

Espoo 27.12.2012

**Suositus olla aloittamatta Tredaptive® (nikotiinihappo/laropirantti, MSD) -hoitoja uusille potilaille perustuen verisuonitapahtumien esiintyvyyttä selvittäneeseen HPS2-THRIVE tutkimukseen, jossa ei saavutettu ensisijaista päätetapahtumaa.**

Arvoisa lääkäri

MSD haluaa tiedottaa Tredaptive-valmisteeseen liittyvistä uusista tutkimustuloksista ja hoitosuosituksista.

**Yhteenveto**

- MSD:n Tredaptive (nikotiinihappo/laropirantti) depottableteilla tehdyssä tutkimuksessa HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) ei saavutettu tutkimukselle asetettua ensisijaista päätetapahtumaa, merkittävien verisuonitapahtumien esiintyvyyden vähenemistä. Näitä päätetapahtumia olivat kombinoitunut sepelvaltimotautikuolemat, ei-fataalit sydänkohtaukset, aivohalvaukset ja revaskularisaatiot.
- Tutkimuksessa Tredaptiven lisääminen statiinihoitoon ei vähentänyt merkittävien verisuonitapahtumien riskiä verrattuna statiinihoitoon.
- Tietynlaisten ei-fataalien haittatapahtumien esiintyvyys lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi Tredaptivea ja statiinia saaneiden ryhmässä verrattuna statiinia ilman Tredaptivea saaneiden ryhmään. Alustavat analyysit viittaavat siihen, että nämä tapahtumat kuuluvat seuraaviin laajoihin luokkiin: veri ja imukudos, ruoansulatuselimistö, infektiot, aineenvaihdunta, luusto ja lihakset, hengityselimet ja iho. Lisäanalyysit ovat meneillään, jotta ymmärrettäisiin näissä luokissa ilmenneet haittatapahtumat.
- Oxfordin yliopiston riippumaton tutkimusryhmä tekee lisäanalyysijä, mukaan lukien alueellisia analyysijä, jotta näiden tulosten merkitys ymmärrettäisiin paremmin.
- Ottaen huomioon nykyinen ymmärrys näistä uusista tiedoista sekä kunnes lisäanalyysit on saatu päätökseen, lääkäreiden ei pidä aloittaa Tredaptive-hoitoja uusille potilaille. MSD tekee yhteistyötä Euroopan lääkeviraston (EMA) sekä muiden lääkeviranomaisten kanssa ja toimittaa päivitettyä tietoa terveydenhuollon ammattilaisille.

Tämä tiedote on laadittu yhteistyössä Euroopan lääkeviraston (EMA) kanssa.

**Lisätietoa valmisteen turvallisuudesta sekä hoitosuosituksista**

Tredaptive 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) yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjä ei yksinään pienennä kolesterolipitoisuutta.

MSD FINLAND OY

KÄYNTIOSOITE Keilaranta 3, 02150 Espoo | POSTIOSOITE PL 46, 02151 Espoo

PUH. (09) 804 650 | FAKSI (09) 804 65 431

www.msd.fi | y-tunnus 0101072-9

Sitä voidaan käyttää ainoana lääkkeenä vain, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjät eivät sovellu potilaalle tai potilas ei siedä niitä. Ruokavaliota ja muita lääkkeettömiä hoitomuotoja (esim. liikuntaa, painon pudotusta) jatketaan myös Tredaptive-hoidon aikana.

HPS2-THRIVE-tutkimuksen tarkoitus oli selvittää Tredaptiven tehoa tärkeiden sydänverisuonitapahtumien estäjänä. HPS2-THRIVE-tutkimuksessa verrattiin pitkävaikutteisen nikotiinihapon ja laropirantin vaikutusta yhdessä statiinihoidon kanssa verrattuna pelkkään statiinihoitoon. Tutkimukseen otettiin 25 673 potilasta, joilla arvioitiin olevan suuri sydänverisuonitapahtumien riski. Näistä tutkimukseen otetuista potilaista 14 741 oli Euroopasta ja 10 932 Kiinasta. Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 3,9 vuotta. Kuten edellä jo mainittiin, tutkimuksessa ei saavutettu ensisijaista päätetapahtumaa. Tutkimusta ei ollut suunniteltu arvioimaan suoraan kummankaan aineen, pitkävaikutteisen nikotiinihapon tai laropirantin, vaikutuksia erikseen.

