vlastností týchto liekov a majú byť poučení, že zastavenie krvácania môže trvať dlhšie ako zvyčajne a že akékoľvek nezvyčajné krvácanie (miesto alebo dĺžku trvania) majú hlásiť svojmu lekárovi.

Účinky iných liekov na laropiprant

Inhibitor CYP3A4: Klaritromycín (silný inhibitor CYP3A4 a P-gp) nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku laropiprantu. Laropiprant nie je substrátom ľudského P-gp, a preto sa nepredpokladá, že iné inhibitory CYP3A4 a/alebo P-gp budú mať klinicky významný účinok na farmakokinetiku laropiprantu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Trevaclyn

O kombinovanom použití kyseliny nikotínovej a laropiprantu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Táto kombinácia sa neskúmala v štúdiách reprodukčnej toxicity. Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Trevaclyn sa preto nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Kyselina nikotínová

O použití vysokých dávok kyseliny nikotínovej u gravidných žien nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Štúdie na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach kyseliny nikotínovej toxicitu na fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

Laropiprant

O použití laropiprantu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách preukázali pri vysokých dávkach laropiprantu toxicitu na fetálny vývoj (pozri časť 5.3).

Laktácia

Trevaclyn

S liekom Trevaclyn sa nevykonali žiadne štúdie na dojčiacich zvieratách. Pri rozhodovaní, či pokračovať v dojčení/prerušiť dojčenie alebo pokračovať v liečbe/vysadiť liečbu sa má zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos lieku Trevaclyn pre ženu.

Kyselina nikotínová

Kyselina nikotínová sa vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Laropiprant

Nie je známe, či sa laropiprant vylučuje do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách zistili vylučovanie laropiprantu do mlieka.

Fertilita

Štúdie na zvieratách neposkytujú dostatok údajov o narušení fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov treba zobrať do úvahy, že bol hlásený závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách dostalo Trevaclyn samotný alebo spolu s inhibítorom HMG-CoA reductázy viac ako 2 500 pacientov. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné.

Nával

Nával je najčastejšou nežiaducou reakciou lieku Trevaclyn. Nával je najmarkantnejší v hlave, krku a hornej časti trupu. V združenej analýze štyroch aktívnym komparátorom alebo placebo kontrolovaných klinických skúšok (N = 4 747; n = 2 548 užívajúcich Trevaclyn) bol nával hlásený investigátorom ako nežiaduca reakcia možno, pravdepodobne alebo určite súvisiaca s liečbou u 12,3 % pacientov užívajúcich Trevaclyn. V týchto štúdiách bolo percento pacientov užívajúcich Trevaclyn, ktorí prerušili štúdiu v dôsledku akýchkoľvek symptómov súvisiacich s návalmi (sčervenanie, teplo, svrbenie a pichanie), 7,2 %, kyselinu nikotínovú (rôzne liekové formy s predĺženým uvoľňovaním) 16,6 % a kombináciu placebo/simvastatín 0,4 %. U pacientov užívajúcich Trevaclyn sa prerušenie v dôsledku iných špecifických nežiaducich reakcií nevyskytovalo často (< 1 %).

Celkové nežiaduce reakcie s liekom Trevaclyn

Okrem návalu sú nižšie uvedené klinické nežiaduce reakcie hlásené investigátormi ako možno, pravdepodobne alebo určite súvisiace s liekom Trevaclyn u ≥ 1 % pacientov liečených samotným liekom Trevaclyn (n = 947) alebo liekom Trevaclyn podávaným súbežne so statínom (n = 1 601) až po dobu jedného roka a klinicky významné nežiaduce reakcie (< 1 %).

Frekvencie nežiaducich reakcií sú usporiadané nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10 000$ až $< 1/1 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10 000$).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivosti (pozri nižšie)	menej časté
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy, parestézia	časté
Poruchy ciev	Nával horúčavy	veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	erytém, pruritus, vyrážka, urtikária	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pocit horúčavy	časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenia hladín ALT a/alebo AST (konsekutívne, $\geq 3 \times$ HHN), glukózy nalačno, kyseliny močovej (pozri nižšie)	časté
	zvýšenia hladín CK ($\geq 10 \times$ HHN), celkového bilirubínu, zníženia hladín fosforu a počtu trombocytov (pozri nižšie)	menej časté

Reakcie z precitlivenosti

Bola hlásená zjavná reakcia z precitlivenosti (< 1 %). Vyznačuje sa rôznymi príznakmi, ktoré môžu zahŕňať: angioedém, pruritus, erytém, parestéziu, bezvedomie, vracanie, urtikáriu, nával, dyspnoe, nauzeu, inkontinenciu moču a stolice, studený pot, zimnicu, triašku, zvýšenie krvného tlaku, opuch pery, pocit pálenia, liekovú vyrážku, artralgiu, opuch dolnej končatiny a tachykardiu.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavo boli hlásené výrazné a pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz (pozri časť 4.4). V kontrolovaných klinických štúdiách bola incidencia klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3 -násobok HHN, konsekutívne) 1,0 % u pacientov liečených liekom Trevaclyn so statínom alebo bez statínu. Tieto zvýšenia boli spravidla asymptomatické a po prerušení terapie alebo pri pokračovaní v liečbe sa vrátili na východiskovú hodnotu.

U 0,3 % pacientov liečených liekom Trevaclyn so statínom alebo bez statínu sa pozorovali klinicky významné zvýšenia CK (≥ 10 -násobok HHN) (pozri časť 4.4).

Ďalšie hlásené abnormálne laboratórne hodnoty boli zvýšenia LDH, glukózy nalačno, kyseliny močovej, celkového bilirubínu a amylázy a pokles fosforu a počtu trombocytov (pozri časť 4.4).

Tak ako pri iných liekoch obsahujúcich kyselinu nikotínovú, v kontrolovaných klinických štúdiách s liekom Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) boli hlásené zvýšenia glukózy nalačno (medián vzostupu o približne 4 mg/dl) a kyseliny močovej (priemerná zmena oproti východiskovej hodnote +14,7 %) a zníženia počtu trombocytov (priemerná zmena oproti východiskovej hodnote -14,0 %) (pozri časť 4.4). U diabetických pacientov sa pozoroval medián vzostupu HbA1c o 0,2 % (tam, kde bola povolená úprava hypoglykemickej liečby).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh a ďalšie skúsenosti z klinických skúšok

Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa v neznámej frekvencii hlásili po uvedení lieku Trevaclyn alebo iných liekov obsahujúcich kyselinu nikotínovú (so statínom alebo bez statínu) na trh alebo v klinických skúškach s liekom Trevaclyn (< 1 % pacientov) alebo s inými liekmi obsahujúcimi kyselinu nikotínovú (so statínom alebo bez statínu), zahŕňajú nasledujúce:

Infekcie a nákazy: rinitída.

