

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää telotristaattietipraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa telotristaattietyyliä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 168 mg laktoosia (anhydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti (pituus noin 17 mm ja leveys noin 7,5 mm), jonka toisella puolella on merkintä 'T-E' ja toisella '250'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xermelo on tarkoitettu aikuisille karsinoidioireyhtymään liittyvän ripulin hoitoon yhdessä somatostatiinianalogihoidon kanssa, kun oireet eivät ole riittävästi hallinnassa somatostatiinianalogihoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 hoitoviikon aikana. Jos vastetta ei saavuteta tänä aikana, suositellaan arvioimaan uudelleen hoidon jatkamisen mahdolliset hyödyt.

Yksilöiden välisen vaihtelun on havaittu olevan suurta, joten kumuloidumista jossakin karsinoidioireyhtymää sairastavien potilaiden alaryhmässä ei voida sulkea pois. Suurten annosten käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 5.2).

Annoksen unohtuminen

Jos annos jää väliin, potilaan on otettava seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Potilas ei saa ottaa kaksinkertaista annosta korvatakseen unohtuneen annoksen.

Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Iäkkäille potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on hoidettava varoen. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole erityisiä annossuosituksia. Telotristaatin käyttöä ei suositella, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus.(ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annosta voi olla tarpeen pienentää 250 mg:aan kahdesti päivässä siedettävyyden mukaan. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavien potilaiden annosta voi olla tarpeen pienentää 250 mg:aan kerran päivässä siedettävyyden mukaan. Telotristaatin käyttöä ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaville potilaille, koska tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää telotristaattia pediatrien potilaiden karsinoidioireyhtymän hoitoon.

Antotapa

Suun kautta

Xermelo pitää ottaa ruoan kanssa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kohonneita maksaentsyymiarvoja (ks. kohta 4.8).

Maksaentsyymien laboratorioseuranta sekä ennen telotristaattihoitoa että hoidon aikana suositellaan kliinisen tarpeen mukaan. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden jatkuvaa seuranta suositellaan haittavaikutusten ja maksan toiminnan heikkenemisen havaitsemiseksi.

Maksan toimintahäiriöön viittaavien oireiden ilmetessä on tutkittava maksaentsyymit, ja telotristaattihoito on keskeytettävä, jos maksavauriota epäillään. Jos maksavauriolle ei löydy muuta syytä, telotristaattihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Ummetus

Telotristaatti vähentää ulostamiskertojen tiheyttä. Suurta annosta (500 mg) käyttäneillä potilailla on ilmoitettu ummetusta. Potilaita pitää tarkkailla ummetuksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Ummetuksen ilmetessä telotristaatin ja muiden samanaikaisten suolen motiliteettiin vaikuttavien lääkkeiden käyttöä on arvioitava uudelleen.

Masennushäiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa joillakin telotristaattia tai lumevalmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu masennusta, masentuneisuutta ja mielenkiinnon vähenemistä. Masennushäiriöiden ja telotristaatin välistä syy-yhteyttä ei ole osoitettu. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille kaikista masennusoireista, masentuneisuudesta ja mielenkiinnon vähenemisestä.

Laktoosi-intoleranssi

Xermelo sisältää apuaineena vedetöntä laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Xermeloon

Lyhytvaikutteinen oktreotidi

Lyhytvaikutteisen oktreotidin ja Xermelon samanaikainen anto vähensi merkittävästi systeemistä altistusta telotrastaattityylille ja aktiiviselle metaboliitille telotrastaatille (ks. kohta 5.2).

Lyhytvaikutteinen oktreotidi pitää ottaa vähintään 30 minuuttia Xermelon oton jälkeen, jos lyhytaikaisen oktreotidin käyttö samanaikaisesti Xermelo-hoidon kanssa on tarpeen.

Karboksyylisteraasin estäjät

Loperamidi vähensi telotrastaatin (aktiivisen metaboliitin) muodostumista < 30 % *in vitro* (ks. kohta 5.2). Vaiheen 3 kliinisissä lääketutkimuksissa telotrastaattia annettiin yleisesti loperamidin kanssa, eikä turvallisuutta koskevista huolenaiheista ollut viitteitä.

Xermelon vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP2B6:n substraatit

Telotrastaatti indusoi CYP2B6:ta *in vitro* (ks. kohta 5.2). Xermelon samanaikainen käyttö saattaa vähentää systeemistä altistusta sellaisille lääkeaineille, jotka ovat CYP2B6:n substraatteja (esim. valproiinihapolle, bupropionille, sertraliinille), ja heikentää siten niiden tehoa. Hoidon riittämätöntä tehoa suositellaan seuraamaan.

CYP3A4:n substraatit

Xermelon samanaikainen käyttö saattaa vähentää systeemistä altistusta sellaisille lääkeaineille, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja (esim. midatsolaamille, everolimuusille, sunitinibille, simvastatiinille, etinyyliestradiolille, amlodipiinille, siklosporiinille), ja heikentää siten niiden tehoa (ks. kohta 5.2). Hoidon riittämätöntä tehoa suositellaan seuraamaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään asianmukaista ehkäisyä telotrastaattihoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja telotrastaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xermelon käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö telotrastaattityyli ja sen metaboliitti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Potilaat eivät saa imettää telotrastaattihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Telotrastaatin mahdollista vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Telotrastaatilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Telotrastaatin annon jälkeen voi ilmetä väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Telotrastaattihoitoa saaneilla potilailla yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat vatsakipu (26 %), gammaglutamyylitransferaasipitoisuuden suureneminen (11 %) ja uupumus (10 %). Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä. Yleisimmin raportoitu telotrastaattihoiton keskeyttämiseen johtanut haittavaikutus oli vatsakipu, jota ilmeni 7,1 %:lla potilaista (5/70).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset, joita on raportoitu yhdistetyssä turvallisuustietojen koskevassa tietoaineistossa 70:stä karsinoidioireyhtymää sairastavasta potilaasta, jotka saivat lumekontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa telotrastaattiälyä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa yhdessä somatostatiinianalogihoidon kanssa. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 – Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu
Hermosto		Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu ^a	Vatsan pingottuneisuus Ummetus Ilmavaivat
Maksa ja sappi	Suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus ^b	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT) Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus (AFOS)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Perifeerinen turvotus Kuume