Lisäksi tietyntyyppisten ei-fataalien vakavien haittatapahtumien esiintyvyys kasvoi tilastollisesti merkittävästi Tredaptivea saaneiden ryhmässä verrattuna statiinia saaneiden ryhmään. Alustavat analyysit viittaavat siihen, että nämä tapahtumat kuuluvat seuraaviin laajoihin luokkiin: veri ja imukudos, ruoansulatuselimistö, infektiot, aineenvaihdunta, luusto ja lihakset, hengityselimet ja iho. Lisäanalyysit ovat meneillään, jotta ymmärrettäisiin näissä luokissa ilmenneet haittatapahtumat.

Ottaen huomioon nykyinen ymmärrys näistä uusista tiedoista sekä kunnes lisäanalyysit on saatu päätökseen:

- Lääkäreiden ei pidä aloittaa Tredaptive-hoitoja uusille potilaille.
- Jos potilas saa parhaillaan Tredaptive-hoitoa, sitä ei ole tässä vaiheessa tarvetta lopettaa.

Potilaiden pitää keskustella asiasta lääkärin kanssa seuraavalla vastaanottokäynnillä.

MSD työskentelee tiiviisti Oxfordin yliopiston riippumattoman tutkimusryhmän sekä lääkeviranomaisien kanssa, jotta näiden tulosten merkitys ymmärretään paremmin sekä voidaan päättää tarvittavista toimenpiteistä. Toimimme myös uutterasti varmistaaksemme, että terveydenhuollon ammattilaiset saavat päivitettyä tietoa.

### ***Mahdollisten haittavaikutusten raportointi***

Pyydämme teitä raportoimaan epäillyt haittatapahtumat normaalin haittavaikutusraportointikäytännön mukaisesti Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (Fimea) tai MSD:n lääketurvaosastolle (puh. (09) 804 650/lääketurvaosasto tai [finland.pharmacovigilance@merck.com](mailto:finland.pharmacovigilance@merck.com))

### ***Lisätietoja***

Mikäli teillä on kysyttävää tai tarvitsette lisätietoja Tredaptiven käytöstä, pyydämme ystävällisesti ottamaan yhteyttä allekirjoittaneeseen, puh. (09) 804 650.

Ystävällisin terveisin



Kaisa Elomaa  
lääketieteellinen johtaja  
MSD Finland Oy

### ***Liitteet:***

Valmisteyhteenveto

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tredaptive 1000 mg/20 mg depottabletit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 1000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropipranttia.

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

Tredaptive 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).

Tredaptivea 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 lääkkeettömiä hoitomuotoja (esim. liikuntaa, painon pudotusta) jatketaan myös Tredaptive-hoidon aikana.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aloitusannos on yksi depottabletti (1000 mg nikotiinihappoa / 20 mg laropipranttia) 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 Tredaptive on jäänyt ottamatta alle 7 peräkkäisenä päivänä, potilas voi jatkaa hoitoa samalla annoksella. Jos Tredaptive 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 Tredaptive-hoitoon pitkävaikutteisesta nikotiinihappovalmisteesta, jonka vuorokausiannos on ollut vähintään 2000 mg, Tredaptive voidaan aloittaa annoksella 2000 mg/40 mg. Jos pitkävaikutteisen nikotiinihappovalmisteiden vuorokausiannos on ollut alle 2000 mg, Tredaptive-hoito aloitetaan annoksella 1000 mg/20 mg ja ylläpitoannokseen 2000 mg/40 mg siirrytään neljän viikon kuluttua. Nopeavaikutteisesta nikotiinihappovalmisteesta siirtyvien potilaiden Tredaptive-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

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

### Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Tredaptiven käyttöä ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Tredaptivea, 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

Asetyyლისისუილიჰაპო ei lievitä ihon punoitusta enempää kuin Tredaptive yksinään. Asetyyლისისუილიჰაპო hoitoa ei siis tarvita punoituksen lievittämiseen (ks. kohta 5.1).

Sappihappoja sitovien aineiden samanaikainen käyttö voi pienentää happamien lääkevalmisteiden, kuten nikotiinihapon, hyötöosuutta, joten Tredaptive 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 Tredaptivea annetaan yhdessä statiinin kanssa, on tutustuttava kyseisen lääkevalmisteen valmisteyhteenvetoon.

### Maksavaikutukset

Siirtymistä nopeavaikutteisesta (kiteisestä) nikotiinihaposta Tredaptiveen 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 Tredaptive-hoito on sen vuoksi aloitettava annoksella 1000 mg/20 mg.