Poruchy imunitného systému: anafylaktický šok, angioedém, precitlivenosť I. typu.

Poruchy metabolizmu a výživy: narušená glukózová tolerancia, dna.

Psychické poruchy: úzkosť, insomniá.

Poruchy nervového systému: migréna, synkopa.

Poruchy oka: cystoidný makulárny edém, toxická amblyopia.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti: atriálna fibrilácia a ďalšie srdcové arytmie, palpitácie, tachykardia.

Poruchy ciev: hypotenzia, ortostatická hypotenzia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína: dyspnoe.

Poruchy gastrointestinálneho traktu: bolesť brucha, edém úst, eruktácia, peptický vred.

Poruchy pečene a žlčových ciest: žltáčka.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: acanthosis nigricans, suchá koža, hyperpigmentácia, škvritá vyrážka, potenie (nočné potenie alebo studený pot), vezikulárna alebo vezikulobulózna vyrážka.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: svalová slabosť, myalgia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: asténia, triaška, edém tváre, celkový edém, bolesť, periférny edém.

4.9 Predávkovanie

Trevaclyn

V prípade predávkovania sa odporúča vykonať zvyčajné symptomatické a podporné opatrenia. Boli hlásené prípady predávkovania, pričom maximálna užitá dávka lieku Trevaclyn bola 5 000 mg/100 mg. Všetci pacienti sa zotavili bez následkov. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie u jedincov, ktorí užili túto vyššiu dávku, zodpovedali reakciám pri vysokej dávke kyseliny nikotínovej a zahŕňali: nával, bolesť hlavy, pruritus, nauzeu, závrat, vracanie, hnačku, bolesť/ťažkosti v epigastriu a bruchu a bolesť chrbta. Laboratórne abnormality zahŕňali zvýšenú amylázu a lipázu, znížený hematokrit a okultné krvácanie v stolici.

Kyselina nikotínová

V prípade predávkovania kyselinou nikotínovou sa majú vykonať podporné opatrenia.

Laropiprant

Počas kontrolovaných klinických skúšok u zdravých osôb boli jednotlivé dávky laropiprantu až do 900 mg a opakované dávky až do 450 mg raz denne po dobu 10 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. U ľudí nie je skúsenosť s dávkami laropiprantu presahujúcimi 900 mg. U jedincov užívajúcich opakované dávky 300 mg alebo vyššie sa pozorovalo predĺženie kolagénom indukovanej agregácie trombocytov (pozri časť 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá znižujúce cholesterol a triacylglyceroly, kyselina nikotínová a deriváty, ATC kód: C10AD52.

Trevaclyn obsahuje kyselinu nikotínovú, látku, ktorá v terapeutických dávkach upravuje lipidy a laropiprant, čo je silný selektívny antagonist receptoru prostaglandínu D₂ (PGD₂) podtyp 1 (DP₁). Kyselina nikotínová znižuje hladiny cholesterolu nízkodenzitných lipoproteínov (LDL-C), celkového cholesterolu (TC), cholesterolu veľmi nízkodenzitných lipoproteínov (VLDL-C), apolipoproteínu B (apo B, hlavný LDL proteín), triglyceridov (TG) a lipoproteínu (a) (Lp(a), upravenej častice LDL) a zvyšuje hladiny cholesterolu vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) a apolipoproteínu A-I (apo A-I, hlavnej bielkovinovej zložky HDL). Laropiprant potláča návaly sprostredkované PGD₂ spojené s podávaním kyseliny nikotínovej. Laropiprant nemá žiadny účinok na hladiny lipidov a ani neinterferuje s účinkami kyseliny nikotínovej na lipidy.

Kyselina nikotínová

Spôsob účinku

Mechanizmy, ktorými kyselina nikotínová upravuje plazmatický profil lipidov, nie sú úplne známe. Kyselina nikotínová inhibuje uvoľňovanie voľných mastných kyselín (FFA) z tukového tkaniva, čo môže prispievať k zníženým plazmatickým hladinám LDL-C, TC, VLDL-C, apo B, TG, a Lp(a), ako aj zvýšeným hladinám HDL-C a apo A-I, čo je spojené s nižším kardiovaskulárnym rizikom. Ďalšie vysvetlenia, ktoré sa neopierajú o zníženie plazmatických FFA ako hlavného mechanizmu úpravy lipidového profilu, zahŕňajú kyselinou nikotínovou sprostredkovanú inhibíciu lipogenézy *de novo* alebo esterifikáciu mastných kyselín na TG v pečeni.

Farmakodynamické účinky

Kyselina nikotínová spôsobuje relatívny posun v distribúcii podtried LDL od malých, hustých (najaterogénnejších) LDL častíc k väčším LDL časticiam. Kyselina nikotínová tiež zvyšuje subfrakciu HDL₂ viac ako subfrakciu HDL₃, dôsledkom čoho sa zvyšuje pomer HDL₂:HDL₃, ktorý sa spája so zníženým kardiovaskulárnym rizikom. Predpokladá sa, že HDL sa zúčastňuje na transporte cholesterolu z tkanív späť do pečene, potláča cievny zápal spojený s aterosklerózou a má antioxidačné a antitrombotické účinky.

Podobne ako LDL, cholesterolom obohatené na triglyceridy bohaté lipoproteíny vrátane VLDL, lipoproteínov so strednou hustotou (IDL) a zvyškov môžu tiež podporovať aterosklerózu. Zvýšené plazmatické hladiny TG sa často zistia v triáde s nízkymi hladinami HDL-C a malými LDL časticami, ako aj v súvislosti s nelipidovými metabolickými rizikovými faktormi pre koronárnu chorobu srdca (KCHS).

Liečba kyselinou nikotínovou znižuje riziko smrti a kardiovaskulárných príhod a spomaľuje progresiu alebo podporuje regresiu aterosklerotických lézií. Päťročná štúdia „Coronary Drug Project“ ukončená v roku 1975 preukázala, že kyselina nikotínová mala štatisticky významný prínos v znižovaní nefatálneho rekurentného infarktu myokardu (IM) u mužov vo veku 30 až 64 rokov s IM v anamnéze. Hoci celková mortalita bola po piatich rokoch v oboch skupinách podobná, počas pätnásťročného kumulatívneho sledovania bolo o 11 % úmrtí menej v skupine s kyselinou nikotínovou v porovnaní s placebovou kohortou.

Laropiprant

Spôsob účinku

Návaly vyvolané kyselinou nikotínovou sú primárne sprostredkované uvoľňovaním prostaglandínu D₂ (PGD₂) v koži. Genetické a farmakologické štúdie na zvieracích modeloch dokázali, že PGD₂, účinkujúci prostredníctvom DP₁, jedného z dvoch receptorov pre PGD₂, hrá kľúčovú úlohu pri návaloch vyvolaných kyselinou nikotínovou. Laropiprant je silný a selektívny antagonist DP₁. Nepredpokladá sa, že laropiprant inhibuje tvorbu prostaglandínov.