^a Vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsakipu)

^b Suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus (sisältää Preferred Terms -termit suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus, gammaglutamyylitransferaasipitoisuus ja maksan toimintakokeiden tulosten poikkeavuudet / suurentuneet maksaentsyymiarvot, jolloin gammaglutamyylitransferaasipitoisuus oli suurentunut).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Telotrastaattihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu ALAT-arvon kohoamista $> 3 \times$ viitearvon normaalin ylärajan tai AFOS-arvon kohoamista $> 2 \times$ viitearvon normaalin ylärajan, useimmiten käytettäessä suurta annosta (500 mg). Näihin ei ole liittynyt samanaikaista seerumin kokonaisbilirubiinin kohoamista. Kohonneet arvot korjautuivat pitkälti, kun hoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin, tai arvot palautuivat normaaleiksi jatkettaessa hoitoa samalla annoksella. Kohonneiden maksaentsyymiarvojen kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Ruoansulatuselimistö

Yleisin haittavaikutus telotrastaattiälyä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla oli vatsakipu (25,7 %; 18/70) vs. lume (19,7 %; 14/71). Vatsan pingottuneisuutta ilmoitettiin 7,1 %:lla (5/70) telotrastaattiälyä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista ja 4,2 %:lla (3/71)

lumeryhmän potilaista. Ilmavaivoja oli 5,7 %:lla (4/70) telotrastaattietyyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista ja 1,4 %:lla (1/71) lumeryhmän potilaista. Tapaukset olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne rajoittaneet tutkimuslääkityksen käyttöä. Ummetusta ilmoitettiin 5,7 %:lla (4/70) telotrastaattietyyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista ja 4,2 %:lla (3/71) lumeryhmän potilaista. Turvallisuuden selvittämisessä mukana olleessa potilasjoukossa (239 potilasta) vaikeaa ummetusta havaittiin kolmella suuriannoksista hoitoa (500 mg) saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Telotrastaatin yliannostuksesta ihmisellä on vähän kliinistä tietoa. Ruoansulatuselimistön häiriöitä, mukaan lukien pahoinvointia, ripulia, vatsakipua ja oksentelua, on ilmoitettu vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin 1 500 mg:n kerta-annos.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoitoon tulisi kuulua yleinen oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: {ei vielä määritelty}, ATC-koodi: {ei vielä määritelty}.

Vaikutusmekanismi

Sekä aihiolääke (telotrastaattietyyli) että sen aktiivinen metaboliitti (telotrastaatti) ovat L-tryptofaanihydroksylaasien (TPH1 ja TPH2, jotka ovat reaktion nopeutta rajoittavia vaiheita serotoniinin synteesissä) estäjiä. Serotoniinilla on keskeinen rooli useiden merkittävien fysiologisten prosessien säätelyssä, mukaan lukien erityisesti motiliteetti, tulehdus ja sekä maha-suolikanavan tuntoaistimus, ja karsinoidioireyhtymää sairastavilla potilailla sen erityinen rooli on liiallista. Telotrastaatti vähentää serotoniinin tuotantoa estämällä perifeeristä TPH1:tä ja lievittää siten karsinoidioireyhtymään liittyviä oireita.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaiheen 1 tutkimuksissa, joissa telotrastaattietyyliä annettiin terveille tutkittaville (annosväli: 100 mg kerran vuorokaudessa – 500 mg kolme kertaa vuorokaudessa), kokoveren serotoniinipitoisuus ja 24 tunnin virtsan 5-hydroksi-indolietikkahappo (5-HIAA) pitoisuus pienenevät tilastollisesti merkitsevästi lähtötilanteesta lumevalmisteeseen verrattuna.

Karsinoidioireyhtymää sairastavilla potilailla telotrastaatti pienensi virtsan 5-HIAA-pitoisuuksia (ks. TELESTAR-tutkimusta koskeva taulukko 3 sekä TELECAST-tutkimusta koskevat tiedot).

Molemmissa vaiheen 3 tutkimuksissa telotrastaattietyyli 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa pienensi virtsan 5-HIAA-pitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Telotrastaatin teho ja turvallisuus karsinoidioireyhtymän hoidossa potilailla, joilla oli metastaattinen neuroendokriininen kasvain ja joita hoidettiin somatostatiinianalogeilla, osoitettiin 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumenkontrolloidussa, satunnaistetussa, aikuisille tehdyssä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen kuului 36 viikkoa kestänyt avoin jatkotutkimus, jossa kaikille potilaille annettiin telotrastaattia (TELESTAR-tutkimus).

Tehoa arvioitiin yhteensä 135 potilaalla. Keski-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 37–88 vuotta), ja miehiä oli 52 % ja valkoihoisia 90 %. Kaikilla potilailla oli hyvin erilaistunut metastaattinen neuroendokriininen kasvain ja karsinoidioireyhtymä. Potilaita hoidettiin somatostatiinianalogeilla, ja heillä oli ≥ 4 ulostuskertaa/vrk.