Tredaptive-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. puolivuositain). 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 ( $\geq 3$  x viitealueen yläraja), suositellaan Tredaptive-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

#### Vaikutus luurankolihasiin

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

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rabdomyolyyysille 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 Tredaptiven ja statiinin yhteiskäytön aikana, on kreatiiniкинаasiarvo mitattava. Jos kreatiiniкинаasiarvo on merkittävästi noussut ( $\geq 5$  x 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 Tredaptivea ja simvastatiinia 40 mg. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos Tredaptivea annetaan kiinalaisille potilaille yhdessä simvastatiinin tai etsetimibin/simvastatiinin kanssa (varsinkin, jos simvastatiiniannos on 40 mg tai suurempi). Koska statiineihin liittyvä myopatariski on annoksesta riippuva, Tredaptivea 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 Tredaptivea yhdessä simvastatiinin tai etsetimibin/simvastatiinin kanssa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Nikotiinihappo ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, ja siksi Tredaptiven 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

Tredaptiven, 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

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

### Vaikutus virtsahappopitoisuuteen

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

### Hypofosfatemia

Tredaptiven, 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

Tredaptive 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 Tredaptiven 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. Tredaptiven 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 Tredaptive 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) ( $\geq 50$  mg/vrk), ei ole tutkittu yhdessä Tredaptiven kanssa. Vitamiineista ja lisäravinteista saatavan nikotiinihapon määrä on otettava huomioon Tredaptivea määrättäessä.

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

## Laropirantti

### 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 uridiinidifosfaattiglukuronosyyliitransferaasientsyymien (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 Tredaptivea 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 vuotoaikaan, kun sitä annettiin samanaikaisesti klopidogreelin kanssa koko annostelujakson ajan.

*Asetyylisalisyylihappo:* Kliinisessä tutkimuksessa laropirantin ja asetyylisalisyylihapon yhteiskäyttö ei muuttanut kollageenin aktivoimaa verihituleiden aggregaatiota eikä vuotoaikaan pelkkään asetyylisalisyylihappoon verrattuna (ks. kohta 5.1).

*Asetyylisalisyylihappo ja klopidogreeli:* Kliinisessä tutkimuksessa, jossa dyslipidemiaa sairastavat potilaat saivat sekä asetyylisalisyylihappoa (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. Tredaptivea saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jos he saavat samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa ja klopidogreeliä, kuten näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoissa suositellaan. Potilaille on kerrottava että verenvuodon tyrehtyttäminen voi kestää tavallista kauemmin ja kaikki poikkeukselliset verenvuodot (sijainniltaan tai kestoltaan) 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

#### Tredaptive

Ei ole olemassa tietoja nikotiinihapon ja laropiprantin yhteiskäytöstä raskaana oleville naisille. Yhdistelmää ei ole testattu reproduktiivista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Siksi Tredaptivea 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

#### Tredaptive

Tredaptiven vaikutuksia ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Kun harkitaan imettämisen tai Tredaptive-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä, on otettava huomioon toisaalta imettämisestä koituva hyöty lapselle ja toisaalta Tredaptive-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 5700 potilasta sai Tredaptive-hoitoa joko yksinään tai yhdessä HMG-CoA-reduktaasin estäjän kanssa.

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Ihon punoitus on Tredaptive-hoidon yleisin haittavaikutus. Punoitusta esiintyy erityisesti pään, kaulan ja ylävartalon alueella. Neljän kliinisen vertailututkimuksen yhdistetyssä aineistossa (N = 4747, n = 2548 Tredaptivea saaneita), jossa vertailuaineena oli joko vaikuttava aine tai lumevalmiste, ihon punoitusta raportoitiin 12,3 prosentilla Tredaptive-hoitoa saaneista potilaista. Näissä tutkimuksissa 7,2 % Tredaptive-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.

### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoillaolon aikaisessa käytössä Tredaptiveella (yhdessä statiinin kanssa tai yksinään).



