

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trevaclyn 1000 mg/20 mg depottabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 1000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropirantia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 128,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Kapselin muotoinen valkoinen tai vaalea depottabletti, jossa on toisella puolella merkintä "552".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trevaclyn on tarkoitettu dyslipidemian hoitoon, erityisesti aikuisille potilaille, joilla on kombinoitunut sekamuotoinen dyslipidemia (kohonnut LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuus ja alhainen HDL-kolesterolipitoisuus), sekä aikuisille potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (heterotsygoottinen familiaalinen ja ei-familiaalinen).

Trevaclyn-valmistetta käytetään yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjä ei yksinään pienennä kolesterolipitoisuutta. Sitä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä vain, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjät eivät sovellu potilaalle tai potilas ei siedä niitä. Ruokavaliota ja muita lääkkeitä hoitomuotoja (esim. liikuntaa, painon pudotusta) jatketaan myös Trevaclyn-hoidon aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloituseros on yksi depottabletti (1000 mg nikotiinihappoa / 20 mg laropirantia) kerran vuorokaudessa. Neljän viikon kuluttua suositellaan siirtymistä ylläpitoannokseen 2000 mg/40 mg eli kaksi depottablettia (1000 mg/20 mg) kerran vuorokaudessa. Annoksen 2000 mg/40 mg ylittäviä vuorokausiannoksia ei ole tutkittu eikä niitä sen vuoksi suositella.

Jos Trevaclyn on jäänyt ottamatta alle 7 peräkkäisenä päivänä, potilas voi jatkaa hoitoa samalla annoksella. Jos Trevaclyn on jäänyt ottamatta 7 peräkkäisenä päivänä tai kauemmin, hoito aloitetaan uudelleen annoksella 1000 mg/20 mg, jota jatketaan viikon ajan, ja siirrytään sitten ylläpitoannokseen 2000 mg/40 mg.

Jos potilas siirtyy Trevaclyn-hoitoon pitkävaikutteisesta nikotiinihappovalmisteesta, jonka vuorokausiannos on ollut vähintään 2000 mg, Trevaclyn voidaan aloittaa annoksella 2000 mg/40 mg. Jos pitkävaikutteisen nikotiinihappovalmisteiden vuorokausiannos on ollut alle 2000 mg, Trevaclyn-hoito aloitetaan annoksella 1000 mg/20 mg ja ylläpitoannokseen 2000 mg/40 mg siirrytään neljän viikon kuluttua. Nopeavaikutteisesta nikotiinihappovalmisteesta siirtyvien potilaiden Trevaclyn-hoito aloitetaan annoksella 1000 mg/20 mg, ja ylläpitoannokseen 2000 mg/40 mg siirrytään neljän viikon kuluttua.

Iäkkäät potilaat

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Trevaclyn-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Trevaclyn-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Trevaclyn-valmistetta, kuten muitakaan nikotiinihappoa sisältäviä lääkevalmisteita, ei saa antaa potilaille, joilla on merkittävä tai selittämätön maksan vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska nikotiinihappo ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Muu samanaikainen hoito

Asetyyylisalisyylihappo ei lievitä ihon punoitusta enempää kuin Trevaclyn yksinään. Asetyyylisalisyylihappohoitoa ei siis tarvita punoituksen lievittämiseen (ks. kohta 5.1).

Sappihappoja sitovien aineiden samanaikainen käyttö voi pienentää happamien lääkevalmisteiden, kuten nikotiinihapon, hyötyosuutta, joten Trevaclyn tulisi antaa yli tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai yli neljä tuntia niiden jälkeen (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Tabletit otetaan kokonaisina ruoan kanssa illalla tai nukkumaan mentäessä. Pitkävaikutteisuuden säilyttämiseksi tablettia ei saa puolittaa, rikkoa, murskata eikä pureskella ennen nielemistä. Ihon punoituksen välttämiseksi alkoholin, kuumien juomien tai voimakkaasti maustettujen ruokien nauttimista on vältettävä lähellä lääkevalmisteen ottamisaikaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Merkittävä tai selittämätön maksan vajaatoiminta
- Aktiivinen ulkustauti
- Valtimoverenvuoto.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun Trevaclyn-valmistetta annetaan yhdessä statiinin kanssa, on tutustuttava kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvedoon.

Maksavaikutukset

Siirtymistä nopeavaikutteisesta (kiteisestä) nikotiinihaposta Trevaclyn-valmisteseen ei ole tutkittu. Vaikeaa maksatoksisuutta, myös rajuoireista maksanekroosia, on kuitenkin esiintynyt, kun potilaat ovat siirtyneet nopeavaikutteisesta nikotiinihaposta pitkävaikutteisen nikotiinihappovalmisteen vastaaviin annoksiin. Nopeavaikutteisesta nikotiinihaposta siirtyvän potilaan Trevaclyn-hoito on sen vuoksi aloitettava annoksella 1000 mg/20 mg.

Trevaclyn-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai hänellä on aikaisemmin ollut maksasairaus.

Kuten muunkin lipidipitoisuutta pienentävän lääkityksen myös nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on esiintynyt poikkeavia arvoja maksan toimintakokeissa (ks. kohta 4.8). Kohonneet aminotransferaasiarvot korjautuivat, kun hoito lopetettiin.

Maksan toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista, 6-12 viikon välein ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen ajoittain (esim. puolivuosittain). Potilaita, joiden aminotransferaasiarvot ovat

kohonneet, on seurattava, kunnes arvot ovat palautuneet normaalitasolle. Jos alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on jatkuvasti vähintään kolminkertainen viitealueen ylärajaan verrattuna ($\geq 3 \times$ viitealueen yläraja), suositellaan Trevaclyn-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Vaikutus luurankolihasiin

Myopatiaa/rabdomyolyyysiä on esiintynyt harvoin, kun nikotiinihappoa on annettu lipidipitoisuutta pienentävinä annoksina (≥ 1000 mg/vrk) yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa (ks. kohta 4.8).

Jos statiinien ja Trevaclyn-valmisteen yhteiskäyttöä harkitaan, hoidon mahdollisia hyötyjä ja riskejä on punnittava huolellisesti ja mahdollista lihaskivun, lihasten aristuksen tai lihasheikkouden ilmaantumista on seurattava tarkoin, varsinkin hoidon ensimmäisten kuukausien aikana tai jos jommankumman valmisteen annosta nostetaan. Tällaisissa tilanteissa tulisi harkita seerumin kreatiinikinaasiarvon (CK) säännöllistä seurantaa, mutta seuranta ei välttämättä estä vaikean myopatian kehittymistä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rabdomyolyyksille altistavia tekijöitä, kuten

- yli 70 vuoden ikä
- munuaisten vajaatoiminta
- hypotyreoidismi, joka ei ole hallinnassa
- itsellä tai suvussa perinnöllisiä lihassairauksia
- aikaisemmin esiintynyt lihastoksisuus statiinin tai fibraatin käytön yhteydessä
- alkoholin väärinkäyttö.

Jos potilaalla esiintyy lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia Trevaclyn-valmisteen ja statiinin yhteiskäytön aikana, on kreatiinikinaasiarvo mitattava. Jos kreatiinikinaasiarvo on merkittävästi noussut ($\geq 5 \times$ viitealueen yläraja), eikä syynä ole rasittava liikunta, hoito on lopetettava.

Etninen tausta

Meneillään olevan kliinisen päätetapahtumatutkimuksen välianalyysissä turvallisuutta seuraava riippumaton valvontakomitea totesi, että myopatian ilmaantuvuus oli odotettua suurempi kiinalaisilla potilailla, jotka saivat Trevaclyn-valmistetta ja simvastatiinia 40 mg. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos Trevaclyn-valmistetta annetaan kiinalaisille potilaille yhdessä simvastatiinin tai etsetimibin/simvastatiinin kanssa (varsinkin, jos simvastatiiniannos on 40 mg tai suurempi). Koska statiineihin liittyvä myopatiariski on annoksesta riippuva, Trevaclyn-valmistetta ei suositella kiinalaisille potilaille yhdessä 80 mg:n simvastatiiniannosten eikä 10/80 mg:n etsetimibi-/simvastatiiniannosten kanssa. Ei tiedetä, onko myopatian riski suurentunut myös muilla aasialaisilla potilailla, jotka saavat Trevaclyn-valmistetta yhdessä simvastatiinin tai etsetimibin/simvastatiinin kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Nikotiinihappo ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, ja siksi Trevaclyn-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Vaikutus glukoosiin

Nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön on liittynyt veren glukoosin paastoarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Diabeetikoiden ja mahdollisesti diabetesta sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin. Ruokavalion ja/tai diabeteslääkityksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Sepelvaltimotautikohtaus

Trevaclyn-valmisteen, kuten muidenkin nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden, käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on epästabili angina pectoris tai sydäninfarktin akuutti vaihe, varsinkin jos potilas saa samanaikaisesti vasoaktiivisia lääkkeitä, kuten nitraatteja, kalsiuminestäjiä tai adrenergisten reseptorien salpaajia.

Hematologiset vaikutukset

Trevaclyn-valmiste (2000 mg/40 mg), kuten muidenkin nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden, käytön yhteydessä on esiintynyt vähäistä verihiutaleiden vähenemistä (ks. kohta 4.8). Siksi leikkauspotilaiden tila on syytä arvioida tarkoin.