Tutkimukseen kuului 12 viikon kaksoissokkojakso, jonka aikana potilaat saivat aluksi lumevalmistetta (n = 45), telotrastaattietyyliä 250 mg (n = 45) tai suurempaa annosta (telotrastaattietyyli 500 mg; n = 45) kolme kertaa vuorokaudessa. Potilaat saivat tutkimuksen aikana käyttää varahoitoa (lyhytvaikutteista somatostatiinianalogia) ja ripulilääkkeitä oireiden lievittämiseen, mutta kaksoissokkojakson aikana heidän piti käyttää pitkävaikutteista somatostatiinianalogia vakiintuneena annoksena. Xermelo otettiin 15 minuuttia ennen ateriaa tai tunnin kuluessa aterian jälkeen.

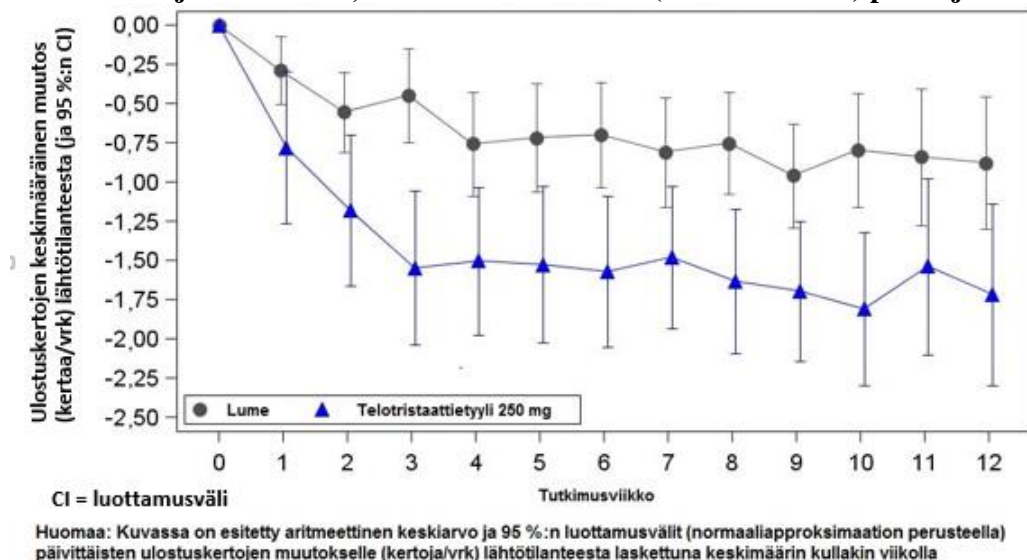
Taulukko 2: Ulostuskerroissa saavutettu vaste (TELESTAR-tutkimus)

	Parametri	Lume	Telotrastaattietyyli 250 mg 3 x /vrk
Ulostuskertoja/vrk lähtötilanteessa	Potilaiden lukumäärä	45	45
	Keskiarvo lähtötilanteessa (keskihajonta)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Ensisijainen päätetapahtuma: vuorokauden ulostuskertojen lukumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 12 viikon aikana	Potilaiden lukumäärä	45	45
	Muutos 12 viikon aikana: keskiarvo (keskihajonta)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Pienimmän neliösumman keskimääräinen ero	---	-0,6
	Eron 97,5 %:n luottamusväli	---	-1,16, -0,06
	p-arvo	---	0,01
Kestävän vasteen saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus^b	Potilaiden lukumäärä	45	45
	Vasteen saaneet, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
a. Kovarianssianalyyssissa hoitoryhmä ja virtsan 5-HIAA-pitoisuuteen perustuva ositus satunnaistamisen yhteydessä olivat kiinteistä vaikutuksista ja ulostuskertojen lukumäärä lähtötilanteessa oli kiinteä kovariaatti.			
b. Määritelty niiden vasteen saaneiden osuudeksi, joilla oli vuorokaudessa ulostuskertoja ≥ 30 % vähemmän vähintään puolet kaksoissokkojakson ajasta.			
c. p = 0,01			

Kun telotrastaatin täysi vaikutus oli havaittavissa (kaksoissokkojakson 6 viimeisen viikon aikana), niiden vasteen saaneiden osuus, joilla ulostuskertojen lukumäärä väheni vähintään 30 %, oli 51 % (23/45) telotrastaattia 250 mg saaneessa ryhmässä ja 22 % (10/45) lumeryhmässä (*post hoc* -analyysi).

Tutkimuksen 12 viikkoa kestäneellä kaksoissokkojaksolla ulostuskertojen tiheys pieneni telotrastaattihoitoa saaneilla jo kolmessa viikossa lumeeseen verrattuna, ja vaikutus oli suurin kaksoissokkojakson 6 viimeisen viikon aikana (ks. kuva 1).

Kuva 1 – Ulostuskertojen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta tutkimusviikoittain kaksoissokkojakson aikana, hoitoaikeen mukainen (Intent-to-Treat) potilasjoukko



Niiden potilaiden osuudet, jotka ilmoittivat vuorokauden ulostuskertojen vähenemistä lähtötilanteesta (keskiarvo 12 viikon ajalta), olivat:

- potilaita, joilla keskimäärin vähintään 1 ulostuskerta/vrk vähemmän: 66,7 % (telotristaattetyyli 250 mg) ja 31,3 % (lume)
- potilaita, joilla keskimäärin vähintään 1,5 ulostuskertaa/vrk vähemmän: 46,7 % (telotristaattetyyli 250 mg) ja 20,0 % (lume)
- potilaita, joilla keskimäärin vähintään 2 ulostuskertaa/vrk vähemmän: 33,3 % (telotristaattetyyli 250 mg) ja 4,4 % (lume).