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 ( $< 1/10\ 000$ ). Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	<i>Harvinainen</i> : riniitti
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinainen</i> yliherkkyysreaktio (ks. alla) <i>Harvinainen</i> : angioedeema; tyyppin I yliherkkyys <i>Tuntematon</i> : anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Melko harvinainen</i> : kihti <i>Harvinainen</i> : heikentynyt glukoosin sieto
Psyykkiset häiriöt	<i>Melko harvinainen</i> : unettomuus <i>Harvinainen</i> : ahdistuneisuus
Hermosto	<i>Yleinen</i> : päänsärky; tuntoharha <i>Melko harvinainen</i> : heitehuimaus <i>Harvinainen</i> : migreeni; pyörtyminen
Sydän	<i>Melko harvinainen</i> : sydämentykytykset <i>Harvinainen</i> : eteisvärinä ja muut sydämen rytmihäiriöt; takykardia
Verisuonisto	<i>Hyvin yleinen</i> : punoitus (flushing) <i>Melko harvinainen</i> : hypotensio <i>Harvinainen</i> : ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Melko harvinainen</i> : hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	<i>Yleinen</i> : vatsakipu; ripuli; ruoansulatushäiriö; pahoinvointi; oksentelu <i>Harvinainen</i> : suun turvotus; röyhtäily; peptinen haava
Maksa ja sappi	<i>Tuntematon</i> : ikterus
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Yleinen</i> : punoitus; kutina; ihottuma; nokkosihottuma <i>Melko harvinainen</i> : ihon kuivuminen; makulaarinen ihottuma <i>Harvinainen</i> : acanthosis nigricans; hyperpigmentaatio; hikoilu (yöhikoilu tai kylmä hiki) <i>Tuntematon</i> : rakkulaihottuma tai suurirakkulainen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Melko harvinainen</i> : lihassärky <i>Harvinainen</i> : lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Yleinen</i> : kuumotus <i>Melko harvinainen</i> : vilunväristykset; kipu; perifeerinen edeema <i>Harvinainen</i> : astenia; kasvojen turvotus; yleinen turvotus
Tutkimukset	<i>Yleinen</i> : ALAT- ja/tai ASAT-arvojen (peräkkäisissä mittauksissa $\geq 3$ x viitealueen yläraja) ja veren glukoosin paastoarvon kohoaminen (ks. alla) <i>Melko harvinainen</i> : kreatiini-kinaasin ( $\geq 10$ x viitealueen yläraja), LDH-arvon ja virtsahappopitoisuuden kohoaminen (ks. alla) <i>Harvinainen</i> : kokonaisbilirubiinipitoisuuden ja amylaasipitoisuuden kohoaminen; fosforipitoisuuden ja trombosyyttimäärän aleneminen (ks. alla)

#### Yliherkkyysreaktiot

Selvä yliherkkyysreaktio 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  $\geq 3$  x viitealueen yläraja peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,0 prosentilla potilaista, jotka saivat Tredaptive-hoitoa yhdessä statiiniin kanssa tai yksinään. Nämä muutokset olivat yleensä oireettomia ja arvot palautuivat lähtötasolle joko hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa.

Kliinisesti merkittävää kreatiiniinaasiarvon nousua ( $\geq 10$  x viitealueen yläraja) esiintyi 0,3 prosentilla potilaista, jotka saivat Tredaptive-hoitoa joko statiiniin yhdistettynä tai yksinään (ks. kohta 4.4).

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

Kuten muillakin nikotiinihappoa sisältävillä lääkevalmisteilla Tredaptivella (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 trombosyttimäärän pienenemistä (keskimääräinen muutos lähtötasosta -14,0 % (ks. kohta 4.4). Diabetesta sairastavilla potilailla HbA1c-arvo nousi 0,2 % (mediaani) (hypoglykemiahoidon muuttaminen oli sallittu).

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu muilla nikotiinihappoa sisältävillä lääkevalmisteilla  
Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu muilla nikotiinihappoa sisältävillä lääkevalmisteilla (yksinään tai yhdessä statiinin kanssa) markkinoillaolon aikaisessa käytössä tai kliinisissä tutkimuksissa ovat:

*Silmät:* Kystinen makulaturvotus, toksinen amblyopia.

## 4.9 Yliannostus

### Tredaptive

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomainen oireenmukainen hoito ja tukitoimenpiteet. Raportoiduissa yliannostustapauksissa suurin otettu Tredaptive-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 verihituleiden 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.

Tredaptive sisältää nikotiinihappoa, joka on hoitoannoksina lipidejä muuntava aine, ja laropipranttia, joka on voimakas selektiivinen prostaglandiini D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>)-reseptorin alatyypin 1 (DP<sub>1</sub>) 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 PGD<sub>2</sub>-välitteistä ihon punoitusta. Laropiprantti ei vaikuta lipidipitoisuuksiin eikä muuta nikotiinihapon lipidivaikutuksia.