Vaikutus virtsahappopitoisuuteen

Trevaclyn-valmiste (2000 mg/40 mg), kuten muidenkin nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden, käytön yhteydessä on esiintynyt vähäistä virtsahappopitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.8). Trevaclyn-valmisteen käytössä on siis noudatettava varovaisuutta kihtipotilaiden hoidossa tai jos potilaalla on kihtialttius.

Hypofosfatemia

Trevaclyn-valmiste, kuten muidenkin nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden, käytön yhteydessä on esiintynyt vähäistä fosforitasojen laskua. Siksi potilaita, joilla on hypofosfatemian vaara, on seurattava huolellisesti.

Muuta tietoa

Kuten muidenkin nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä potilaita, joilla on aikaisemmin ollut keltaisuutta, hepatobiliaarinen sairaus tai peptinen haava, on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Apuaine

Trevaclyn sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholin, kuumien juomien tai voimakkaasti maustettujen ruokien nauttiminen voi lisätä punoitusta, ja sitä tulisi välttää Trevaclyn-valmisteen oton aikoihin.

Nikotiinihappo

Nikotiinihapon vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Verenpainelääkkeet: Nikotiinihappo saattaa voimistaa ganglionsalpaajien ja vasoaktiivisten aineiden, kuten nitraattien, kalsiuminestäjien ja adrenergisten reseptorien salpaajien, vaikutuksia ja aiheuttaa posturaalista hypotensiota.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät: Kun simvastatiinia annettiin yhdessä nikotiinihapon kanssa, havaittiin vähäistä simvastatiinihapon (simvastatiinin vaikuttavan muodon) AUC- ja C_{max} -arvon nousua, millä ei ehkä ole kliinistä merkitystä. Trevaclyn-valmisteen ja statiinien farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia on tutkittu vain simvastatiinin osalta (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset nikotiinihappoon

Sappihappoja sitovat aineet: Sappihappoja sitovien aineiden samanaikainen käyttö voi pienentää happamien lääkevalmisteiden, kuten nikotiinihapon, hyötyosuutta, ja siksi Trevaclyn tulisi antaa yli tuntia ennen sappihappoja sitovia aineita tai yli neljä tuntia niiden jälkeen.

Nikotiinihappoa sisältävät lisäravinteet: Vitamiineja tai muita lisäravinteita, jotka sisältävät nikotiinihappoa (tai nikotiiniamidia) (≥ 50 mg/vrk), ei ole tutkittu yhdessä Trevaclyn-valmisteen kanssa. Vitamiineista ja lisäravinteista saatavan nikotiinihapon määrä on otettava huomioon Trevaclyn-valmistetta määrättäessä.

Lääkevalmisteiden vaikutukset laboratoriotutkimuksiin: Virtsan glukoosimäärityksissä nikotiinihappo voi myös johtaa vääriin positiivisiin tuloksiin kuparisulfaattiliuosta (Benedictin reagenssia) käytettäessä.

Laropiprantti

Laropirantin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Midatsolaami: Laropirantti ei vaikuttanut 40 mg:n toistuvina annoksina midatsolaamin, herkän CYP3A4:n substraatin, farmakokinetiikkaan. Laropirantti ei siis ole CYP3A4:n estäjä eikä induktori. Midatsolaamin metaboliitin, 1'-hydroksimidatsolaamin, pitoisuus plasmassa nousi kuitenkin noin kaksinkertaiseksi toistuvien laropiranttiannosten vaikutuksesta. Koska 1'-hydroksimidatsolaami on aktiivinen metaboliitti, midatsolaamin sedatiivinen vaikutus saattaa voimistua, joten varovaisuutta on syytä noudattaa, jos laropiranttia annetaan yhtäaikaan midatsolaamin kanssa.

Muut lääkevalmisteet: Kun laropiranttia annettiin 40 mg:n annoksina yhdessä midatsolaamin kanssa, midatsolaamin metaboliitin, 1'-hydroksimidatsolaamin, $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 98 % ja C_{max} -arvo 59 %. 1'-hydroksimidatsolaami metaboloituu pääasiassa uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasientsyymien (UGT) 2B4 ja 2B7 välityksellä. Kliiniset ja *in vitro* -tutkimukset tukevat johtopäätöstä, jonka mukaan laropirantti on UGT2B4:n ja UGT2B7:n heikko tai kohtalainen estäjä. Hyvin harvojen lääkevalmisteiden tiedetään metaboloituvan pääasiassa UGT2B4- tai UGT2B7-entsyymien välityksellä. Varovaisuutta on noudatettava, kun Trevaclyn-valmistetta annetaan pääasiassa UGT2B4:n tai UGT2B7:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden, esimerkiksi tsidovudiinin, kanssa.

Yhteisvaikutustutkimuksissa laropirantilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: simvastatiini, varfariini, ehkäisytabletit, rosiglitasoni ja digoksiini. Näiden tietojen perusteella laropirantilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia CYP-isoentsyymien 3A4, 2C9, 2C8 eikä ihmisen P-glykoproteiinin (P-gp) substraattien kanssa. *In vitro* -tutkimuksissa laropirantti ei estänyt CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C19-, CYP2D6- eikä CYP2E1-välitteisiä reaktioita.

Klopidogreeli: Kliinisessä tutkimuksessa laropirantti ei vaikuttanut merkittävästi klopidogreelin ADP-välitteistä verihituleiden aggregaatiota estävään vaikutukseen, mutta klopidogreelin estovaikutus kollageenin aktivoimaan verihituleiden aggregaatioon voimistui jonkin verran. Tällä vaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, sillä laropirantti ei pidentänyt vuotoaikaa, kun sitä annettiin samanaikaisesti klopidogreelin kanssa koko annostelujakson ajan.

Asetyyylisalisyylihappo: Kliinisessä tutkimuksessa laropirantin ja asetyyylisalisyylihapon yhteiskäyttö ei muuttanut kollageenin aktivoimaa verihituleiden aggregaatiota eikä vuotoaikaa pelkkään asetyyylisalisyylihappoon verrattuna (ks. kohta 5.1).

Asetyyylisalisyylihappo ja klopidogreeli: Kliinisessä tutkimuksessa, jossa dyslipidemiaa sairastavat potilaat saivat sekä asetyyylisalisyylihappoa (81 mg) että klopidogreeliä (75 mg), laropirantti esti ohimenevästi (4 tuntia annoksen jälkeen) verihituleiden toimintaa *in vivo* (arvioitu verihituleiden aggregaation ja vuotoajan tutkimusten perusteella), mutta koko annostelujakson ajan sillä oli vain vähäinen vaikutus. Trevaclyn-valmistetta saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jos he saavat samanaikaisesti asetyyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä, kuten näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoissa suositellaan. Potilaille on kerrottava että verenvuodon tyrehtyttäminen voi kestää tavallista kauemmin ja kaikki poikkeukselliset verenvuodot (sijainniltaan tai kestoaltaan) on ilmoitettava lääkärille.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset laropiranttiin

CYP3A4:n estäjä: Klaritromysiinillä (voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta laropirantin farmakokinetiikkaan. Laropirantti ei ole ihmisen P-gp:n substraatti, joten myöskään muiden CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjillä ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta laropirantin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Trevaclyn

Ei ole olemassa tietoja nikotiinihapon ja laropirantin yhteiskäytöstä raskaana oleville naisille. Yhdistelmää ei ole testattu reproduktiivista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa. Mahdollista riskiä

ihmisille ei tunneta. Siksi Trevaclyn-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Nikotiinihappo

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja suurten nikotiinihappoannosten käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta suurilla nikotiinihappoannoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Laropiprantti

Ei ole olemassa tietoja laropiprantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta suurilla laropipranttiannoksilla käytettäessä (ks. kohta 5.3).

Imetys

Trevaclyn

Trevaclyn-valmisteen vaikutuksia ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Kun harkitaan imettämisen tai Trevaclyn-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä, on otettava huomioon toisaalta imettämisestä koituva hyöty lapselle ja toisaalta Trevaclyn-hoidosta koituva hyöty äidille.

Nikotiinihappo

Nikotiinihappo erittyy äidinmaitoon.

Laropiprantti

Ei tiedetä erittykö laropiprantti äidinmaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet laropiprantin erittyvän maitoon.

Hedelmällisyys

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita hedelmällisyyden heikkenemisen selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on otettava huomioon, että joillakin potilailla on esiintynyt huimausta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yli 2500 potilasta sai Trevaclyn-hoitoa joko yksinään tai yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän kanssa. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä.

Ihon punoitus (flushing)

Ihon punoitus on Trevaclyn-hoidon yleisin haittavaikutus. Punoitusta esiintyy erityisesti pään, kaulan ja ylävartalon alueella. Neljän kliinisen vertailututkimuksen yhdistetyssä aineistossa (n = 4747, n = 2548 Trevaclyn-valmistetta saaneita), jossa vertailuaineena oli joko vaikuttava aine tai lumevalmiste, tutkija raportoi ihon punoitusta mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti hoitoon liittyvänä haittavaikutuksena 12,3 prosentilla Trevaclyn-hoitoa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa 7,2 % Trevaclyn-hoitoa, 16,6 % nikotiinihappoa (pitkävaikutteisten valmisteiden yhdistetty aineisto) ja 0,4 % lumevalmistetta/simvastatiinia (yhdistetty aineisto) saaneista potilaista keskeytti hoidon ihon punoitukseen liittyvien oireiden (punoituksen, kuumotuksen, kutinan ja pistelyn) vuoksi. Muut spesifiset haittavaikutukset johtivat harvoin hoidon keskeyttämiseen (< 1 %) Trevaclyn-ryhmässä.