Farmakodynamické účinky

Preukázalo sa, že laropiprant je účinný v zmierňovaní príznakov návalov vyvolaných kyselinou nikotínovou. Zmiernenie príznakov návalov (hodnotené patientskými dotazníkmi) korelovalo so znížením vazodilatácie vyvolanej kyselinou nikotínovou (hodnotenej meraniami prietoku krvi v koži). U zdravých jedincov dostávajúcich Trevaclyn nemala predliečba kyselinou acetylsalicylovou v dávke 325 mg prídavný pozitívny vplyv na znižovanie príznakov návalov vyvolaných kyselinou nikotínovou v porovnaní so samotným liekom Trevaclyn (pozri časť 4.8).

Laropiprant má tiež afinitu k receptoru tromboxanu A₂ (TP) (hoci je na TP v porovnaní s DP₁ výrazne menej účinný). TP zohráva úlohu vo funkcii trombocytov; terapeutické dávky laropiprantu však nemali žiadny klinicky relevantný vplyv na čas krvácania a kolagénom indukovanú agregáciu trombocytov (pozri časť 4.5).

Klinické štúdie

Účinnok na lipidy

Trevaclyn bol trvale účinný u všetkých vopred vymedzených subpopulácií pacientov definovaných podľa rasy, pohlavia, východiskových hladín LDL-C, HDL-C a TG, veku a stavu diabetu.

V multicentrickej dvojito zaslepenej 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií mali pacienti užívajúci Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) so statínom alebo bez statínu v porovnaní s placebom významne znížený LDL-C (-18,9 % oproti -0,5 %), TG (-21,7 % oproti 3,6 %), LDL-C:HDL-C (-28,9 % oproti 2,3 %), non-HDL-C (-19,0 % oproti 0,8 %), apo B (-16,4 % oproti 2,5 %), TC (-9,2 % oproti -0,6 %), Lp(a) (-17,6 % oproti 1,1 %) a TC:HDL-C (-21,2 % oproti 1,9 %) a mali tiež významne zvýšený HDL-C (18,8 % oproti -1,2 %) a apo A-I (11,2 % oproti 4,3 %) merané percentuálnou zmenou oproti východiskovej hodnote. Celkovo sa medziskupinové účinky liečby na všetky lipidové parametre zhodovali vo všetkých skúmaných podskupinách pacientov. Pacienti dostávajúci Trevaclyn, kyselinu nikotínovú (liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním) alebo placebo

užívali tiež statíny (29 % atorvastatín [5-80 mg], 54 % simvastatín [10-80 mg], 17 % iné statíny [2,5-180 mg] (pravastatín, fluvastatín, rosuvastatín, lovastatín)) a 9 % z nich užívalo aj ezetimib [10 mg]. Účinnok na lipidy bol podobný, či sa Trevaclyn podával v monoterapii alebo sa pridal k už prebiehajúcej liečbe statínom s ezetimibom alebo bez ezetimibu.

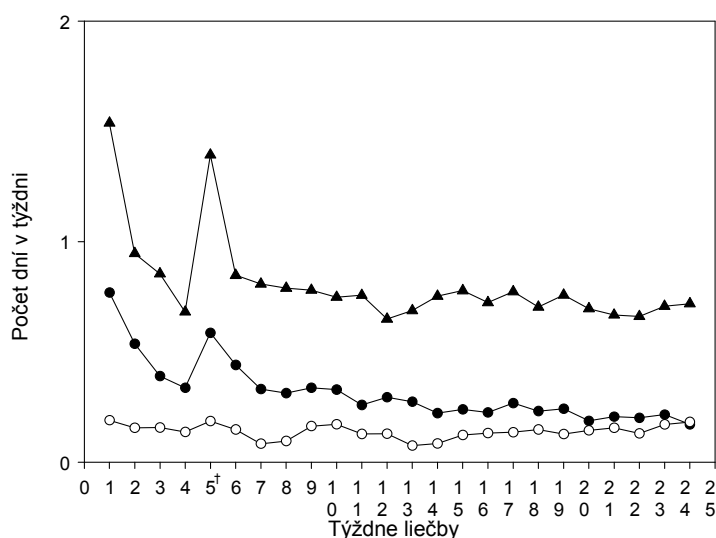
Placebom korigované odpovede LDL-C, HDL-C a TG sa zdali byť väčšie u žien v porovnaní s mužmi a zdali sa byť väčšie u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientami (< 65 rokov).

V multicentrickej dvojito zaslepanej 12-týždňovej faktoriálvej štúdií Trevaclyn 1 000 mg/20 mg podávaný súběžne so simvastatínom v porovnaní so simvastatínom samotným alebo so samotným liekom Trevaclyn 1 000 mg/20 mg počas 4 týždňov signifikantne znížil LDL-C (-44,2 %, oproti -37,4 % a -8,2 %), TG (-25,8 % oproti -15,7 % a -18,7 %), TC (-27,9 % oproti -25,8 % a -4,9 %) a signifikantne zvýšil HDL-C (19,2% oproti 4,2% a 12,5 %). Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) podávaný súběžne so simvastatínom v porovnaní so samotným simvastatínom alebo samotným liekom Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) počas 12 týždňov signifikantne znížil LDL-C (-47,9 % oproti -37,0 % a -17,0 %), TG (-33,3 % oproti -14,7 % a -21,6 %), apo B (-41,0 % oproti -28,8 % a -17,1 %) a TC (-29,6 % oproti -24,9 % a -9,1 %), ako aj LDL-C:HDL-C (-57,1 % oproti -39,8 % a -31,2 %), non-HDL-C (-45,8 % oproti -33,4 % a -18,1 %) a TC:HDL-C (-43,0 % oproti -28,0 % a -24,9 %) a signifikantne zvýšil HDL-C (27,5 % oproti 6,0 % a 23,4 %). Ďalšia analýza ukázala, že Trevaclyn (2 000 mg/40 mg) podávaný súběžne so simvastatínom v porovnaní so samotným simvastatínom signifikantne zvýšil apo A-I (8,6 % oproti 2,3 %) a signifikantne znížil Lp(a) (-19,8 % oproti 0,0 %). Účinnosť a bezpečnosť lieku Trevaclyn v kombinácii so simvastatínom >40 mg nebola do tejto štúdie zahrnutá.

Nával

V troch veľkých klinických skúškach hodnotiacich symptómy návalov hlásené pacientmi sa u pacientov užívajúcich Trevaclyn vyskytlo menej prípadov návalov ako u pacientov užívajúcich kyselinu nikotínovú (liekové formy s predĺženým uvoľňovaním). U pacientov pokračujúcich v prvej štúdií (24 týždňov) frekvencia mierneho alebo silnejšieho návalu u pacientov liečených liekom Trevaclyn klesala a priblížila sa frekvencii u pacientov dostávajúcich placebo (pozri obrázok 1), kým u pacientov liečených kyselinou nikotínovou (lieková forma s predĺženým uvoľňovaním) zostala frekvencia návalov konštantná (po 6. týždni).