### Nikotiinihappo

#### Vaikutusmekanismi

Plasman lipidiprofilia 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 muuttamisessa, 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 HDL<sub>2</sub>-alaluokkaan kuin HDL<sub>3</sub>-alaluokkaan kuuluvien hiukkasten määrää ja suurentaa siten HDL<sub>2</sub>:HDL<sub>3</sub>-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 päätynyt 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 saaneissa kohortissa.

### Laropiprantti

#### Vaikutusmekanismi

Nikotiinihapon aiheuttama ihon punoitus johtuu pääasiassa prostaglandiini D<sub>2</sub>:n (PGD<sub>2</sub>:n) vapautumisesta ihosta. Eläinkoemalleissa tehdyt geneettiset ja farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että PGD<sub>2</sub>, jonka vaikutus välittyy PGD<sub>2</sub>-reseptorien toisen alatyypin, DP<sub>1</sub>:n, kautta, on avainasemassa nikotiinihapon aiheuttaman punoituksen synnyssä. Laropiprantti on voimakas ja selektiivinen DP<sub>1</sub>-reseptorin salpaaja. Laropiprantin ei odoteta estävän prostaglandiinien 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 Tredaptivea saaneille terveille tutkittaville annettiin 325 mg asetyylisalisyylihappoa ennen Tredaptivea, sillä ei saavutettu nikotiinihapon aiheuttamaa punoitusta lievittävää lisätehoa pelkkään Tredaptiveen verrattuna (ks. kohta 4.8).

Laropiprantilla on affiniteetti myös tromboksaani A<sub>2</sub>-reseptoriin (TP) (joskin se on tromboksaanireseptorissa huomattavasti heikompi kuin DP<sub>1</sub>-reseptorissa). Tromboksaanireseptorit vaikuttavat verihituleiden toimintaan. Laropiprantin hoitoannoksilla ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vuotoaikaan eikä kollageenin aktivoimaan verihituleiden aggregaatioon (ks. kohta 4.5).

### Kliiniset tutkimukset

#### Lipidivaikutus

Tredaptive 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 Tredaptive-annosta 2000 mg/40 mg annettiin yhdessä statiinin kanssa tai ilman sitä, seuraavat arvot laskivat merkittävästi 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 merkittävästi: 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. Tredaptivea, nikotiinihappoa (pitkävaikutteista lääkeainetta) 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 Tredaptive 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.

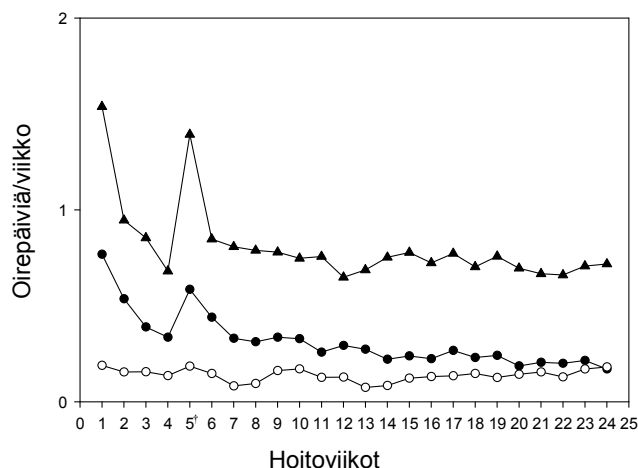
Kaksoissokkoutetussa 12 viikon faktoriaalisessa monikeskustutkimuksessa Tredaptive-annoksen 1000 mg/20 mg ja simvastatiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään simvastatiiniin tai pelkkään Tredaptiveen (1000 mg/20 mg) neljän viikon ajan. Tredaptive 1000 mg/20 mg ja simvastatiini yhdessä laskivat merkittävästi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

#### Punoitus

Kolmessa laajassa kliinisessä tutkimuksessa, joissa seurattiin potilaiden raportoimaa ihon punoitusta, Tredaptive-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 Tredaptive-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**