Trevaclyn-hoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset

Alla luetellaan kliiniset haittavaikutukset ja kliinisesti tärkeät haittavaikutukset (< 1 %), jotka tutkijat raportoivat ihon punoituksen lisäksi mahdollisesti, todennäköisesti tai varmasti Trevaclyn-hoitoon liittyvinä haittavaikutuksina ja joita esiintyi vähintään yhdellä prosentilla potilaista, jotka saivat Trevaclyn-hoitoa enintään vuoden ajan joko yksinään (n = 947) tai yhdessä statiinin kanssa (n = 1601)

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyyssreaktio (ks. alla)	Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky, parestesiat	Yleinen
Verisuonisto	Punoitus (flushing)	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Punoitus (eryteema), kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumotus	Yleinen
Tutkimukset	ALAT- ja/tai ASAT-arvojen (peräkkäisissä mittauksissa ≥ 3 x viitealueen yläraja), veren glukoosin paastoarvon ja virtsahappopitoisuuden suureneminen (ks. alla).	Yleinen
	Kreatiinikinaasin (≥ 10 x viitealueen yläraja) ja kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen, fosforipitoisuuden ja trombosyyttimäärän pieneneminen (ks. alla)	Melko harvinainen

Yliherkkyyssreaktiot

Selvä yliherkkyyssreaktio on todettu ($< 1\%$). Sen tyypillisiä oireita voivat olla: angioedeema, kutina, eryteema, tuntoharhat, tajuttomuus, oksentelu, nokkosihottuma, ihon punoitus, hengenahdistus, pahoinvointi, virtsan- ja ulosteenpidätyskyvyttömyys, kylmä hiki, vapina, vilunväristykset, verenpaineen nousu, huulten turpoaminen, polttelun tunne, lääkeainehottuma, nivelsärky, alaraajojen turvotus ja takykardia.

Tutkimukset

Seerumin aminotransferaasiarvojen huomattavaa ja pysyvää nousua on raportoitu harvoin (ks. kohta 4.4). Kliinisissä vertailututkimuksissa kliinisesti merkittävä seerumin aminotransferaasiarvojen nousu (ALAT ja/tai ASAT ≥ 3 x viitealueen yläraja peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,0 prosentilla potilaista, jotka saivat Trevaclyn-hoitoa yhdessä statiiniin kanssa tai yksinään. Nämä muutokset olivat yleensä oireettomia ja arvot palautuivat lähtötasolle joko hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa.

Kliinisesti merkittävää kreatiinikinaasiarvon nousua (≥ 10 x viitealueen yläraja) esiintyi 0,3 prosentilla potilaista, jotka saivat Trevaclyn-hoitoa joko statiiniin yhdistettynä tai yksinään (ks. kohta 4.4).

Muita raportoituja laboratorioarvojen muutoksia ovat olleet LDH-arvon, verenglukoosin paastoarvon, virtsahappopitoisuuden, kokonaisbilirubiinipitoisuuden ja amylaasipitoisuuden suureneminen sekä fosforipitoisuuden ja trombosyyttimäärän pieneneminen (ks. kohta 4.4).

Kuten muillakin nikotiinihappoa sisältävillä lääkevalmisteilla Trevaclyn-valmisteella (2000 mg/40 mg) tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on todettu veren glukoosin paastoarvon nousua (nousu (mediaani) noin 0,22 mmol/l (4 mg/dl)) ja virtsahappopitoisuuden suurenemista (keskimääräinen muutos lähtötasosta +14,7 %) sekä trombosyyttimäärän pienenemistä

(keskimääräinen muutos lähtötasosta -14,0 % (ks. kohta 4.4). Diabetesta sairastavilla potilailla HbA1c-arvo nousi 0,2 % (mediaani) (hypoglykemiahoidon muuttaminen oli sallittu).

Kokemukset markkinoille tulon jälkeen ja muut kliinisiin tutkimuksiin perustuvat kokemukset

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu Trevaclyn-valmisteen tai muiden nikotiinihappoa (yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) sisältävien lääkevalmisteiden markkinoille tulon jälkeen (esiintymistiheys tuntematon) tai Trevaclyn-valmisteen (alle yhdellä prosentilla potilaista) tai muiden nikotiinihappoa (yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) sisältävien lääkevalmisteiden kliinisissä tutkimuksissa, ovat:

Infektiot: Nuha.

Immuunijärjestelmä: Anafylaktinen sokki, angioedeema, tyypin I yliherkkyysoireyhtymä.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Heikentynyt glukoosinsieto, kihti.

Psyykkiset häiriöt: Ahdistuneisuus, unettomuus.

Hermosto: Migreeni, pyörtyminen.

Silmät: Kystinen makulaturvotus, toksinen amblyopia.

Sydän: Eteisvärinä ja muut sydämen rytmihäiriöt, palpitaatiot, takykardia.

Verisuonisto: Hypotensio, ortostaattinen hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: Hengenahdistus.

Ruoansulatuselimistö: Vatsakipu, suun turvotus, röyhtäily, ulkustauti.

Maksa ja sappi: Ikterus.

Iho ja ihonalainen kudokset: Acanthosis nigricans, kuiva iho, hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, hikoilu (yöhikoilu tai kylmä hiki), rakkulaihottuma ja suurirakkulainen ihottuma.

Luusto, lihakset ja sidekudos: Lihashäikkous, lihaskipu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: Heikkous, vilunväristykset, kasvojen turvotus, yleistynyt turvotus, kipu, perifeerinen edeema.

4.9 Yliannostus

Trevaclyn

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomainen oireenmukainen hoito ja tukitoimenpiteet. Raportoiduissa yliannostustapauksissa suurin otettu Trevaclyn-annos oli 5000 mg/100 mg. Kaikki potilaat toipuivat ilman jälkiseurauksia. Yleisimmät haittavaikutukset tätä suurta annosta saaneilla potilailla vastasivat suuren nikotiinihappoannoksen haittavaikutuksia, ja niitä olivat: ihon punoitus, päänsärky, kutina, pahoinvointi, heitehuimaus, oksentelu, ripuli, ylävatsan ja vatsan alueen kipu/vaivat ja selkäkipu. Laboratorioarvojen muutoksia olivat amylaasi- ja lipaasipitoisuuden suureneminen, hematokriittiarvon lasku ja piilevä veri ulosteessa.

Nikotiinihappo

Nikotiinihapon yliannostustapauksissa on aloitettava tukihoido.

Laropiprantti

Laropiprantin siedettävyyttä oli yleensä hyvä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa sitä annettiin terveille tutkittaville kerta-annoksena enintään 900 mg ja toistuvina annoksina enintään 450 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan. Yli 900 mg:n annoksia ei ole annettu ihmisille. Kollageenin aktivoiman verihiutaleiden aggregaation pitkittymistä havaittiin, kun toistuva annos oli 300 mg tai suurempi (ks. kohta 5.1).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, nikotiinihappo ja sen johdokset, ATC-koodi: C10AD52.

Trevaclyn sisältää nikotiinihappoa, joka on hoitoannoksina lipidejä muuntava aine, ja laropipranttia, joka on voimakas selektiivinen prostaglandiini D₂ (PGD₂) -reseptorin alatyypin 1 (DP₁) salpaaja. Nikotiinihappo pienentää LDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin, VLDL-kolesterolin, apolipoproteiini B:n (apo B, LDL:n tärkein proteiini), triglyseridien ja lipoproteiini(a):n (Lp(a), muuntunut LDL-hiukkanen) pitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A-I:n (apo A-I, HDL:n tärkein rakenneproteiini) pitoisuuksia. Laropiprantti estää nikotiinihapon aiheuttamaa PGD₂-välitteistä ihon punoitusta. Laropiprantti ei vaikuta lipidipitoisuuksiin eikä muuta nikotiinihapon lipidivaikutuksia.

Nikotiinihappo

Vaikutusmekanismi

Plasman lipidiprofiilia muuttavaa nikotiinihapon vaikutusmekanismia ei täysin tunneta. Nikotiinihappo estää vapaiden rasvahappojen (FFA) vapautumista rasvakudoksesta, mikä voi osaltaan pienentää plasman LDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin, VLDL-kolesterolin, apo B:n, triglyseridien ja Lp(a):n pitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolin ja apo A-I:n pitoisuuksia. Nämä kaikki muutokset pienentävät sydän- ja verisuonisairauksien vaaraa. Muita selityksiä, joissa vapaiden rasvahappojen vähenemistä ei pidetä keskeisenä tekijänä plasman lipidiprofiilin muuttumisessa, ovat nikotiinihapon välittämä vaikutus, joka estää *de novo* -lipogeneesiä tai maksassa tapahtuvaa rasvahappojen esteröitymistä triglyserideiksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nikotiinihappo aiheuttaa LDL-hiukkasten alaryhmien jakaumassa suhteellisen siirtymän pienistä, tiheistä (kaikkein aterogeenisimmista) LDL-hiukkasista suurempiin LDL-hiukkasiin. Nikotiinihappo myös lisää enemmän HDL₂-alaluokkaan kuin HDL₃-alaluokkaan kuuluvien hiukkasten määrää ja suurentaa siten HDL₂:HDL₃-suhdetta, mihin liittyy pienentynyt sydän- ja verisuonisairauksien riski. HDL:n oletetaan osallistuvan kolesterolin kuljetukseen kudoksista takaisin maksaan ja ehkäisevän ateroskleroosiin liittyvää verisuonitulehdusta, ja sillä arvellaan olevan antioksidatiivisia ja antitromboottisia vaikutuksia.