Obrázok 1. Priemerný počet dní v týždni s miernymi alebo silnejšími* príznakmi návalu v priebehu týždňov 1 - 24

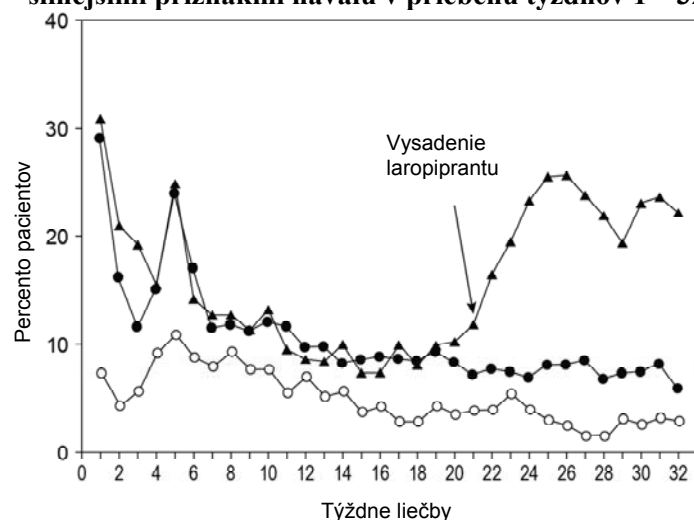


- Trevaclyn (1 000 mg/20 mg, od 5. týždňa 2 000 mg/40 mg)
- ▲ Kyselina nikotínová (lieková forma s predĺženým uvoľňovaním, 1 000 mg, od 5. týždňa 2 000 mg)
- Placebo
- * Zahŕňa pacientov so stredne ťažkými, ťažkými alebo extrémnymi príznakmi návalu.
- † Zvýšenie dávky v 5. týždni.

V druhej štúdií (16 týždňov), kde bolo povolené podávanie kyseliny acetylsalicylovej, sa u pacientov užívajúcich Trevaclyn vyskytlo signifikantne menej dní v týždni s miernym alebo silnejším návalom v porovnaní s pacientami užívajúcimi kyselinu nikotínovú (lieková forma s predĺženým uvoľňovaním užívaná ako 12-týždňová viackroková titrácia z 500 mg na 2 000 mg) ($p < 0,001$).

Multicentrická randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, 32-týždňová štúdia na posúdenie účinkov vysadenia laropirantu preukázala, že u pacientov s dyslipidémiou, u ktorých sa laropirant vysadil po 20 týždňoch liečby liekom Trevaclyn, sa vyskytlo signifikantne viac prípadov návalu, pokiaľ ide o počet dní v týždni s miernym alebo silnejším návalom, ako u pacientov, ktorí pokračovali v užívaní lieku Trevaclyn, $p < 0,001$, obrázok 2. Výskyt a frekvencia mierneho alebo silnejšieho návalu u pacientov liečených liekom Trevaclyn sa počas trvania štúdie znížili.

Obrázok 2
Percento pacientov s miernymi alebo silnejšími príznakmi návalu v priebehu týždňov 1 – 32



- Trevaclyn
- ▲ Trevaclyn → kyselina nikotínová (vysadenie laropiprantu v 21. týždni)
- Placebo

Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek Trevaclyn vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (informácie o použití u detí a dospelých, pozri v časti 4.2).

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre liek Trevaclyn u detských a dospelých pacientov vo veku 7 – 18 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kyselina nikotínová

Po perorálnom podaní 2 000 mg dávky kyseliny nikotínovej vo forme dvoch tabliet kyseliny nikotínovej/laropiprantu s riadeným uvoľňovaním s jedlom sa kyselina nikotínová absorbovala s mediánom času do maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) 4 hodiny, priemernou plochou pod krivkou plazmatická koncentrácia v čase (AUC_{0-last}) približne 58,0 $\mu M \cdot h$ a priemernou maximálnou plazmatickou koncentráciou (C_{max}) približne 20,2 μM . Biologická dostupnosť s jedlom alebo bez jedla je na základe vylúčenia dávky kyseliny nikotínovej v moči minimálne 72 %. Perorálna biologická dostupnosť kyseliny nikotínovej sa nemení, keď sa užije s jedlom s vysokým obsahom tukov.

Laropiprant

Po perorálnom podaní 40-mg dávky laropiprantu vo forme dvoch tabliet kyseliny nikotínovej/laropiprantu s riadeným uvoľňovaním s jedlom sa laropiprant rýchlo absorbuje s mediánom T_{max} 1 hodina, priemernou $AUC_{0-\infty}$ približne 13 $\mu M \cdot h$ a priemernou C_{max} približne 1,6 μM . Miera a rozsah absorpcie sa jedlom s vysokým obsahom tukov nemenia. Farmakokinetika laropiprantu je lineárna, vykazujúca približne od dávky závislé zvýšenia AUC a C_{max} a bez dôkazu časovo závislého klirensu.

Priemerná absolútna biologická dostupnosť laropiprantu je približne 71 % po 40-mg dávke podanej vo forme dvoch tabliet kyseliny nikotínovej/laropiprantu s riadeným uvoľňovaním po celonočnom pôste.

Distribúcia

Kyselina nikotínová

Kyselina nikotínová sa viaže menej ako 20 % na sérové proteíny.

Laropiprant

Priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave po jednorazovej 40-mg intravenózne dávke laropiprantu zdravým osobám je približne 70 litrov. Laropiprant sa do veľkej miery viaže (> 99 %) na plazmatické proteíny a jeho väzba nezávisí od koncentrácie. U potkanov a králikov laropiprant prechádza placentou.

Biotransformácia

Kyselina nikotínová

Kyselina nikotínová prechádza rozsiahlym metabolizmom prvého prechodu prostredníctvom dvoch dráh, ktoré sú závislé od dávky a od rýchlosti absorpcie dávky. Prvá dráha má za následok tvorbu nikotínamidadenín-dinukleotidu (NAD) a nikotínamidu. U ľudí sa nikotínamid ďalej metabolizuje najmä na N-metylnikotínamid (MNA) a na N-metyl-2-pyridón-5-karboxamid (2PY). V druhej dráhe sa glycin konjuguje s kyselinou nikotínovou a vytvára kyselinu nikotínúrovú (NUA). Pri nízkych dávkach kyseliny nikotínovej alebo nižšej miere absorpcie prevažuje prvá dráha. Pri vyšších dávkach alebo pri vyššej miere absorpcie je NAD dráha saturateľná a väčšia frakcia perorálnej dávky sa dostáva do krvného obehu nezmenená, ako kyselina nikotínová. Na základe dávkovo proporčného zvýšenia plazmatických koncentrácií NUA pri prechode z 1 000 mg na 2 000 mg nie je dráha konjugácie s glycinom v rámci klinicky relevantného rozpätia dávok saturovaná.