Taulukko 3: 5-HIAA:n erittyminen virtsaan lähtötilanteessa ja viikolla 12 (TELESTAR-tutkimus)

Parametri	Lume	Telotristaattetyyli 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa
5-HIAA:n erittyminen virtsaan (mg/24 h) lähtötilanteessa		
Potilaiden lukumäärä	44	42
Keskiarvo lähtötilanteessa ^a (keskihajonta)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
5-HIAA:n virtsaan erittymisen (mg/24 h) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12		
Potilaiden lukumäärä	28	32
Prosentuaalinen muutos viikolla 12: keskiarvo (keskihajonta)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
Hoitojen arvioitu ero (95 %:n luottamusväli) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)
5-HIAA = 5-hydroksi-indolietikkahappo.		
a. Lähtötilanteen tiedot perustuvat kaikkien niiden potilaiden tietoihin, joista on lähtötilanteen tietoja saatavana		
b. Tilastollisissa testeissä käytettiin lohottua 2 näytteen Wilcoxonin järjestyslukujen summatestiä (van Elterenin testi), joka ositettiin satunnaistamisen yhteydessä tehdyn virtsan 5-HIAA-pitoisuuden perustuvan osituksen mukaan. Luottamusvälit perustuivat Hodges-Lehmann-estimaattiin parittaisen eron mediaanista.		
c. p < 0,001		

Hoitoryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja punoitusta ja vatsakipua koskevissa päätapahtumissa.

Post hoc -analyysi osoitti, että varahoitona käytetyn, injektioina annetun lyhytvaikutteisen somatostatiinianalogin käyttökertojen keskimääräinen päivittäinen lukumäärä 12 viikon

kaksoissokkojakson aikana oli telotrastaattiettyyliä 250 mg saaneessa ryhmässä 0,3 ja lumeryhmässä 0,7.

Ennalta määritelty osatutkimus toteutettiin hoidon lopettavien potilaiden haastatteluna, ja siinä arvioitiin oireiden paranemisen merkitystä ja kliinistä merkityksellisyyttä 35 potilaalla. Sokkoutetuilta osanottajilta selvitettiin tarkemmin tutkimuksen aikana tapahtuneen muutoksen astetta. Kaksitoista potilasta oli ”hyvin tyytyväisiä”; kaikki potilaat saivat telotrastaattihoitoa. Niiden potilaiden osuus, jotka olivat ”hyvin tyytyväisiä”, oli lumeryhmässä 0/9 (0 %), telotrastaattiettyyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 5/9 (56 %) ja suuriannoksista telotrastaattiettyyliä saaneessa ryhmässä 7/15 (47 %).

Kaksoissokkojakson aikana tutkimuksen keskeytti ennen aikaisesti kaiken kaikkiaan 18 potilasta (13,2 %): 7 potilasta lumeryhmässä, 3 potilasta telotrastaattiettyyliä 250 mg saaneessa ryhmässä ja 8 potilasta suuriannoksista telotrastaattia saaneessa ryhmässä. 12 viikon kaksoissokkojakson päätyttyä 115 potilasta (85,2 %) osallistui 36 viikkoa kestäneeseen avoimeen jatkotutkimukseen, jossa kaikille potilaille annettiin suuriannoksista telotrastaattiettyyliä (500 mg) kolme kertaa vuorokaudessa. Tämän jälkeen potilaat osallistuivat telotrastaatin pitkän aikavälin turvallisuutta selvittäneeseen jatkotutkimukseen (TELEPATH). Tässä tutkimuksessa altistuksen maksimikesto oli yli 5 vuotta.

Tutkimusasetelmaltaan samankaltaisessa vaiheen 3 tutkimuksessa (TELECAST) arvioitiin tehoa 76 potilaalla. Keski-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 35–84 vuotta), ja miehiä oli 55 % ja valkoihoisia 97 %. Kaikilla potilailla oli hyvin erilaistunut metastaattinen neuroendokriininen kasvain ja karsinoidioireyhtymä. Useimmilla potilailla (92,1 %) oli vähemmän kuin 4 ulostuskertaa/vrk, ja yhdeksää potilasta lukuun ottamatta kaikki saivat somatostatiinianalogihoitoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli virtsan 5-HIAA-pitoisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12. Lähtötilanteessa 5-HIAA:n keskimääräinen erittyminen virtsaan oli 250 mg:n annosta saaneessa ryhmässä (n = 17) 69,1 mg/24 h ja lumeryhmässä (n = 22) 84,8 mg/24 h. Virtsaan erittyneen 5-HIAA:n prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikolla 12 oli lumeryhmässä +97,7 % verrattuna -33,2 %:iin 250 mg:n annosta saaneessa ryhmässä.