LDL:n tavoin myös runsaasti kolesterolia ja triglyseridejä sisältävät lipoproteiinit, kuten VLDL, ”intermediate-density” -lipoproteiinit (IDL) ja jäännöspartikkelit, voivat edistää ateroskleroosin kehittymistä. Plasman kohonnut triglyseridiarvot esiintyvät usein yhdessä alhaisten HDL-kolesteroliarvojen ja pienten LDL-hiukkasten kanssa, ja niitä tavataan myös muiden kuin lipidimetaboliaan liittyvien sepelvaltimotaudin riskitekijöiden yhteydessä.

Nikotiinihappohoito vähentää kuoleman ja sydän- ja verisuonitapahtumien vaaraa ja hidastaa ateroskleroottisten leesioiden etenemistä tai pienentää niitä. Vuonna 1975 päättynyt viisivuotinen tutkimus, Coronary Drug Project, osoitti, että nikotiinihappo vähensi tilastollisesti merkitsevästi 30–64-vuotiaiden sydäninfarktin sairastaneiden miesten ei-kuolemaan johtaneita uusintainfarkteja. Vaikka kahden tutkitun ryhmän kokonaiskuolleisuusluvut olivat viiden vuoden kuluttua samansuuruiset, viidentoista vuoden kumulatiivisessa seurannassa nikotiinihapporyhmässä oli 11 % vähemmän kuolemantapauksia kuin lumevalmistetta saaneessa kohortissa.

Laropiprantti

Vaikutusmekanismi

Nikotiinihapon aiheuttama ihon punoitus johtuu pääasiassa prostaglandiini D₂:n (PGD₂:n) vapautumisesta ihossa. Eläinkoemalleissa tehty geneettiset ja farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että PGD₂, jonka vaikutus välittyy PGD₂-reseptorien toisen alatyypin, DP₁:n, kautta, on avainasemassa nikotiinihapon aiheuttaman punoituksen synnyssä. Laropiprantti on voimakas ja selektiivinen DP₁-reseptorin salpaaja. Laropiprantin ei odoteta estävän prostaglandiinin tuotantoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Laropiprantin on osoitettu vähentävän tehokkaasti nikotiinihapon aiheuttamaa punoitusta. Ihon punoituksen väheneminen (arvioitu potilaiden täyttämällä kyselylomakkeilla) korreloi nikotiinihapon aiheuttaman vasodilataation vähenemiseen (määritetty ihon verenvirtauksen mittauksilla). Kun Trevaclyn-valmistetta saaneille terveille tutkittaville annettiin 325 mg asetyylisalisyylihappoa ennen

Trevaclyn-valmistetta, sillä ei saavutettu nikotiinihapon aiheuttamaa punoitusta lievittävää lisätehoa pelkkään Trevaclyn-valmisteseen verrattuna (ks. kohta 4.8).

Laropiprantilla on affiniteetti myös tromboksaani A₂-reseptoriin (TP) (joskin se on tromboksaanireseptorissa huomattavasti heikempi kuin DP₁-reseptorissa). Tromboksaanireseptorit vaikuttavat verihiutaleiden toimintaan. Laropiprantin hoitoannoksilla ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vuotoaikaan eikä kollageenin aktivoimaan verihiutaleiden aggregaatioon (ks. kohta 4.5).

Kliiniset tutkimukset

Lipidivaikutus

Trevaclyn oli yhtä tehokas kaikissa ennalta määritellyissä potilaspopulaatioissa etnisestä taustasta, sukupuolesta, LDL-kolesterolin, HDL-kolesterolin ja triglyseridien lähtöarvoista, iästä tai diabetesstatuksesta riippumatta.

Monikeskustutkimuksena tehdyssä 24 viikon satunnaistetussa lumevertailututkimuksessa, jossa Trevaclyn-annosta 2000 mg/40 mg annettiin yhdessä statiinin kanssa tai ilman sitä, seuraavat arvot laskivat merkitsevästi lumevalmisteseen verrattuna (prosentuaalinen muutos lähtöarvosta): LDL-kolesteroli (-18,9 %, lumeryhmässä -0,5 %), triglyseridit (-21,7 %, lumeryhmässä 3,6 %), LDL-/HDL-kolesterolisuhde (-28,9 %, lumeryhmässä 2,3 %), non-HDL-kolesteroli (-19,0 %, lumeryhmässä 0,8 %), apo-B (-16,4 %, lumeryhmässä 2,5 %), kokonaiskolesteroli (-9,2 %, lumeryhmässä -0,6 %), Lp(a) (-17,6 %, lumeryhmässä 1,1 %) ja kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolisuhde (-21,2 %, lumeryhmässä 1,9 %), ja lisäksi seuraavat arvot nousivat merkitsevästi: HDL-kolesteroli (18,8 %, lumeryhmässä -1,2 %) ja apo A-I (11,2 %, lumeryhmässä 4,3 %). Ryhmien välisessä vertailussa hoidon vaikutukset kaikkiin lipidiparametreihin olivat yhdenmukaiset kaikissa tutkituissa potilaiden alaryhmissä. Trevaclyn-valmistetta, nikotiinihappoa (pitkävaikutteista lääkemuotoa) tai lumevalmistetta saaneet potilaat saivat myös statiineja (29 % atorvastatiinia (5–80 mg), 54 % simvastatiinia (10–80 mg), 17 % muita statiineja (2,5–180 mg) (pravastatiinia, fluvastatiinia, rosuvastatiinia, lovastatiinia)), ja heistä 9 % sai myös etsetimibiä (10 mg). Lipidivaikutus oli samanlainen riippumatta siitä, annettiinko Trevaclyn yksinään vai lisättiinkö se aikaisempaan statiinihoitoon joko etsetimibin kanssa tai ilman sitä.

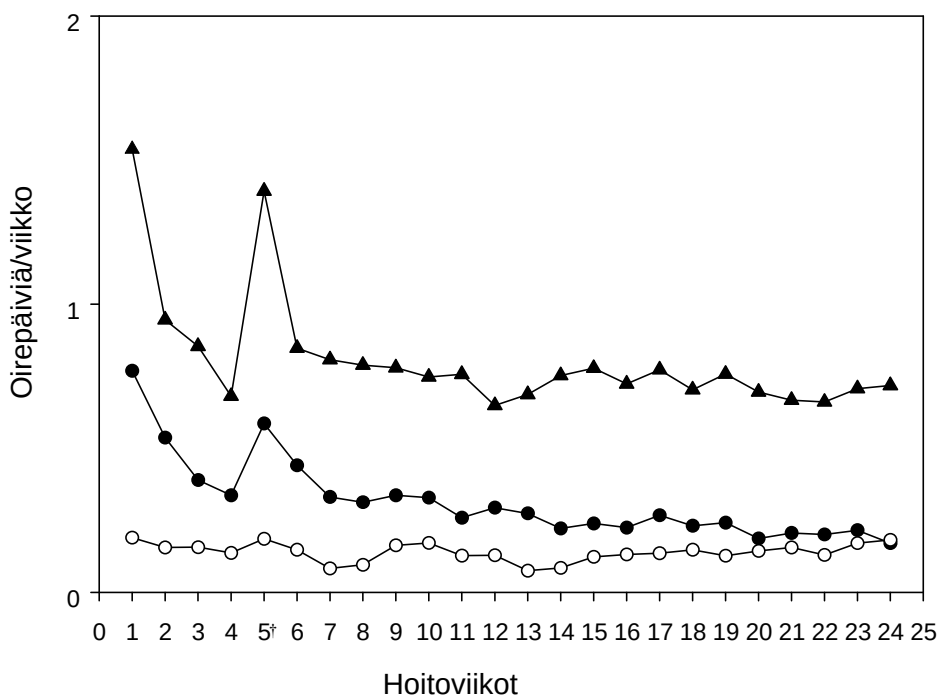
Lumevalmisteen suhteen korjattu LDL-kolesteroli-, HDL-kolesteroli- ja triglyseridivaste näytti olevan suurempi naisilla kuin miehillä ja suurempi iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) kuin nuoremmilla (< 65-vuotiailla) potilailla.