V štúdiách *in vitro* kyselina nikotínová a jej metabolity neinhibovali reakcie sprostredkované CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A4 alebo 3-glukuronidáciu estradiolu sprostredkovanú UGT1A1.

Laropiprant

Laropiprant sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom acyl-glukuronidácie, s menšou zložkou oxidačného metabolizmu, s následným vylúčením glukuronidu do stolice (žlčou) a do moču. Laropiprant a jeho acyl-glukuronidový konjugát sú hlavné zložky cirkulujúce v ľudskej plazme. Štúdie *in vitro* preukázali, že acyl-glukuronidový konjugát laropiprantu mal minimálne 65-násobne zníženú afinitu k DP₁ v porovnaní s laropiprantom; preto sa nepredpokladá, že by prispieval k celkovej DP₁ aktivite laropiprantu. Hlavnou zložkou (73 % rádioaktivity) v stolici je laropiprant (zahŕňajúci neabsorbované liečivo a/alebo hydrolyzovaný konjugát s kyselinou glukurónovou). V moči je hlavnou zložkou acyl-glukuronidový konjugát (64 % rádioaktivity) s menším príspevom materskej látky (5 %). Oxidačný metabolizmus laropiprantu je katalyzovaný najmä CYP3A4, zatiaľ čo acyl-glukuronidáciu katalyzovalo niekoľko UGT izoform (1A1, 1A3, 1A9 a 2B7).

Eliminácia

Kyselina nikotínová

Kyselina nikotínová sa prednostne vylučuje v moči vo forme metabolitov.

Laropiprant

Laropiprant sa primárne eliminuje acyl-glukuronidáciou, s následným vylúčením glukuronidu do stolice (žlčou) a do moču. Po perorálnom podaní ¹⁴C-laropiprantu u ľudí sa približne 68 % dávky vylúčilo v stolici (najmä ako materská látka zložená z neabsorbovaného liečiva a/alebo hydrolyzovaného konjugátu s kyselinou glukurónovou) a 22 % sa vylúčilo v moči (najmä vo forme metabolitov). Väčšina dávky sa vylúčila v priebehu 96 hodín. Zdanlivý terminálny polčas (*t*_{1/2}) po podaní 40-mg dávky laropiprantu vo forme dvoch tabliet kyseliny nikotínovej/laropiprantu s riadeným uvoľňovaním s jedlom bol približne 17 hodín. Farmakokinetický rovnovážny stav sa dosiahne do 2 dní pri dávkovaní laropiprantu raz denne s minimálnou kumuláciou v AUC (približne 1,3-násobok) a C_{max} (približne 1,1-násobok).

Charakteristiky u pacientov

Renálna insuficiencia

Trevaclyn: Použitie u pacientov s renálnou insuficienciou sa neštudovalo.

Kyselina nikotínová: pozri časť 4.4.

Laropiprant: Podanie 40 mg laropiprantu nedialyzovaným pacientom s ťažkou renálnou insuficienciou nemalo za následok klinicky významnú zmenu v AUC a C_{max} laropiprantu v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami. Vzhľadom na to, že sa nepozoroval žiaden účinok pri ťažkej renálnej insuficiencii, neočakáva sa žiaden účinok u pacientov s miernou a stredne ťažkou renálnou insuficienciou; účinky terminálneho štádia renálneho zlyhania a dialýzy na farmakokinetiku laropiprantu však nie je možné z tejto štúdie vyvodiť.

Hepatálna insuficiencia

Trevaclyn: Použitie u pacientov s hepatálnou insuficienciou sa neštudovalo.

Kyselina nikotínová: pozri časti 4.3 a 4.4.

Laropiprant: V súlade s charakteristikou lieku, ktorý sa primárne odstraňuje metabolizmom, stredne ťažké hepatálne ochorenie má významný účinok na farmakokinetiku laropiprantu, s približne 2,8-násobným zvýšením AUC a 2,2-násobným zvýšením C_{max} .

Pohlavie

Kyselina nikotínová: V závislosti od pohlavia nie je potrebná úprava dávkovania. Pohlavie nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kyseliny nikotínovej (lieková forma s predĺženým uvoľňovaním). V perorálnej biologickej dostupnosti kyseliny nikotínovej nie je u mužov a žien dostávajúcich Trevaclyn žiadny rozdiel. Ženy majú v porovnaní s mužmi mierne zvýšené plazmatické koncentrácie kyseliny nikotínovej a kyseliny nikotínovej.

Laropiprant: V závislosti od pohlavia nie je potrebná úprava dávky. Pohlavie nemalo klinicky významný vplyv na farmakokinetiku laropiprantu.

Starší pacienti

Kyselina nikotínová: Neexistujú farmakokinetické údaje u starších pacientov (≥ 65 rokov). Vychádzajúc z kompozitnej analýzy osôb vo veku 18-65 rokov, vek nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kyseliny nikotínovej (lieková forma s predĺženým uvoľňovaním). Perorálna biologická dostupnosť kyseliny nikotínovej sa v závislosti od veku nemení.

Laropiprant: U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky. Vek nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku laropiprantu.

Deti a dospievajúci

Trevaclyn: Neuskutočnili sa žiadne štúdie u detských a dospievajúcich pacientov.

Rasa

Kyselina nikotínová: V závislosti od rasy nie je potrebná úprava dávkovania. Rasa nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kyseliny nikotínovej (lieková forma s predĺženým uvoľňovaním) vychádzajúc z farmakokinetických údajov zahŕňajúcich osoby hispánskej, bielej, čiernej a indiánskej rasovej skupiny. Ak sa pacienti čínskeho pôvodu liečia liekom Trevaclyn, ktorý sa podáva súbežne so simvastatínom alebo ezetimibom/simvastatínom (najmä dávky simvastatínu 40 mg alebo vyššie), je potrebná opatrnosť. (Pozri časť 4.4)

Laropiprant: V závislosti od rasy nie je potrebná úprava dávky. Vychádzajúc z kompozitnej analýzy farmakokinetických údajov zahŕňajúcich osoby bielej, hispánskej, čiernej, ázijskej a indiánskej rasovej skupiny nemala rasa klinicky významný vplyv na farmakokinetiku laropiprantu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Trevachlyn

V predklinických štúdiách sa účinky pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne prevyšujúce maximálne expozície u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre použitie u ľudí.