Lähtötilanteessa ulostuskertojen keskimääräinen lukumäärä vuorokaudessa oli lumeryhmässä 2,2 (n = 25) ja 250 mg:n annosta saaneessa ryhmässä 2,5 (n = 25). Vuorokauden ulostuskertojen lukumäärän keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 12 viikon aikana oli lumeryhmässä +0,1 ja 250 mg:n annosta saaneessa ryhmässä -0,5. Telotrastaattiettyyli 250 mg paransi ulosteen kiinteyttä (ulosteen muotoa kuvaavalla Bristolin asteikolla mitattuna) lumeeseen verrattuna. Kestävän vasteen (määritelty taulukossa 2) sai telotrastaattiettyyliä 250 mg saaneessa ryhmässä 40 % potilaista (10/25) ja lumeryhmässä 0 % potilaista (0/26) (p = 0,001).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset telotrastaatin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien karsinoidioireyhtymän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Telotrastaattiettyylin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla sekä karsinoidioireyhtymää sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annettu telotrastaattiettyyli imeytyi nopeasti ja muuntui lähes kokonaan aktiiviseksi metaboliitiksi. Suun kautta annetun telotrastaattiettyylin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin 0,53–2,00 tunnin kuluessa ja aktiivisen metaboliitin huippupitoisuudet 1,50–3,00 tunnin kuluessa. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin paastotilassa 500 mg:n kerta-annos telotrastaattiettyyliä (kaksi kertaa suositeltu annostus), telotrastaattiettyylin keskimääräinen C_{max} oli 4,4 ng/ml ja keskimääräinen AUC_{0-inf} 6,23 ng•h/ml. Telotrastaatin keskimääräinen C_{max} oli 610 ng/ml ja keskimääräinen AUC_{0-inf} oli 2320 ng•h/ml.

Lisäksi karsinoidioireyhtymää sairastavissa potilaissa, jotka käyttivät pitkävaikutteisia somatostatiinianalogeja, telotrastaattietyyli muuntui nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi. Farmakokinetiikassa yleensä havaittiin telotrastaattietyylin ja sen aktiivisen metaboliitin parametreissa suurta vaihtelua (variaatiokertoimen [%] vaihteluväli 18 % – 99 %). Telotrastaattietyylin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokineettisten parametrien keskiarvoissa ei ilmennyt muutoksia viikon 24 ja viikon 48 välisenä aikana, mikä viittaa siihen, että vakaa tilaa saavutetaan viikolla 24 tai sitä ennen.

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa runsasrasvaisen aterian yhteydessä otettu 500 mg:n telotrastaattietyyliannos suurensi altistusta kanta-aineelle (C_{max} suureni 112 %, $AUC_{0-tlast}$ 272 % ja $AUC_{0-\infty}$ 264 % verrattuna paastotilaan) ja sen aktiiviselle metaboliitille (C_{max} suureni 47 %, $AUC_{0-tlast}$ 32 % ja $AUC_{0-\infty}$ 33 % verrattuna paastotilaan).

Jakautuminen

Sekä telotrastaattietyyli että sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat yli 99-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu telotrastaattietyyli hydrolysoituu karboksyyliesteraasien välityksellä aktiiviseksi ja pääasialliseksi metaboliitiksi. Telotrastaatin ainoa metaboliitti (aktiivinen metaboliitti), jota oli johdonmukaisesti > 10 % kaikista lääkeaineeseen liittyvistä yhdisteistä plasmassa, oli sen oksidatiivinen dekarboksyloitunut deaminoitunut metaboliitti, LP-951757. Massatasetutkimuksessa systeeminen altistus LP-951757:lle oli noin 35 % verrattuna systeemiseen altistukseen telotrastaatille (aktiiviselle metaboliitille). LP-951757 oli TPH1-entsyymissä farmakologisesti inaktiivinen *in vitro*.

Yhteisvaikutukset

Sytokromit

CYP2B6

Telotrastaatti (aktiivinen metaboliitti) suurensi pitoisuudesta riippuvaisesti CYP2B6 mRNA -pitoisuuksia *in vitro* (yli kaksinkertaisiksi ja > 20 % positiivisesta kontrolliaineesta, ja suurin havaittu vaikutus on samankaltainen kuin positiivisella kontrolliaineella), mikä viittaa mahdolliseen CYP2B6-induktioon (ks. kohta 4.5).

CYP3A4

Telotrastaattietyylin ja sen aktiivisen metaboliitin ei *in vitro* -löydösten perusteella ole osoitettu indusoivan CYP3A4:ää systeemisesti merkityksellisinä pitoisuuksina. Koska telotrastaattietyylin liukoisuus *in vitro* on vähäinen, sen CYP3A4:ää indusoivaa vaikutusta ei ole arvioitu suolistossa oletettavissa olevilla pitoisuuksilla.

Telotrastaattietyyli esti CYP3A4-isoentsyymiä *in vitro*, mikä viittaa mahdolliseen yhteisvaikutukseen CYP3A4:n substraattien kanssa.

Midatsolaamilla (herkkä CYP3A4:n substraatti) tehdyssä kliinisessä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäneessä *in vivo* -tutkimuksessa telotrastaattietyyliannosten toistuva anto pienensi merkittävästi systeemistä altistusta samanaikaisesti annetulle midatsolaamille (ks. kohta 4.5). Kun midatsolaamia annettiin samanaikaisesti 3 mg suun kautta 5 päivää kestäneen telotrastaattihoidon (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa; kaksi kertaa suositeltu annos) jälkeen, midatsolaamin keskimääräinen C_{max} pieneni 25 % ja AUC_{0-inf} 48 % verrattuna yksinään annettuun midatsolaamiin. Myös aktiivisen metaboliitin 1'-hydroksimidatsolaamin C_{max} pieneni 34 % ja AUC_{0-inf} 48 %.

Muut CYP-entsyymit

In vitro -löydösten perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden sytokromi P450 -isoentsyymien kautta.

Karboksyyliesteraasit

Loperamidilla (CES2-estäjällä) oli *in vitro* kohtalainen vaikutus telotrastaattietyylin metaboliaan, ja se vähensi telotrastaatin muodostumista < 30 % (ks. kohta 4.5).

Telotrastaattietyyli esti CES2:ta *in vitro*, ja IC₅₀ oli noin 6,4 mikroM.