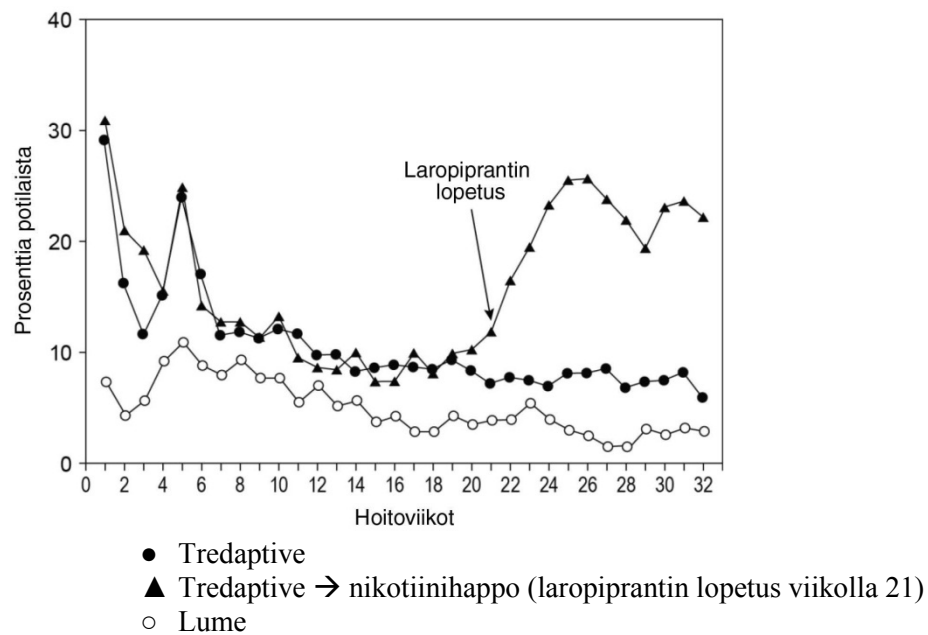


- Tredaptive (annoksesta 1000 mg/20 mg annokseen 2000 mg/40 mg viikolla 5)
- ▲ Nikotiinihappo (pitkävaikutteinen; 1000 mg:sta 2000 mg:aan viikolla 5)
- Lume
- \*Potilaat, joilla oli kohtalaista, vaikeaa tai erittäin vaikeaa ihon punoitusta.
- †Annoksia nostettu viikolla 5

Toisessa tutkimuksessa (16 viikkoa), jossa asetyylilisäylyhapon käyttö sallittiin, Tredaptivea 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 laropiprantin lopettamisen vaikutuksia. Tutkimus osoitti, että dyslipidemiapotilailla, joilla laropipranttihoito lopetettiin 20 viikon Tredaptive-hoidon jälkeen, esiintyi merkittävästi enemmän punoitusta kuin potilailla, jotka jatkoivat Tredaptiven käyttöä,  $p < 0,001$ , kuva 2. Arvio perustui niiden viikottaisten oirepäivien lukumäärään, jolloin potilas koki kohtalaista tai vaikeampaa punoitusta. Tredaptivea 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 Tredaptiven käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tredaptiven 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 tyhjiin 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 nikotiiniamidiadeniinidinukleotidin (NAD) ja nikotiiniamidin muodostumiseen. Ihmiselimestössä 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 merkittäväällä 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 DP<sub>1</sub>-reseptoriin kuin laropiprantilla, joten sillä ei todennäköisesti ole osuutta laropiprantin DP<sub>1</sub>-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 eliminoituu pääasiassa asyyli-glukuronidaation välityksellä, minkä jälkeen glukuronidi erittyy ulosteeseen (sapen mukana) ja virtsaan. Ihmisille suun kautta annetusta <sup>14</sup>C-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<sub>1/2</sub>) 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<sub>max</sub>-arvon (noin 1,1-kertainen) perusteella.

### Ominaisuudet eri potilasryhmissä

#### Munuaisten vajaatoiminta

*Tredaptive*: 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

*Tredaptive*: 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 Tredaptivea 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 ( $\geq 65$ -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

*Tredaptive*: 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 Tredaptiveella ja simvastatiinilla tai etsetimibillä/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

#### Tredaptive

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.

#### Nikotiinihapo

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 nikotiinihapoannokseen 2000 mg/vrk ihon pinta-alan mukaan määritettyjen annosten (mg/m<sup>2</sup>) perusteella. Nikotiinihapolla ei ollut mutageenisia vaikutuksia *in vitro* -analyysissä.

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.

Nikotiinihapo 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 sikiön 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. Annostaso, 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)  
Natriumstearyyli-fumaraatti  
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/1/08/459/001  
EU/1/08/459/002  
EU/1/08/459/003  
EU/1/08/459/004  
EU/1/08/459/005  
EU/1/08/459/006  
EU/1/08/459/007  
EU/1/08/459/008  
EU/1/08/459/009  
EU/1/08/459/010  
EU/1/08/459/011  
EU/1/08/459/012  
EU/1/08/459/013  
EU/1/08/459/014

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. heinäkuuta 2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.10.2012

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