Bezpečnosť súčasného podávania kyseliny nikotínovej a laropiprantu sa hodnotila u psov a potkanov. Toxikologické nálezy v týchto štúdiách súčasného podávania sa zhodovali s nálezmi, ktoré sa pozorovali pri podávaní kyseliny nikotínovej a laropiprantu samostatne.

Kyselina nikotínová

Po 6-mesačnom podávaní pri systémových expozíciách minimálne 179-krát vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí, sa u potkanov pozorovala degenerácia žalúdka a vakuolizácia hepatocytov. Po 6-mesačnom dávkovaní pri systémových expozíciách minimálne 240-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí, sa u psov pozorovala retinopatia a/alebo lézie rohovky.

Kyselina nikotínová nebola karcinogénna u myši, keď sa podávala počas celého ich života. Myši v tejto štúdii dostávali približne 9- až 13-násobok ľudskej dávky kyseliny nikotínovej 2 000 mg/deň na základe prepočtu na mg/m². V *in vitro* stanoveniach sa nezistili žiadne mutagénne účinky kyseliny nikotínovej.

U samcov a samíc potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu súvisiace s kyselinou nikotínovou až do expozície hladinám približne 391-krát vyšším, ako je AUC kyseliny nikotínovej vychádzajúca z AUC pri odporúčanej dennej dávke u ľudí.

Kyselina nikotínová nebola teratogénna u potkanov až do expozície hladinám približne 253-krát vyšším a u králikov 104-krát vyšším, ako je AUC kyseliny nikotínovej pri odporúčanej dennej dávke u ľudí. Pri absencii akýchkoľvek príznakov toxicity u matky sa u potkanov zaznamenali fetotoxické účinky (signifikantne znížená telesná hmotnosť plodu spojená so zníženým počtom osifikovaných krížových a kostrčových stavcov a so zvýšenou incidenciou plodov s miestami nekompletnej osifikácie) pri expozíciách hladinám približne 959-krát vyšším, ako je AUC kyseliny nikotínovej pri odporúčanej dennej dávke u ľudí. Na plodoch králikov sa pozorovali podobné zmeny súvisiace s liečbou, ale s prítomnosťou toxicity u matky pri expozíciách hladinám približne 629-krát vyšším ako je AUC kyseliny nikotínovej pri odporúčanej dennej dávke u ľudí.

Laropiprant

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní až po dobu 6 mesiacov podávania sa u potkanov pozorovala ketonúria a hepatocelulárna centrilobulárna hypertrofia. Hepatocelulárna centrilobulárna hypertrofia bola v súlade so špecifickou indukciou enzýmov u hlodavcov. Hladina, pri ktorej nebol pozorovaný nežiaduci účinok (no observed adverse effect level, NOAEL), bola minimálne 118-krát vyššia, ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí.

Vo všetkých štúdiách na psoch pri systémových expozíciách minimálne 14-krát vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí, sa pozorovali zvýšenia hladín alanínaminotransferázy (ALT) v sére. V štúdiách na psoch sa pri expozíciách minimálne 100-krát vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí, nepozorovali žiadne iné účinky.

V dvojročných štúdiách na myšiach a potkanoch pri najvyšších testovaných dávkach, ktoré predstavujú minimálne 218- až 289-násobok expozície u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí, nebol laropiprant karcinogénny.

Laropiprant nebol mutagénny alebo klastogénny v rade štúdií genetickej toxikológie.

U samcov alebo samíc potkanov, ktorým sa laropiprant podal pred a počas párenia, sa pri hladinách systémovej expozície minimálne 289-krát vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí, nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

U potkanov alebo králikov pri úrovniach systémovej expozície minimálne 153- a 438-krát vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí nebol laropiprant teratogénny. Štúdie reprodukčnej toxicity pri systémových expozíciách minimálne 513-krát vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC odporúčanej dennej dávky u ľudí preukázali u potkanov v súvislosti s liečbou mierne zníženia priemerného prírastku hmotnosti matky a tela plodu, mierne zvýšenia úmrtnosti mláďat a zvýšenú incidenciu nadpočetných rebier a neúplnej osifikácie sternebrae plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hypromelóza (E464)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
nátrium-stearylfumarát
hydroxypropylcelulóza (E463)
mikrokryštalická celulóza (E460)
sodná soľ kroskarmelózy
monohydrát laktózy
magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/Aclar blistre: 2 roky.
Hliník/hliníkové blistre: 18 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadný PVC/Aclar blister prekrytý pretláčacou hliníkovou fóliou obsahujúci 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním. Veľkosti balenia po 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním, viacnásobné balenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) tabliet s riadeným uvoľňovaním a 49 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním v blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Hliník/hliníkový blister prekrytý pretláčacou fóliou obsahujúci 7 tabliet s riadeným uvoľňovaním. Veľkosti balenia po 14, 28, 56, 168 tabliet s riadeným uvoľňovaním a 32 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním v blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. júl 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1 registrácie lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2 registrácie lieku a všetkých ďalších aktualizácií RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Pokiaľ usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (na hliník/hliníkový blister)

1. NÁZOV LIEKU

Trevaclyn 1 000 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
kyselina nikotínová/laropiprant

2. LIEČIVÁ

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropiprantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
168 tabliet s riadeným uvoľňovaním
32 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/458/009 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/010 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/011 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/013 168 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/014 32 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trevaclyn

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (na PVC/Aclar blister)

1. NÁZOV LIEKU

Trevaclyn 1 000 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
kyselina nikotínová/laropiprant

2. LIEČIVÁ

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropiprantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
84 tabliet s riadeným uvoľňovaním
98 tabliet s riadeným uvoľňovaním
168 tabliet s riadeným uvoľňovaním
viacnásobné balenie obsahujúce 196 (2 balenia po 98) tabliet s riadeným uvoľňovaním
49 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/458/001 14 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/002 28 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/003 56 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/004 84 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/005 98 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/006 168 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/007 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/008 49 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním
EU/1/08/458/012 196 (2 balenia po 98) tabliet s riadeným uvoľňovaním

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Trevaclyn

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

Viacnásobné balenia po 196 (2 balenia po 98) tabliet s riadeným uvoľňovaním – bez „Blue box“ (na PVC/Aclar blister)

1. NÁZOV LIEKU

Trevaclyn 1 000 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
kyselina nikotínová/laropirant

2. LIEČIVÁ

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropirantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

98 tabliet s riadeným uvoľňovaním. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa vydávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/458/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Trevaclyn 1 000 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním
kyselina nikotínová/laropiprant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Trevaclyn 1 000 mg/20 mg tablety s riadeným uvoľňovaním kyselina nikotínová/laropiprant

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Trevaclyn a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Trevaclyn
3. Ako užívať Trevaclyn
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trevaclyn
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trevaclyn a na čo sa používa

Názov vášho lieku je Trevaclyn. Obsahuje dve rôzne liečivá:

- kyselinu nikotínovú, liečivo, ktoré upravuje lipidy a
- laropiprant, ktorý zmiernuje príznaky návalov, častého vedľajšieho účinku kyseliny nikotínovej.