Kuljettajaproteiinit

P-glykoproteiini (P-gp) ja monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 2 (MRP2)

Telotrastaattietyyli esti P-gp:tä *in vitro* kliinisesti oleellisina pitoisuuksina, toisin kuin sen aktiivinen metaboliitti.

Telotrastaattietyyli esti MRP2:n välittämää kuljetusta (98-prosenttinen esto).

Kun erityisessä kliinisessä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa tutkittaville, jotka olivat saaneet telotrastaattietyyliä 500 mg kolme kertaa vuorokaudessa (kaksi kertaa suositeltu annos) viiden vuorokauden ajan, annettiin samanaikaisesti suun kautta feksofenadiinia 180 mg:n kerta-annos, feksofenadiinin (P-gp:n ja MRP2:n substraatti) C_{max} ja AUC suurenivat 16 %, Havaitun vähäisen suurenemisen perusteella kliinisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset P-gp:n ja MRP2:n substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP)

Telotrastaattietyyli esti BCRP:tä (IC₅₀ = 20 mikroM) *in vitro*, mutta sen aktiivinen metaboliitti telotrastaatti ei estänyt merkittävästi BCRP:n aktiivisuutta (IC₅₀ > 30 mikroM). BCRP:n estoon perustuvaa lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuutta *in vivo* pidetään vähäisenä.

Muut kuljettajaproteiinit

In vitro -löydösten perusteella kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia muiden kuljettajaproteiinien kanssa ei ole odotettavissa.

Lyhytvaikutteinen oktreotidi

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lyhytvaikutteisen oktreotidin (kolme 200 mikrogramman annosta 8 tunnin välein) vaikutusta Xermelon kerta-annoksen farmakokinetiikkaan, telotrastaattietyylin ja telotrastaatin C_{max} pieneni 83 % ja AUC 81 % (ks. kohta 4.5). 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joka tehtiin karsinoidioireyhtymää sairastavilla aikuispotilailla, joita hoidettiin pitkävaikutteisilla somatostatiinianalogeilla, ei havaittu altistuksen pienenemistä.

Eliminaatio

Suun kautta annetusta ¹⁴C-telotrastaattietyylin 500 mg:n kerta-annoksesta poistui noin 93 %. Suurin osa erittyi ulosteisiin ja alle 1 % virtsaan.

Terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin suun kautta 500 mg:n kerta-annos ¹⁴C-telotrastaattietyyliä, telotrastaattietyylin näennäinen puoliintumisaika oli noin 0,6 tuntia ja sen aktiivisen metaboliitin näennäinen puoliintumisaika oli 5 tuntia. Kolme kertaa vuorokaudessa annetun 500 mg:n annoksen jälkeen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 11 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus:

Telotrastaattia 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla havaittiin vähäistä telotrastaatin kumuloitumista. AUC_{0-4h}-arvoon perustuvan kumuloitumissuhteen mediaani oli 1,55 [minimi 0,25; maksimi 5,00; n = 11; viikko 12], ja yksilöiden välien vaihtelu oli suurta (variaatiokerroin [%] = 72 %). 500 mg:n annosta kolme kertaa vuorokaudessa (kaksi kertaa suositeltu annos) saaneilla potilailla AUC_{0-4h}-arvoon perustuvan kumuloitumissuhteen mediaani oli 1,095 (minimi 0,274; maksimi 11,46; n = 16; viikko 24), ja yksilöiden välien vaihtelu oli suurta (variaatiokerroin [%] = 141,8 %).

Koska yksilöiden välisen vaihtelun on havaittu olevan suurta, kumuloitumista jossakin karsinoidioireyhtymää sairastavien potilaiden alaryhmässä ei voida sulkea pois.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iän vaikutusta telotrastaattietyylin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan ei ole lopullisesti arvioitu. Iäkkäillä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta telotrastaattietyylin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan ei ole lopullisesti arvioitu. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Vain pieni määrä suun kautta annetusta telotrastaattietyylistä poistuu munuaisten kautta (alle 1 % annoksesta erittyy virtsaan), joten munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta kanta-aineen tai sen aktiivisen metaboliitin puhdistumaan.

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on hoidettava varoen.

Vähäisten saatavissa olevien tietojen perusteella telotrastaatin käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei suositella.

Telotrastaattia ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintatutkimuksessa, jossa tutkittaville annettiin 500 mg:n kerta-annos, altistus kanta-aineelle ja sen aktiiviselle metaboliitille (AUC_{0-12h} -arvon perusteella) oli lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla suurempi kuin terveillä tutkittavilla (lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla altistus kanta-aineelle oli 2,3-kertainen ja altistus aktiiviselle metaboliitille 2,4-kertainen, ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla altistus kanta-aineelle oli 3,2-kertainen ja altistus aktiiviselle metaboliitille 3,5-kertainen). 500 mg:n kerta-annos oli hyvin siedetty. Telotrastaatin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon ei suositella. Tietoja ei ole saatavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kaksivuotinen karsinogeenisuustutkimus on parhaillaan meneillään.

Rotilla, joille annettiin telotrastaattietipraattia suun kautta ≥ 1000 mg/kg/vrk annoksina, havaittiin serotoniinin (5-HT) määrän vähenemistä aivoissa. 5-HIAA:n määrä aivoissa pysyi muuttumattomana kaikilla tutkituilla telotrastaattietyyliannoksilla. Altistus on aktiivisen metaboliitin LP-778902:n osalta noin 14-kertainen ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta (750 mg/vrk) aiheutuvaan altistukseen (kokonais-AUC) nähden.