Kaksoissokkoutetussa 12 viikon faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa Trevaclyn-annoksen 1000 mg/20 mg ja simvastatiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään simvastatiiniin tai pelkkään Trevaclyn-valmisteseen (1000 mg/20 mg) neljän viikon ajan. Trevaclyn 1000 mg/20 mg ja simvastatiini yhdessä laskivat merkitsevästi LDL-kolesteroliarvoa (-44,2 %; simvastatiini -37,4 %, Trevaclyn -8,2 %), triglyseridiarvoa (-25,8 %; simvastatiini -15,7 %, Trevaclyn -18,7 %) ja kokonaiskolesteroliarvoa (-27,9 %; simvastatiini -25,8 %, Trevaclyn -4,9 %) ja nostivat merkitsevästi HDL-kolesteroliarvoa (19,2 %; simvastatiini 4,2 %, Trevaclyn 12,5 %). Kun Trevaclyn-annoksen 2000 mg/40 mg ja simvastatiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään simvastatiiniin tai pelkkään Trevaclyn-valmisteseen (2000 mg/40 mg) 12 viikon ajan, Trevaclyn 2000 mg/40 mg ja simvastatiini yhdessä laskivat merkitsevästi LDL-kolesteroliarvoa (-47,9 %; simvastatiini -37,0 %, Trevaclyn -17,0 %), triglyseridiarvoa (-33,3 %; simvastatiini -14,7 %, Trevaclyn -21,6 %), apo-B-arvoa (-41,0 %, simvastatiini -28,8 %, Trevaclyn -17,1 %) ja kokonaiskolesteroliarvoa (-29,6 %, simvastatiini -24,9 %, Trevaclyn -9,1 %) sekä LDL-/HDL-kolesterolisuhdetta (-57,1 %, simvastatiini -39,8 %, Trevaclyn -31,2 %), non-HDL-kolesteroliarvoa (-45,8 %, simvastatiini -33,4 %, Trevaclyn -18,1 %) ja kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolisuhdetta (-43,0 %, simvastatiini -28,0 %, Trevaclyn -24,9 %) ja nosti merkitsevästi HDL-kolesteroliarvoa (27,5 %, simvastatiini 6,0 %, Trevaclyn 23,4 %). Lisäanalyysi osoitti, että Trevaclyn 2000 mg/40 mg ja simvastatiini yhdessä nostivat apo A-I:n pitoisuutta merkitsevästi simvastatiiniin verrattuna (8,6 %, simvastatiini 2,3 %) ja laskivat Lp(a):n pitoisuutta merkitsevästi (-19,8 %, simvastatiini 0,0 %). Trevaclyn-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei tutkittu tässä tutkimuksessa yli 40 mg:n simvastatiiniannosten kanssa.

Punoitus

Kolmessa laajassa kliinisessä tutkimuksessa, joissa seurattiin potilaiden raportoimaa ihon punoitusta, Trevaclyn-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi vähemmän punoitusta kuin nikotiinihappoa (pitkävaikutteisina lääkemuotoina) saaneilla potilailla. Ensimmäisessä tutkimuksessa hoitoa jatkaneilla (24 viikkoa) potilailla kohtalaisen tai vaikeamman ihon punoituksen esiintyvyys väheni Trevaclyn-hoitoa saaneessa ryhmässä ja lähestyi lumeryhmässä saatuja tuloksia (ks. kuva 1), mutta nikotiinihappoa (pitkävaikutteisena lääkemuotona) saaneessa ryhmässä punoituksen esiintyvyys pysyi muuttumattomana (viikon 6 jälkeen).

Kuva 1. Kohtalaisen tai vaikeamman* punoituksen esiintyminen (oirepäiviä/viikko keskimäärin) viikoilla 1–24



●Trevaclyn (annoksesta 1000 mg/20 mg annokseen 2000 mg/40 mg viikolla 5)

▲Nikotiinihappo (pitkävaikutteinen; 1000 mg:sta 2000 mg:aan viikolla 5)

○Lume

*Potilaat, joilla oli kohtalaista, vaikeaa tai erittäin vaikeaa ihon punoitusta.

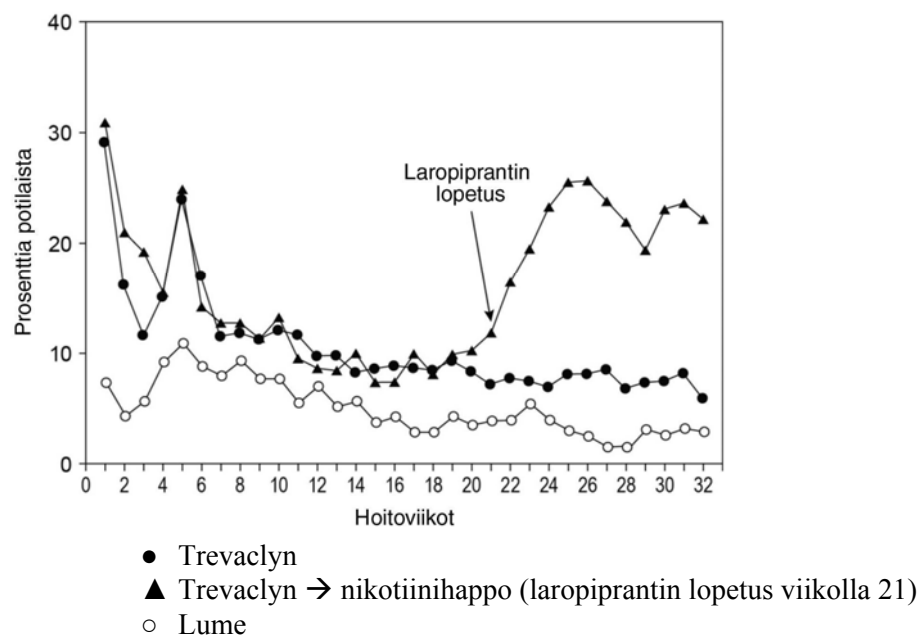
†Annoksia nostettu viikolla 5

Toisessa tutkimuksessa (16 viikkoa), jossa asetyylisalisyylihapon käyttö sallittiin, Trevaclyn-valmistetta saaneilla potilailla oli viikossa merkitsevästi vähemmän oirepäiviä (kohtalaista tai vaikeampaa ihon punoitusta) kuin nikotiinihappoa saaneilla potilailla (pitkävaikutteinen lääkemuoto, jonka annos nostettiin 12 viikon aikana asteittain 500 mg:sta 2000 mg:aan) ($p < 0,001$).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 32 viikon pituisessa monikeskustutkimuksessa arvioitiin laropirantin lopettamisen vaikutuksia. Tutkimus osoitti, että dyslipidemiapotilailla, joilla laropiranttihoito lopetettiin 20 viikon Trevaclyn-hoidon jälkeen, esiintyi merkittävästi enemmän punoitusta kuin potilailla, jotka jatkoivat Trevaclyn-valmisteen käyttöä, $p < 0,001$, kuva 2. Arvio perustui niiden viikottaisten oirepäivien lukumäärään, jolloin potilas koki kohtalaista tai vaikeampaa punoitusta. Trevaclyn-valmistetta koko tutkimuksen ajan saaneilla potilailla kohtalaisen tai vaikeamman punoituksen esiintyvyys ja frekvenssi pienenevät.

Kuva 2

Prosenttia potilaista, joilla kohtalaista tai vaikeampaa ihon punoitusta viikoilla 1-32



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Trevaclyn-valmisteen käytöstä kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Trevaclyn-valmisteen käytöstä 7–18-vuotiaiden lapsipotilaiden heterotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nikotiinihappo

Kun nikotiinihappoa annettiin 2000 mg:n annoksena suun kautta kahtena nikotiinihappoa/laropiranttia sisältävänä depottablettina ruoan kanssa, nikotiinihapon huippupitoisuus plasmassa (T_{max}) saavutettiin 4 tunnin (mediaani) kuluttua, plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC_{0-last}) oli noin $58,0 \mu M \cdot h$ (keskiarvo) ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) noin $20,2 \mu M$ (keskiarvo). Ruoan kanssa tai tyhjään mahaan otetun lääkkeen hyötyosuus on vähintään 72 % virtsaan erittyneen nikotiinihapon perusteella. Runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei muuta suun kautta otetun nikotiinihapon hyötyosuutta.

Laropirantti

Kun laropiranttia annetaan 40 mg:n annoksena suun kautta kahtena nikotiinihappoa/laropiranttia sisältävänä depottablettina ruoan kanssa, laropirantti imeytyy nopeasti ja T_{max} -arvon mediaani on 1 tunti, AUC_{0-last} -arvon keskiarvo noin $13 \mu M \cdot h$ ja C_{max} -arvon keskiarvo noin $1,6 \mu M$. Runsaasti rasvaa sisältävä ateria ei vaikuta imeytymisnopeuteen eikä imeytyvään lääkeainemäärään. Laropirantin farmakokinetiikka on lineaarinen, ja AUC - ja C_{max} -arvot nousevat suunnilleen suhteessa annokseen eikä ajasta riippuvaa puhdistumaa havaita.

Laropirantin absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo on noin 71 %, kun 40 mg:n annos annetaan kahtena nikotiinihappoa/laropiranttia sisältävänä depottablettina yön yli kestäneen paaston jälkeen.

Jakautuminen

Nikotiinihappo

Nikotiinihappo sitoutuu alle 20-prosenttisesti seerumin proteiineihin.

Laropiprantti

Kun laropipranttia annetaan terveille tutkittaville 40 mg:n kerta-annoksena laskimoon, vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 70 litraa. Laropiprantti sitoutuu erittäin voimakkaasti (> 99 %) plasman proteiineihin, eikä sitoutuminen riipu lääkeainepitoisuudesta. Laropiprantti läpäisee rottien ja kaniinien istukan.