Ako Trevaclyn účinkuje

Trevaclyn sa používa spolu s diétou

- na zníženie hladiny vášho „zlého“ cholesterolu. Dosahuje to znížením hladín celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, tukových látok nazývaných triglyceridy a apo B (súčasť LDL) v krvi,
- na zvýšenie hladín „dobrého“ cholesterolu (HDL cholesterolu) a apo A-I (súčasť HDL).

Čo by ste mali vedieť o cholesterole a triglyceridoch?

Cholesterol je jeden z niekoľkých tukov, ktoré sa nachádzajú vo vašej krvi. Váš celkový cholesterol sa skladá hlavne zo „zlého“ (LDL) a „dobrého“ (HDL) cholesterolu.

LDL cholesterol sa často nazýva „zlý“ cholesterol, pretože sa môže hromadiť v stenách vašich tepien a vytvoriť povlak. Časom môže tento nahromadený povlak viesť k upchatiu vašich tepien. Toto upchatie môže spomaliť alebo zablokovat' prietok krvi k životne dôležitým orgánom, ako je srdce a mozog. Keď sa zablokuje prietok krvi, následkom môže byť srdcový infarkt alebo mozgová porážka.

HDL cholesterol sa často nazýva „dobrý“ cholesterol, pretože napomáha zabraňovať „zlému“ cholesterolu hromadiť sa v tepnách a pretože chráni pred ochorením srdca.

Triglyceridy sú ďalším tukom vo vašej krvi. Môžu zvýšiť riziko, že budete mať problémy so srdcom.

U väčšiny ľudí nedochádza spočiatku k žiadnym príznakom problémov s cholesterolom. Váš lekár vám môže zmerať cholesterol jednoduchým krvným testom. Pravidelne chodievajte na prehliadky, aby ste sledovali svoj cholesterol a aby ste sa porozprávali o vašich cieľoch so svojím lekárom.

Trevaclyn sa používa ako doplnok k diéte alebo cvičeniu u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou:

- keď nedokážete kontrolovať hladiny svojho cholesterolu samotným statínom (trieda liekov znižujúcich cholesterol, ktoré účinkujú v pečeni),
- keď nedokážete tolerovať statín alebo keď vám statín neodporúčajú.

Pacienti s kombinovanou zmiešanou dyslipidémiou majú vysoké hladiny „zlého“ LDL cholesterolu a triglyceridov (typ tuku) v krvi a nízke hladiny „dobrého“ HDL cholesterolu. O primárnu hypercholesterolémiu ide vtedy, ak sú hladiny cholesterolu v krvi vysoké. Primárna znamená, že hypercholesterolémia nemá žiadnu identifikovateľnú príčinu.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Trevaclyn

Neužívajte Trevaclyn, ak

- ste alergický na kyselinu nikotínovú, na laropiprant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- máte v súčasnosti problémy s pečeňou.
- máte žalúdočný vred.
- máte krvácanie z tepny.

Neužívajte Trevaclyn, ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z horeuvedených bodov. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Trevaclyn.

Upozornenia a opatrenia

Informujte svojho lekára o všetkých svojich zdravotných problémoch. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať váš liek a počas užívania vášho lieku, ak:

- máte akékoľvek alergie.
- ste niekedy mali ochorenie pečene, žltáčku (poruchu pečene spôsobujúcu zožltnutie kože a očných bielok) alebo hepatobiliárne (týkajúce sa pečene a žlčových ciest) ochorenie.
- máte problémy s obličkami.
- máte problémy so štítnou žľazou.
- pijete značné množstvá alkoholu.
- vy alebo vaši blízki rodinní príbuzní majú dedičnú svalovú poruchu alebo ste niekedy mali svalové ťažkosti počas liečby liekmi znižujúcimi cholesterol nazývanými „statíny“ alebo „fibráty“.
- máte neobjasnenú svalovú bolesť, svalovú citlivosť alebo svalovú slabosť. Ak máte tieto príznaky, okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- máte vysokú hladinu cukru v krvi alebo cukrovku.
- máte problémy so srdcom.
- máte plánovaný chirurgický zákrok.
- máte dnu.
- máte nízke hladiny fosforu.
- ste starší ako 70 rokov.
- užívate simvastatín (statín) alebo liek obsahujúci simvastatín a ste čínskeho pôvodu.

Ak si nie ste istý, či sa niektorý z horeuvedených bodov na vás vzťahuje, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Trevaclyn.

Krvné testy a sledovanie

- Pravidelne chodievajte na prehliadky, aby ste si skontrolovali hladiny LDL (zlého) a HDL (dobrého) cholesterolu a hladinu triglyceridov.
- Skôr ako začnete užívať Trevaclyn, lekár vám má urobiť krvný test, aby zistil, ako dobre funguje vaša pečeň.
- Lekár môže chcieť, aby vám pravidelne robili krvné testy aj po začatí užívania lieku Trevaclyn,

aby zistil, či vám správne funguje pečeň a kvôli iným vedľajším účinkom.

Deti a dospievajúci

Trevaclyn sa neskúmal u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Preto sa Trevaclyn nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Trevaclyn

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Vztahuje sa to aj na lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, vitamíny a rastlinné doplnky.

Informujte svojho lekára alebo lekárnika, najmä ak užívate niektorý z nasledovných liekov:

- lieky používané na zníženie krvného tlaku.
- lieky používané na zníženie cholesterolu, ktoré sa nazývajú „sekvestranty žlčových kyselín“, ako je cholestyramín.
- zidovudín, liek používaný na HIV.
- midazolam, liek používaný na uspanie pred niektorými lekárskeymi zákrokmi.
- vitamíny alebo doplnky, ktoré obsahujú kyselinu nikotínovú.
- klopidogrel a kyselina acetylsalicylová (ASA), lieky, ktoré pomáhajú pri prevencii škodlivých krvných zrazenín.
- lieky používané na zníženie cholesterolu, ktoré sa nazývajú „statíny“.

Tiež oznámte svojmu lekárovi, ak užívate simvastatín (statín) alebo liek obsahujúci simvastatín a máte čínsky pôvod.

Ak si nie ste istý, či sa niektorý z horeuvedených bodov na vás vzťahuje, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Trevaclyn.

Trevaclyn a jedlo, nápoje a alkohol

- Aby ste znížili pravdepodobnosť návalu, vyhnite sa v čase užitia dávky lieku Trevaclyn pitiu alkoholu alebo horúcich nápojov alebo konzumácii korenených jedál.
- Je dôležité, aby ste sa riadili radami v časti 3. **Ako užívať Trevaclyn.**

Tehotenstvo a dojčenie

Trevaclyn sa neodporúča počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jasne nevyhnutné.