Rotille tehdyssä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneessä 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa haitattomaksi annokseksi (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL) määritettiin 50 mg/kg/vrk. Altistus on aktiivisen metaboliitin LP-778902:n osalta noin 0,4-kertainen ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta (750 mg/vrk) aiheutuvaan altistukseen (kokonais-AUC) nähden. Annoksilla 200 ja 500 mg/kg/vrk havaittiin etumahan ja/tai rauhasmahan rappeutumista/nekroosia ja/tai proteiinipisaroita rauhasmahassa. Maha-suolikanavan mikroskooppiset muutokset palautuivat 4 viikon palautumisjakson aikana. Näiden maha-suolikanavan löydösten merkitystä ihmiselle ei tiedetä.

Kun telotrastaattietipraattia annettiin koirille suun kautta, 200 mg/kg/vrk aiheutti 5-HT:n ja 30 mg/kg/vrk 5-HIAA:n määrän vähenemistä aivoissa. Altistus on aktiivisen metaboliitin LP-778902:n osalta noin 21-kertainen ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta (750 mg/vrk) aiheutuvaan altistukseen (kokonais-AUC) nähden. Kun aktiivista metaboliittia annettiin laskimoon, 5-HT:n ja 5-HIAA:n määrien vähenemistä aivoissa ei havaittu. 5-HIAA:n määrän vähenemisen (johon voi liittyä samanaikainen 5-HT:n määrän väheneminen aivoissa) kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Koirilla tehdyssä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneessä 39 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa haitattomaksi annokseksi (NOAEL) määritettiin 300 mg/kg/vrk. Ainoa kliininen oire oli kaikilla annoksilla nestemäisten ulosteiden yleisyyden lisääntyminen. Altistus on aktiivisen metaboliitin LP-778902:n osalta noin 20-kertainen ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta (750 mg/vrk) aiheutuvaan altistukseen (kokonais-AUC) nähden.

Rotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen. Prenataalisena letaliteetin lisääntyminen (varhaisten ja myöhäisten resorptioiden lisääntyminen) vaikutti rotilla ja kaneilla prenataaliseen kehitykseen, mutta rotilla ei havaittu vaikutuksia postnataaliseen kehitykseen. Parentaalisen, maternaalisen sekä pre- ja postnataalisen toksisuuden osalta haitaton annos (NOAEL) on rotilla 500 mg/kg/vrk, mikä on 3–4 kertaa aktiivisen metaboliitin LP-778902:n enimmäisannoksesta ihmiselle aiheutuva arvioitu altistus (AUC_{0-24}). Kaneilla emoon kohdistuvan toksisuuden ja prenataalisen toksisuuden osalta NOAEL on 125 mg/kg/vrk, mikä on 1,5–4 kertaa aktiivisen metaboliitin LP-778902:n enimmäisannoksesta ihmiselle aiheutuva arvioitu altistus (AUC_{24}).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi, vedetön

Hydroksipropyyliselluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350 (E1521)

Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PCTFE/PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon.

Pakkauskoot: 90 ja 180 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1224/001
EU/1/17/1224/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 syyskuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE
RUE ETHE VIRTON
DREUX
28100
Ranska

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteele ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
telotrastaattietyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää telotrastaattietipraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa telotrastaattietyyliä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

90 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1224/001
EU/1/17/1224/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xermelo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
telotristaattietyyli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ipsen Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit telotristaattityyli

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Xermelo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xermelo on

Tämä lääke sisältää vaikuttavana aineena telotristaattityyliä.

Mihin Xermeloa käytetään

Tätä lääkettä käytetään aikuisille karsinoidioireyhtymäksi kutsutun sairauden hoitoon. Oireyhtymässä syöpäkasvain, josta käytetään nimitystä neuroendokriininen kasvain, vapauttaa serotoniiniksi kutsuttua ainetta verenkiertoon.

Lääkäri määrää tätä lääkettä, jos ripulia ei ole saatu hyvin hallintaan pistoksina annettavilla lääkkeillä, joita kutsutaan somatostatiinianalogeiksi (lanreotidi tai oktreotidi). Jatka näiden muiden lääkkeiden ottamista pistoksina, kun käytät Xermeloa.

Miten Xermelo vaikuttaa

Kun kasvain vapauttaa verenkiertoon liikaa serotoniinia, se voi aiheuttaa ripulia. Xermelo vähentää kasvaimen tuottaman serotoniinin määrää, mikä vähentää ripulia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xermeloa

Älä ota Xermeloa

- jos olet allerginen telotristaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xermeloa:

- jos sinulla on maksasairaus, sillä tätä lääkettä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksasairaus. Lääkäri saattaa päättää pienentää päivittäistä Xermelo-annostasi. Lääkäri myös seuraa maksasi toimintaa.
- jos sinulla on munuaissairaus, sillä tätä lääkettä ei ole tutkittu kattavasti potilailla, joilla on munuaissairaus.

Tarkkaile haittavaikutuksia

Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista tai löydöksistä, jotka viittaavat mahdolliseen maksan toimintahäiriöön:

- (selittämätön) pahoinvointi tai oksentelu, epätavallisen tumma virtsa, ihon tai silmien keltaisuus, oikeanpuoleinen ylävatsakipu.

Lääkäri ottaa verikokeita tarkistaakseen maksasi toiminnan ja päättää, pitääkö sinun jatkaa Xermelon käyttöä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa:

- jos olet tämän lääkkeen käytön aikana alakuloinen tai masentunut tai tavalliset askareesi eivät kiinnosta sinua tai tuota sinulle mielihyvää
- jos sinulla on ummetuksen oireita, sillä telotristaatti vähentää ulostuskertojen lukumäärää.