Biotransformaatio

Nikotiinihappo

Nikotiinihappo käy läpi huomattavan ensikierron metabolian kahden annoksesta ja annosnopeudesta riippuvan reitin kautta. Ensimmäinen reitti johtaa nikotiiniamidiadeniiniidinukleotidin (NAD) ja nikotiiniamidin muodostumiseen. Ihmiselimistössä nikotiiniamidi metaboloituu edelleen pääasiassa N-metyylinikotiiniamidiksi (MNA) ja N-metyyli-2-pyridoni-5-karboksamidiksi (2PY). Toisessa reitissä glysiini konjugoituu nikotiinihapon kanssa, jolloin muodostuu nikotiinivirtsahappoa (NUA). Ensimmäinen reitti on vallitseva pienten nikotiinihappoannosten ja hitaamman imeytymisen jälkeen. Suurempien annosten tai nopeamman imeytymisen jälkeen NAD-reitti on kyllästytävä, ja suurempi osuus suun kautta annetusta annoksesta päättyy verenkiertoon muuttumattomana nikotiinihappona. Glysiinikonjugaatioreitti ei kyllästy kliinisesti merkittävällä annosalueella, sillä plasman NUA-pitoisuus suurenee annoksesta riippuvasti, kun annos nostetaan 1000 mg:sta 2000 mg:aan.

In vitro -tutkimuksissa nikotiinihappo ja sen metaboliitit eivät estäneet CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- tai CYP3A4-välitteisiä reaktioita eikä UGT1A1-välitteistä estradiolin 3-glukuronidaatiota.

Laropiprantti

Laropiprantti metaboloituu pääasiassa asyyli-glukuronidaation välityksellä ja vähäisemmässä määrin oksidatiivisen metabolian kautta, minkä jälkeen glukuronidi erittyy ulosteeseen (sapen mukana) ja virtsaan. Laropiprantti ja sen asyyli-glukuronidikonjugaatti ovat tärkeimmät ihmisen plasmassa kiertävät komponentit. *In vitro* -tutkimuksissa laropiprantin asyyli-glukuronidikonjugaatilla oli vähintään 65 kertaa heikompi affiniteetti DP₁-reseptoriin kuin laropiprantilla, joten sillä ei todennäköisesti ole osuutta laropiprantin DP₁-reseptoria salpaavaan vaikutukseen. Pääasiallinen ulosteessa tavattava aineosa (73 % radioaktiivisesta annoksesta) on laropiprantti (koostuu imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta ja/tai hydrolysoituneesta glukuronihappokonjugaatista). Virtsassa pääasiallinen aineosa on asyyli-glukuronidikonjugaatti (64 % radioaktiivisesta annoksesta), ja sen lisäksi tavataan pieniä määriä lähtöainetta (5 %). Laropiprantin oksidatiivista metaboliaa katalysoi pääasiassa CYP3A4-entsyymi, mutta asyyli-glukuronidaatiota katalysoivat useat UGT-isoformit (1A1, 1A3, 1A9 ja 2B7).

Eliminaatio

Nikotiinihappo

Nikotiinihappo erittyy pääasiassa metaboliitteina virtsaan.

Laropiprantti

Laropiprantti eliminoiduu pääasiassa asyyli-glukuronidaation välityksellä, minkä jälkeen glukuronidi erittyy ulosteeseen (sapen mukana) ja virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä laropipranttiannoksesta noin 68 % erittyi ulosteeseen (pääasiassa lähtöaineena, joka koostuu imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta ja/tai hydrolysoituneesta glukuronihappokonjugaatista) ja 22 % virtsaan (pääasiassa metaboliitteina). Suurin osa annoksesta erittyi 96 tunnissa. Laskettu terminaalinen puoliintumisaika (t_{1/2}) oli noin 17 tuntia, kun 40 mg:n laropipranttiannos annettiin kahtena nikotiinihappoa/laropipranttia sisältävänä depottablettina ruoan kanssa. Kun laropiprantti annetaan kerran vuorokaudessa, farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan 2 vuorokauden kuluessa, ja kumuloituminen on vähäistä AUC-arvon (noin 1,3-kertainen) ja C_{max}-arvon (noin 1,1-kertainen) perusteella.

Ominaisuudet eri potilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Trevaclyn: Käyttöä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Nikotiinihappo: ks. kohta 4.4.

Laropiprantti: Kun laropipranttia annettiin 40 mg:n annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka eivät olleet dialyysihoidossa, laropiprantin AUC- ja $C_{\max}$ -arvoissa ei havaittu kliinisesti merkittävää muutosta terveiden verrokkien arvoihin verrattuna. Koska vaikutuksia ei havaittu vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, niitä ei todennäköisesti esiinny myöskään lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tästä tutkimuksesta ei kuitenkaan voida päätellä, kuinka munuaisten vajaatoiminnan loppuvaihe ja dialyysihoito vaikuttavat laropiprantin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Trevaclyn: Käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Nikotiinihappo: ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Laropiprantti: Laropiprantti on pääasiassa metaboloitumalla eliminoituva lääkeaine, joten kohtalainen maksasairaus vaikuttaa merkittävästi sen farmakokinetiikkaan. Laropiprantin AUC-arvo nousee noin 2,8-kertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvo 2,2-kertaiseksi.

Sukupuoli

Nikotiinihappo: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella. Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta nikotiinihapon (pitkävaikutteisen lääkemuodon) farmakokinetiikkaan. Suun kautta otetun nikotiinihapon hyötyosuus on sama Trevaclyn-valmistetta saavilla miehillä ja naisilla. Nikotiinivirtsahapon ja nikotiinihapon pitoisuus plasmassa on naisilla jonkin verran suurempi kuin miehillä.

Laropiprantti: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella. Sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta laropiprantin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Nikotiinihappo: Iäkkäistä (≥ 65 -vuotiaista) potilaista ei ole farmakokineettistä tutkimustietoa. Iällä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta nikotiinihapon (pitkävaikutteisen lääkemuodon) farmakokinetiikkaan 18–65-vuotiaista tehdyn yhdistetyn analyysin perusteella. Suun kautta otetun nikotiinihapon hyötyosuus ei muutu iän myötä.

Laropiprantti: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta laropiprantin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Trevaclyn: Valmistetta ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Etninen tausta

Nikotiinihappo: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen etnisen taustan perusteella. Etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta nikotiinihapon (pitkävaikutteisen lääkemuodon) farmakokinetiikkaan latinalaisamerikkalaista syntyperää olevien, valkoihoisten, mustaihoisten ja Amerikan alkuperäisväestöön kuuluvien tutkittavien farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kiinalaisia potilaita samanaikaisesti Trevaclyn-valmisteella ja simvastatiinilla tai etetimibillä/simvastatiinilla (erityisesti käytettäessä simvastatiinin annoksia 40 mg tai enemmän). (Ks. kohta 4.4).

Laropiprantti: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen etnisen taustan perusteella. Etnisellä taustalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta laropiprantin farmakokinetiikkaan latinalaisamerikkalaista syntyperää olevien, valkoihoisten, mustaihoisten, aasialaisten ja Amerikan alkuperäisväestöön kuuluvien tutkittavien farmakokineettisten tietojen yhdistetyn analyysin perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trevaclyn

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää ihmisille riittävän annostuksen niin suuresti, että vaikutuksella on kliiniseltä kannalta vain vähäinen merkitys.

Nikotiinihapon ja laropiprantin yhteiskäytön turvallisuutta tutkittiin koirilla ja rotilla. Näissä yhteiskäyttötutkimuksissa saadut toksikologiset löydökset vastasivat erikseen annetuilla nikotiinihapolla ja laropiprantilla saatuja tuloksia.

Nikotiinihappo

Rotilla todettiin mahalaukun degeneraatiota ja maksasolujen vakuolisaatiota, kun ne olivat saaneet 6 kuukauden ajan annoksia, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli vähintään 179-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä. Koirilla todettiin retinopatiaa ja/tai sarveiskalvoleesioita, kun ne olivat saaneet 6 kuukauden ajan annoksia, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli vähintään 240-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

Nikotiinihapolla ei ollut karsinogeenista vaikutusta, kun sitä annettiin hiirille koko eliniän ajan. Tässä tutkimuksessa hiirille annettiin noin 9–13-kertaisia annoksia verrattuna ihmisen nikotiinihappoannokseen 2000 mg/vrk ihon pinta-alan mukaan määritettyjen annosten (mg/m²) perusteella. Nikotiinihapolla ei ollut mutageenisia vaikutuksia *in vitro* -analyyseissä.

Nikotiinihappoon liittyviä hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu uros- eikä naarasrotilla, kun altistus oli enintään noin 391-kertainen verrattuna nikotiinihapon AUC-arvoon ihmisellä suositellun vuorokausiannoksen aikaansaaman AUC-arvon perusteella.

Nikotiinihappo ei aiheuttanut sikiöepämuodostumia rotille eikä kaniineille, kun altistus oli rotilla enintään noin 253-kertainen ja kaniineilla 104-kertainen verrattuna nikotiinihapon AUC-arvoon ihmisellä suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä. Rotilla havaittiin sikiöön kohdistuneita toksisia vaikutuksia (merkittävää sikiön painon laskua, johon liittyi luutuneiden risti- ja häntänikamien väheneminen, ja niiden sikiöiden määrän lisääntymistä, joilla todettiin epätäydellisesti luutuneita alueita). Näihin vaikutuksiin ei liittynyt viitteitä emoon kohdistuvasta toksisuudesta, kun altistus oli noin 959-kertainen verrattuna nikotiinihapon AUC-arvoon ihmisellä suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä. Samanlaisia hoitoon liittyneitä muutoksia havaittiin kaniinien sikiöillä, mutta ne esiintyivät emoon kohdistuneiden toksisten vaikutusten yhteydessä, kun altistus oli noin 629-kertainen verrattuna nikotiinihapon AUC-arvoon ihmisellä suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

Laropiprantti

Rotilla todettiin ketonuriaa ja maksasolujen sentrilobulaarista hypertrofiaa enintään 6 kuukautta kestäneissä toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa. Maksasolujen sentrilobulaarinen hypertrofia oli jyrksijäspesifiseen entsyymi-induktioon sopiva löydös. Annostasoa, joka ei aiheuttanut eläimissä haitallisia vaikutuksia (NOAEL), oli vähintään 118-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

Seerumin alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousua todettiin kaikissa koirilla tehdyissä tutkimuksissa, kun systeeminen altistus oli vähintään 14-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä. Koirilla ei todettu muita vaikutuksia, kun altistus oli vähintään 100-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä 2-vuotisissa tutkimuksissa laropiprantti ei ollut karsinogeeninen suurimpina testattuina annoksina, jotka olivat vähintään 218–289-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

Laropiprantti ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen geneettisen toksikologian tutkimussarjoissa.

Hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia ei havaittu uros- eikä naarasrotilla, kun laropipranttia annettiin ennen parittelua ja koko parittelun ajan annoksina, joiden aikaansaama systeeminen altistus oli vähintään 289-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

Laropiprantti ei ollut teratogeeninen rotille eikä kaniineille systeemisen altistuksen ollessa rotilla vähintään 153-kertainen ja kaniineilla vähintään 438-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä. Rotilla tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin vähäistä hoitoon liittyntä emojen keskimääräisen painonnousun heikkenemistä ja sikiöiden painon laskua, vähäistä poikaskuolleisuuden lisääntymistä ja ylimääräisten kylkiluiden ja rintalastan epätäydellisen luutumisen lisääntymistä sikiöillä, kun systeeminen altistus oli vähintään 513-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen (AUC) suositeltua vuorokausiannosta käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi (E464)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Natriumstearyylifumaraatti
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

PVC/Aclar-läpipainopakkaukset: 2 vuotta.
Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset: 18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkymätön PVC/Aclar-läpipainopakkaus, jossa on alumiininen päällys. Läpipainolevyssä on 14 depottablettia. Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84, 98, 168 ja 196 depottablettia; kerrannaispakkaus, joka sisältää 196 (2 pakkausta, joissa on 98) depottablettia, ja 49 x 1 depottablettia yksittäispakattuina perforoiduissa läpipainolevyissä.

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Läpipainolevyssä on 7 depottablettia. Pakkauksissa on 14, 28, 56 ja 168 depottablettia ja 32 x 1 depottablettia yksittäispakattuina perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. heinäkuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN J A KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Merck, Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane
Cramlington
Northumberland NE23 3JU
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on tehtävä lääketurvasuunnitelmassa kuvatut lääketurvatoimet siten kuin ne on esitetty myyntiluvan moduulin 1.8.2. riskinhallintasuunnitelmassa sekä kaikissa ihmislääkekomitean (CHMP) hyväksymissä RMP:n myöhemmissä päivityksissä.

CHMP:n ihmisille tarkoitettujen lääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskinminimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (Alumiini/alumiini läpipainopakkaus)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg depottabletit
nikotiinihappo/laropirantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 1000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropiranttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 depottablettia
28 depottablettia
56 depottablettia
168 depottablettia
32 x 1 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trevaclyn

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (PVC/Aclar läpipainopakkaus)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Trevaclyn 1000 mg/20 mg depottabletit
nikotiinihappo/laropirantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 1000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropiranttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 depottablettia
28 depottablettia
56 depottablettia
84 depottablettia
98 depottablettia
168 depottablettia
196 depottablettia
Kerrannaispakkaus, joka sisältää 196 (2 pakkausta, joissa on 98) depottablettia
49 x 1 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/458/001 14 depottablettia
EU/1/08/458/002 28 depottablettia
EU/1/08/458/003 56 depottablettia
EU/1/08/458/004 84 depottablettia
EU/1/08/458/005 98 depottablettia
EU/1/08/458/006 168 depottablettia
EU/1/08/458/007 196 depottablettia
EU/1/08/458/008 49 x 1 depottablettia
EU/1/08/458/012 196 (2 pakkausta, joissa on 98) depottablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Trevaclyn

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerrannaispakkaus, joka sisältää 196 (2 pakkausta, joissa on 98) depottablettia - Ei Blue Boxia (PVC/Aclar läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trevaclyn 1000 mg/20 mg depottabletit
nikotiinihappo/laropirantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi depottabletti sisältää 1000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropiranttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

98 depottablettia. Osa kerrannaispakkausta, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/08/458/012

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trevaclyn 1000 mg/20 mg depottabletit
nikotiinihappo/laropirantti

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Trevaclyn 1000 mg/20 mg depottabletit nikotiinihappo/laropirantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trevaclyn on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Trevaclyn-valmistetta
3. Miten Trevaclyn otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trevaclyn-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trevaclyn on ja mihin sitä käytetään

Läkkeesi nimi on Trevaclyn. Se sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- nikotiinihappoa, joka on veren rasvoin vaikuttava lääke, ja
- laropiranttia, joka vähentää ihon punoitusta. Ihon punoitus on nikotiinihapon yleinen haittavaikutus.

Miten Trevaclyn vaikuttaa

Trevaclyn-valmistetta käytetään ruokavalion ohella

- vähentämään 'pahan' kolesterolin määrää. Trevaclyn pienentää kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin, triglyserideiksi kutsuttujen rasva-aineiden ja apo-B:n (LDL:n osan) pitoisuutta veressä.
- lisäämään 'hyvän' kolesterolin (HDL-kolesterolin) ja apo A-I:n (HDL:n osan) pitoisuutta.

Mitä minun pitää tietää kolesterolista ja triglyserideistä?

Kolesteroli on yksi elimistön lukuisista rasva-aineista. Kokonaiskolesteroli koostuu pääasiassa ”pahasta” LDL-kolesterolista ja ”hyvästä” HDL-kolesterolista.

LDL-kolesterolia kutsutaan usein ”pahaksi” kolesteroliksi, koska se voi kerääntyä valtimoiden seinämiin ja muodostaa niihin kovettumia eli plakkia. Nämä plakkimuodostumat voivat vähitellen johtaa valtimoiden ahtautumiseen. Ahtautuminen voi hidastaa tai estää veren virtausta elintärkeisiin elimiin, kuten sydämeen tai aivoihin. Jos verenvirtaus estyy, seurauksena voi olla sydänkohtaus tai aivohalvaus.

HDL-kolesterolia kutsutaan usein ”hyväksi” kolesteroliksi, koska se estää ”pahan” kolesterolin kertymistä valtimoiden seinämiin ja suojaa sydänsairauksilta.

Triglyseridit ovat toinen elimistön rasva-ainetyyppi. Ne voivat lisätä sydänsairauksien vaaraa.

Kolesteroliarvon kohoaminen ei yleensä aiheuta aluksi minkäänlaisia oireita. Kolesteroliarvo saadaan selville yksinkertaisella verikokeella. Käy säännöllisesti lääkärin vastaanotolla, jotta kolesteroliarvoasi voidaan seurata ja voit keskustella lääkärin kanssa hoidon tavoitteista.

Trevaclyn-valmistetta käytetään ruokavalion ja liikunnan lisänä aikuisille potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia:

- kun kolesteroliarvo ei korjaudu pelkällä statiinilääkityksellä (statiinit ovat maksan kautta vaikuttavia kolesteroliarvoa alentavia lääkkeitä);
- kun statiinilääkitys ei sovi tai statiinien käyttöä ei suositella.

Potilailla, joilla on sekamuotoinen dyslipidemia, on korkea ”pahan” LDL-kolesterolin ja triglyseridien (rasva-ainetyyppi) pitoisuus veressä sekä alhainen ”hyvän” HDL-kolesterolin pitoisuus. Primaarisessa hyperkolesterolemiassa kolesterolin pitoisuudet veressä ovat korkeat. Primaarinen tarkoittaa, että hyperkolesterolemiassa ei ole mitään tunnistettavaa aiheuttajaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Trevaclyn-valmistetta

Älä ota Trevaclyn-valmistetta, jos

- olet allerginen nikotiinihapolle, laropiprantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on maksaongelmia
- sinulla on mahahaava
- sinulla on valtimoverenvuoto.

Älä ota Trevaclyn-valmistetta, jos sinulla on jokin edellä mainituista. Jos olet epävarma, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen kuin otat Trevaclyn-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Kerro lääkärille kaikista sairauksistasi. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen lääkkeen ottamista ja lääkkeen käytön aikana, jos:

- sinulla on joitakin allergioita
- sinulla on joskus ollut jokin maksasairaus, keltaisuutta (maksahäiriö, joka aiheuttaa ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta) tai maksa-sappisairaus (maksa ja sappitiet)
- sinulla on munuaisongelmia
- sinulla on kilpirauhasen häiriöitä
- käytät runsaasti alkoholia
- sinulla tai lähisukulaisillasi on perinnöllinen lihassairaus tai sinulla on joskus ollut lihasongelmia kolesterolia alentavien lääkkeiden, nk. statiinien tai fibraattien käytön yhteydessä
- sinulla on selittämättömiä lihaskipuja, lihasten aristusta tai lihasheikkoutta. Kerro heti lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita
- sinulla on korkea verensokeriarvo tai diabetes
- sinulla on jokin sydänsairaus
- olet menossa leikkaukseen
- sinulla on kihti
- sinulla on alhainen fosforipitoisuus
- olet yli 70-vuotias
- käytät simvastatiinia (statiini) tai muuta lääkettä, joka sisältää simvastatiinia ja olet kiinalainen.