Skôr ako začnete užívať Trevaclyn, poraďte sa so svojim lekárom ak:

- ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Nie je známe, či Trevaclyn nepoškodí vaše nenarodené dieťa.
- dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či bude Trevaclyn prechádzať do vášho materského mlieka. Kyselina nikotínová, zložka lieku Trevaclyn, však do materského mlieka prechádza.

Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Lekár rozhodne, či je pre vás Trevaclyn vhodný.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia po užití lieku Trevaclyn dostanú závrat. Ak dostanete závrat, vyhnite sa po užití lieku Trevaclyn vedeniu vozidla alebo obsluhu strojov.

Trevaclyn obsahuje laktózu

Trevaclyn obsahuje cukor, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Trevaclyn

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

- Začnite užívaním jednej tablety denne.
- Po 4 týždňoch vám lekár môže zvýšiť dávku na dve tablety denne.
- Ak prechádzate z lieku, ktorý obsahuje 2 000 mg alebo viac kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním, váš lekár môže u vás začať s dvoma tabletami lieku Trevaclyn denne. Ak prechádzate z lieku s obsahom menej ako 2 000 mg kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním, musíte začať užívať jednu tabletu lieku Trevaclyn denne. Po 4 týždňoch vám môže váš lekár zvýšiť vašu dávku lieku Trevaclyn na dve tablety denne.

Ako užívať liek

- Trevaclyn užívajte raz denne, večer alebo pred spaním.
- Trevaclyn užívajte s jedlom.
- Každú tabletu prehltnite celú. Aby váš liek účinkoval tak, ako má, pred prehltnutím tabletu nepoľte, nelámate, nedrvtite ani nežujte.
- Pred a po užití dávky lieku Trevaclyn sa vyhnite pitiu alkoholu alebo horúcich nápojov alebo konzumácii korenených jedál. To u vás zníži pravdepodobnosť návalu (sčervenanie kože, pocit tepla, svrbenie alebo pichanie obzvlášť na hlave, krku, hrudníku a hornej časti chrbta).
- Užitie kyseliny acetylsalicylovej predtým ako užijete Trevaclyn, nezníži návaly viac ako užitie samotného lieku Trevaclyn. Užívanie kyseliny acetylsalicylovej na zmiernenie príznakov návalov preto nie je potrebné. Ak užívate kyselinu acetylsalicylovú z iného dôvodu, pokračujte v dodržiavaní rady svojho lekára.

Ak užijete viac lieku Trevaclyn, ako máte

- V prípade predávkovania boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky: návaly, bolesť hlavy, svrbenie, nutkanie na vracanie, závrat, vracanie, hnačka, bolesť brucha/nepohodlie v oblasti brucha a bolesť chrbta.
- Ak užijete viac lieku ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť Trevaclyn

- Ak vynecháte dávku, neužite dávku navyše. Pokračujte so svojou obvyklou dávkou nasledujúci večer alebo pred spaním. Ak však neužijete Trevaclyn počas 7 alebo viac po sebe idúcich dní, obráťte sa na svojho lekára skôr, ako začnete Trevaclyn znovu užívať.

Ak prestanete užívať Trevaclyn

Neprestaňte užívať Trevaclyn bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Vaše problémy s cholesterólom sa môžu vrátiť.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky lieku Trevaclyn sú:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- návaly (ktoré obvykle zahŕňajú sčervenanie kože, pocit tepla, svrbenie alebo pichanie, obzvlášť na hlave, krku, hrudníku a hornej časti chrbta). Ak dôjde k návalom, príznaky sú najzreteľnejšie spravidla na začiatku a časom sa zvyčajne zmiernia.

Časté (môžu postihnúť do 1 z 10 ľudí)

- závrat,
- bolesť hlavy,
- brnenie alebo necitlivosť rúk alebo chodidiel,
- hnačka,
- žalúdočné ťažkosti alebo pálenie záhy,
- nutkanie na vracanie (pocit nevoľnosti),
- dávenie (vracanie),
- svrbenie,
- vyrážka,
- žihľavka.

Menej časté (môžu postihnúť do 1 zo 100 ľudí)

Okrem toho bol ako súčasť alergickej reakcie na Trevaclyn hlásený jeden alebo viac nasledovných príznakov:

- opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltaní (angioedém, ktorý si môže vyžadovať okamžitú liečbu),
- mdloby,
- dýchavičnosť,
- strata kontroly pri močení a stolici,
- studený pot,
- triaška,
- zimnica,
- zvýšený krvný tlak,
- opuch pier,
- pocit pálenia,
- vyrážka na celom tele,
- bolesť kĺbov,
- opuch nôh,
- rýchly tep srdca.

Neznáme: z dostupných údajov

Po uvedení lieku Trevaclyn a/alebo iných liekov obsahujúcich kyselinu nikotínovú (samotnú a/alebo s niektorými inými liekmi znižujúcimi cholesterol) na trh bola navyše hlásená náhla závažná alergická reakcia (anafylaktický šok). Príznaky zahŕňali mdloby, namáhavé dýchanie, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier, jazyka, svrbenie alebo žihľavku na koži. **Tento stav si vyžaduje okamžitú lekársku starostlivosť.** Pri používaní lieku Trevaclyn a/alebo iných liekov s obsahom kyseliny nikotínovej bola po ich uvedení na trh tiež hlásená kožná vyrážka s pl'uzgiermi.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Trevaclyn

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trevaclyn obsahuje

- Liečivá sú kyselina nikotínová a laropiprant. Každá tableta obsahuje 1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropiprantu.
- Ďalšie zložky sú: hypromelóza (E464), koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551), natriumstearylfumarát, hydroxypropylcelulóza (E463), mikrokryštalická celulóza (E460), sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy a magnéziumstearát.

Liek je vo forme tablety s riadeným uvoľňovaním. To znamená, že jedno alebo viac liečiv sa uvoľňuje pomaly počas časového obdobia.

Ako vyzerá Trevaclyn a obsah balenia

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním je biela až sivobiela tableta tvaru kapsuly, na jednej strane s vyrazením „552“.

Nepriehľadný PVC/Aclar blister prekrytý pretláčacou hliníkovou fóliou vo veľkostiach balenia po 14, 28, 56, 84, 98, 168, 196 tabliet s riadeným uvoľňovaním, viacnásobné balenia obsahujúce 196 (2 balenia po 98) tabliet s riadeným uvoľňovaním a 49 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním v blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Hliník/hliníkový blister prekrytý pretláčacou fóliou vo veľkostiach balenia po 14, 28, 56, 168 tabliet s riadeným uvoľňovaním a 32 x 1 tableta s riadeným uvoľňovaním v blistri s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Neopharmed Gentili S.r.l.
Tel: + 39 02891321
regulatory@mediolanum-farma.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.