Tutkimukset

- Lääkäri saattaa teettää verikokeita ennen kuin aloitat tämän lääkkeen oton sekä lääkkeen käytön aikana. Tutkimuksilla tarkistetaan, että maksasi toimii normaalisti.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Xermelo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Xermelo voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta tai muut lääkkeet voivat muuttaa Xermelon vaikutusta. Lääkäri voi joutua muuttamaan lääkeannoksiasi. Kerro lääkärille kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, myös seuraavista:

- ripulilääkkeet. Xermelo ja ripulilääkkeet vähentävät ulostuskertojen lukumäärää, ja samanaikaisesti käytettyinä ne voivat aiheuttaa vaikeaa ummetusta. Lääkäri voi joutua muuttamaan lääkeannoksiasi.
- epilepsialääkkeet, kuten valproiinihappo
- neuroendokriinisen kasvaimen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten sunitinibi tai everolimuusi
- masennuslääkkeet, kuten bupropioni tai sertraliini
- elinsiirron jälkeen käytettävät hylkimisenestolääkkeet, kuten siklosporiini
- kolesterolia alentavat lääkkeet, kuten simvastatiini
- ehkäisytabletit, kuten etinyyliestradioli
- verenpainelääkkeet, kuten amlodipiini
- oktreotidi. Jos tarvitset hoitoa ihon alle annettavilla oktreotidipistoksilla, pistos pitää antaa vähintään 30 minuuttia Xermelon oton jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai saatat tulla raskaaksi. Telotristaatin mahdollisia vaikutuksia lapseen ei tiedetä.

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana.

Älä imetä, jos otat Xermeloa, sillä tämä lääke voi kulkeutua lapseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Telotristaatilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinua väsyttää, älä aja autoa tai käytä työkaluja tai koneita, ennen kuin olosi paranee.

Xermelo sisältää laktoosia

Xermelo sisältää laktoosia (erästä sokeria). Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Xermeloa otetaan

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

Miten paljon lääkettä otetaan

Suosittelun annos on yksi tabletti (250 mg) kolme kertaa päivässä. Xermelon enimmäisannos on 750 mg 24 tunnin aikana.

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää ottaa Xermeloa.

Jos sinulla on maksasairaus, lääkäri saattaa pienentää päivittäistä Xermelo-annostasi.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Ota tämä lääke aina aterian yhteydessä tai pienen ruokamäärän kanssa.
- Jatka somatostatiinianalogien (lanreotidin tai oktreetidin) ottamista pistoksina, kun käytät Xermeloa.

Jos otat enemmän Xermeloa kuin sinun pitäisi

Sinulla voi ilmetä pahoinvointia tai oksentelua, ripulia tai mahakipua. Ota yhteyttä lääkäriin. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohtat ottaa Xermeloa

Jos unohtat ottaa annoksen, ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Jätä unohtunut annos ottamatta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Xermelon otton

Älä lopeta Xermelon ottoa keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa.

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.

Kerro lääkäriin heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- pahoinvointi tai oksentelu, epätavallisen tumma virtsa, ihon tai silmien keltaisuus, oikeanpuoleinen ylävatsakipu. Nämä voivat olla merkkejä maksan toimintahäiriöstä. Se voi näkyä myös verikoetulosten muutoksina, kuten maksaentsyymiarvojen suurenemisena: gammaglutamyylitransferaasin suureneminen (hyvin yleinen, saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä), transaminaasien ja veren alkalisen fosfaatin suureneminen (yleinen, saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä).

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkäriin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset:

- mahakipu (vatsakipu)
- väsymyksen tai heikkouden tunne (uupumus).

Yleiset haittavaikutukset:

- ilmavaivat
- kuume
- päänsärky
- ummetus
- mahan turpoaminen
- heikentynyt ruokahalu
- turvotus (nesteen kertyminen elimistöön).

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xermelon säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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 Xermelo sisältää

- Vaikuttava aine on telotrastaattietyyli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää telotrastaattietipraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa telotrastaattietyyliä.
- Muut aineet ovat: vedetön laktoosi (ks. kohta 2, 'Xermelo sisältää laktoosia'), hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmellosoinatrium, magnesiumstearaatti, kolloidinen vedetön piidioksidi, polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu) (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521) ja talkki (E553b)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin pituus on noin 17 mm ja leveys 7,5 mm, ja sen toisella puolella on merkintä 'T-E' ja toisella '250'. Tabletit on pakattu PVC/PCTFE/PVC/alumiini-läpipainopakkauksiin. Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon.

Koteloissa on 90 tai 180 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

Valmistaja

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

България

Pharmaswiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел: +359 28952 110

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Narbuto g. 5,
08103 Vilnius
Tel. + 370 700 33305

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s.
Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Magyarország

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi
Képviselet
Árbóc utca 6.
H- 1133 Budapest
Tel.: +36-1-555-5930

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Str. 3
D-76275 Ettlingen
Tel.: +49 7243 184-80

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o. Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Selise 26 - 11
13522 Tallinn
Tel: +372 6015540

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16a-1°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίουσ 63 Άλιμος
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

România

Ipsen Pharma
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59,
clădirea HQ Victoriei, Sector 1,
010626, București

Tel: + 40 (021) 231 27 20

España

Ipsen Pharma, S.A.
Torre Realía, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: +386 1 236 47 00

France, Hrvatska

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec
Tel : +421 905 667 410

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8256

United Kingdom

Ipsen Ltd.
190 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3XE
United Kingdom
Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7
20090 Assago (Mi)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla: <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.