Ellet ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen kuin otat Trevaclyn-valmistetta.

Verikokeet ja seuranta

- Käy säännöllisesti lääkärin vastaanotolla, jotta (pahan) LDL-kolesterolin ja (hyvän) HDL-kolesterolin arvoa ja triglyseridiarvoa voidaan seurata.
- Ennen Trevaclyn-hoidon aloittamista lääkäri määrää verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi.
- Lääkäri voi määrätä verikokeita ajoittain myös Trevaclyn-hoidon aikana, jos hän haluaa seurata maksasi toimintaa ja muita haittavaikutuksia.

Lapset ja nuoret

Trevaclyn-valmistetta ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Siksi alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää Trevaclyn-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Trevaclyn

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sekä vitamiineja ja luontaistuotteita.

Kysy erityisesti neuvoa lääkäriltä tai apteekista, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- verenpainelääkkeet
- kolesterolilääkkeet, jotka kuuluvat niin kutsuttujen sappihappoja sitovien aineiden ryhmään, kuten kolestyramiini
- tsidovudiini, HIV-infektion hoitoon käytettävä lääke
- midatsolaami, lääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä käytettävä unilääke
- nikotiinihappoa sisältävät vitamiinit tai lisäravinteet
- klopidoogreeli ja asetyylisalisyylihappo (ASA), veritulppien ehkäisyyn käytettävät lääkkeet
- statiineiksi kutsutut kolesterolilääkkeet.

Jos olet kiinalainen, kerro lääkärille myös, jos käytät simvastatiinia (statiini) tai muuta lääkettä, joka sisältää simvastatiinia.

Ellet ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen kuin otat Trevaclyn-valmistetta.

Trevaclyn ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

- Punoituksen välttämiseksi älä juo alkoholia äläkä kuumia juomia tai nauti voimakkaasti maustettuja ruokia lähellä Trevaclyn-annoksen ottoajankohtaa
- On tärkeää, että noudatat jäljempänä annettuja ohjeita, ks. kohta 3 **Miten Trevaclyn otetaan.**

Raskaus ja imetys

Trevaclyn-valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Trevaclyn-valmistetta, jos:

- olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Ei tiedetä, voiko Trevaclyn vahingoittaa sikiötä.
- imetät tai suunnittelet imettämistä. Ei tiedetä, erittyykö Trevaclyn äidinmaitoon, mutta nikotiinihappo, valmisteiden toinen vaikuttava aine, erittyy kuitenkin äidinmaitoon.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri päättää, sopiiko Trevaclyn sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Joillakin ihmisillä esiintyy huimausta Trevaclyn-valmisteiden ottamisen jälkeen. Vältä ajamista ja koneiden käyttöä Trevaclyn-tablettien ottamisen jälkeen, jos sinulla esiintyy huimausta.

Trevaclyn sisältää laktoosia

Trevaclyn sisältää laktoosia eli maitosokeria. Jos sinulla on todettu jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteiden ottamista.

3. Miten Trevaclyn otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

- Hoito aloitetaan yhdellä tabletilla vuorokaudessa.
- Neljän viikon kuluttua lääkäri voi nostaa annoksen kahteen tablettiin vuorokaudessa.

- Jos vaihdat lääkevalmisteesta, joka sisältää 2000 mg tai enemmän hitaasti vapautuvaa nikotiinihappoa, lääkäri voi neuvoa sinua aloittamaan Trevaclyn-valmisteen oton annoksella 2 tablettia vuorokaudessa. Jos vaihdat lääkevalmisteesta, joka sisältää vähemmän kuin 2000 mg hitaasti vapautuvaa nikotiinihappoa, sinun pitää aloittaa Trevaclyn-valmisteen otto annoksella yksi tabletti vuorokaudessa. 4 viikon jälkeen lääkäri saattaa nostaa Trevaclyn-annoksesi tasolle kaksi tablettia vuorokaudessa.

Miten lääke otetaan

- Ota Trevaclyn kerran vuorokaudessa, illalla tai nukkumaan mennessä.
- Ota Trevaclyn ruoan kanssa.
- Niele tabletti kokonaisena. Jotta lääkkeesi vaikuttaisi toivotulla tavalla, älä puolita, riko, murskaa äläkä pureskele tablettia ennen nielemistä.
- Älä juo alkoholia äläkä kuumia juomia tai nauti voimakkaasti maustettuja ruokia, jos Trevaclyn-annoksen ottoajankohta on lähellä. Näin voit vähentää punoitukseen liittyviä oireita (ihon punoitusta, kuumotusta, kutinaa tai pistelyä, jota esiintyy erityisesti pään, kaulan, rinnan ja yläselän alueella).
- Asetyylisalisyylihapon ottaminen ennen Trevaclyn-annosta ei vähennä punoitusta enempää kuin Trevaclyn-valmisteen ottaminen yksinään. Siksi asetyylisalisyylihapon ottaminen ei ole välttämätöntä punoituksen vähentämiseksi. Jos otat asetyylisalisyylihappoa jostain muusta syystä, noudata lääkärin ohjeita.

Jos otat enemmän Trevaclyn-valmistetta kuin sinun pitäisi

- Yliannostustapauksissa on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: punoitus, päänsärky, kutina, pahoinvointi, huimaus, oksentelu, ripuli, vatsakipu/vatsavaivat ja selkäkipu.
- Jos olet ottanut enemmän lääkettä kuin sinun pitäisi, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos unohdat ottaa Trevaclyn-annoksen

- Jos unohdat yhden annoksen, älä ota ylimääräistä annosta. Jatka hoitoa tavanomaisella annoksella seuraavana iltana tai nukkumaan mennessäsi. Jos Trevaclyn-annokset ovat jääneet ottamatta 7 peräkkäisenä päivänä tai kauemmin, neuvottele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Trevaclyn-hoidon uudelleen.

Jos lopetat Trevaclyn-valmisteen oton

Älä lopeta Trevaclyn-hoitoa neuvottelematta lääkärin kanssa. Kolesteroliarvosi saattavat nousta uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Trevaclyn-valmisteen haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleiset (useammin kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä)

- ihon punoitukseen liittyvät oireet (joihin yleensä kuuluvat ihon punoitus, kuumotus, kutina tai pistely erityisesti pään, kaulan, rinnan ja yläselän alueella). Jos ihon punoitusoireita esiintyy, ne ovat yleensä voimakkaimpia hoidon alussa ja lieviytyvät ajan myötä.

Yleiset (harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä)

- huimaus
- päänsärky
- käsien tai jalkojen pistely tai puutuminen

- ripuli
- vatsavaivat tai närästys
- pahoinvointi (huonovointisuus)
- oksentelu
- kutina
- ihottuma
- nokkosihottuma

Melko harvinaiset (harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä sadasta)

Lisäksi on todettu jokin tai useampia seuraavista oireista osana Trevaclyn-valmisteen aiheuttamaa allergista reaktiota.

- kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia (angioedeema, joka voi vaatia välitöntä hoitoa)
- pyörtyminen
- hengenahdistus
- virtsan- ja ulosteenpidätyskyvyttömyys
- kylmä hiki
- vapina
- vilunväristykset
- verenpaineen nousu
- huulten turvotus
- polttelun tunne
- koko iholle levinnyt ihottuma
- nivelkipu
- jalkojen turvotus
- nopea sydämen syke.

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

Lisäksi Trevaclyn-valmisteen ja/tai muiden nikotiinihappoa (yksinään tai yhdessä eräiden muiden kolesterolilääkkeiden kanssa) sisältävien lääkkeiden markkinoille tulon jälkeen on todettu äkillinen vakava allerginen reaktio (anafylaktinen sokki). Sen oireita ovat olleet pyörtyminen, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten ja kielen turpoaminen, ihon kutina tai nokkosihottuma. **Tällainen reaktio vaatii välitöntä lääkärin hoitoa.** Trevaclyn-valmisteen ja/tai muiden nikotiinihappoa sisältävien lääkkeiden markkinoille tulon jälkeen on todettu myös rakkulaista ihottumaa.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. Trevaclyn-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim./EXP) jälkeen.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trevaclyn sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat nikotiinihappo ja laropiprantti. Yksi tabletti sisältää 1000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropipranttia.
- Muut aineet ovat: hypromelloosi (E464), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), natriumstearyylifumaraatti, hydroksipropyyliselluloosa (E463), mikrokiteinen selluloosa (E460), kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti.

Lääke toimitetaan depottabletteina. Ne ovat tabletteja, joista vaikuttavat aineet vapautuvat hitaasti pitemmän ajan kuluessa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Depottabletit ovat kapselin muotoisia valkoisia tai vaaleita tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "552".

Läpinäkymätön PVC/Aclar-läpipainopakkaus, jossa on alumiininen päällys. Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84, 98, 168 ja 196 depottablettia; kerrannaispakkaus, joka sisältää 196 (2 pakkausta, joissa on 98) depottablettia, ja 49 x 1 depottablettia yksittäispakattuina perforoiduissa läpipainolevyissä.

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus. Pakkauksissa on 14, 28, 56 tai 168 depottablettia ja 32 x 1 depottablettia yksittäispakattuina perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Iso-Britannia

Valmistaja

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Shotton Lane, Cramlington
Northumberland NE23 3 JU
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
Тlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Тел: 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)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD. Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:
<http://www.ema.europa.eu/>.