

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XERMELO 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab telotristaatetipraati, mis vastab 250 mg etüültelotristaadile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 168 mg laktoosi (veevaba).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kuni valkjad, õhukese polümeerikattega ovaalsed tabletid (ligikaudu 17 mm pikad ja 7,5 mm laiad), mille ühel küljel on pimetrükk "T-E" ja teisel küljel "250".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xermelo kombinatsioonis somatostatiini analoogiga on näidustatud kartsinoidsündroomiga kaasneva kõhulahtisuse raviks täiskasvanutel, kes ei allu piisavalt ravile somatostatiini analoogiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 250 mg kolm korda ööpäevas.

Olemasolevad andmed osutavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Patsientidel, kes ei reageeri selle perioodi jooksul, on soovitatav ravi jätkamise kasulikkust uuesti hinnata.

Tuginedes täheldatud subjektidevahelisele kõrgele varieeruvusele, ei saa välistada akumuleerumist kartsinoidsündroomiga patsientide alamhulgas. Seetõttu ei soovitata suuremate annuste manustamist (vt lõik 5.2).

Vahelejäänud annused

Kui annus jääb võtmata, peaksid patsiendid võtma järgmise annuse järgmisel ettenähtud võtmiskorral. Patsiendid ei tohi võtta kahekordset annust, et korvata vahelejäänud annust.

Eakad (üle 65-aastased)

Puuduvad spetsiifilised annustamissoovitused eakatele patsientidele (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Annuse muutmine ei ole vajalik kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel; patsientidel, kes ei vaja dialüüsi (vt lõik 5.2). Ettevaatusabinõuna on soovitatav, et raske neerukahjustusega patsiente jälgitakse taluvuse vähenemise nähtude suhtes.

Xermelo't ei soovitata kasutada dialüüsravi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (eGFR < 15 mL/min, mis vajab dialüüsi), kuna Xermelo efektiivsus ja ohutus nendel patsientidel ei ole tõestatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (Child–Pugh skoor A), võib olla vajalik annuse vähendamine 250 mg-ni kaks korda ööpäevas vastavalt taluvusele. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child–Pugh skoor B), võib olla vajalik vähendada annust 250 mg-ni üks kord ööpäevas vastavalt taluvusele.

Telotristaati ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor C) (vt lõik 5.2).

Lapsed

Kartsinoidsündroomiga lastel ei ole telotristaati asjakohaselt kasutatud.

Manustamisviis

Suukaudne. Xermelo tuleb manustada koos toiduga (vt lõik 5.1 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Kliinilistes uuringutes täheldati maksaensüümide aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Maksaensüümide laboratoorne jälgimine enne telotristaatravi ja selle ajal on soovitatav kliiniliste näidustuste korral.

Maksakahjustusega patsiente on soovitatav jälgida pidevalt kõrvaltoimete ja maksafunktsiooni halvenemise suhtes.

Patsientidel, kellel tekivad sümptomid, mis viitavad maksatalitluse häirele, tuleb maksaensüüme testida ja ravi telotristaadiga katkestada, kui kahtlustatakse maksakahjustust. Telotristaatravi ei tohi jätkata, kui maksakahjustust ei ole võimalik seletada muu põhjusega.

Kõhukinnisus

Telotristaat vähendab soolemotoorika sagedust. Kõhukinnisust esines patsientidel, kes kasutasid suuremaid annuseid (500 mg). Patsiente tuleb jälgida kõhukinnisuse tunnuste ja sümptomite suhtes. Kõhukinnisuse tekkimisel tuleb uuesti hinnata telotristaadi ja teiste kaasuvate ravimite kasutamist, mis mõjutavad soolemotoorikat.

Depressiivsed häired

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on mõnedel patsientidel, keda raviti telotristaadiga, teatatud depressioonist, meeleolu alanemisest või huvi vähenemisest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid arstile kõigest depressiooni, meeleolu alanemise ja huvi vähenemise sümptomitest.

Laktoosi talumatus

Xermelo sisaldab abiainetena veevaba laktoosi. Harvaesinevate päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju Xermelo'le

Lühitoimeline oktreotiid

Lühitoimelise oktreotiidi samaaegne manustamine koos Xermelo'ga vähendas märkimisväärselt etüül-telotristaadi ja telotristaadi (aktiivse metaboliidi) süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 5.2). Lühitoimelist

oktreotiidi tuleb manustada vähemalt 30 minutit pärast Xermelo manustamist, juhul kui lühitoimelise oktreotiidi ja Xermelo kombineeritud ravi on vajalik.

Karboksüülesteraasi 2 inhibiitorid (CES2)

Loperamiidi inhibitoorne kontsentratsioon (IC₅₀) oli etüültelotristaadi metaboliseerumisel CES2 toimel 5,2 µM (vt lõik 5.2). III faasi kliinilistes uuringutes kombineeriti telotristaati rutiinselt loperamiidiga ilma ohtusprobleemideta.

Xermelo toime teistele ravimitele

CYP2B6 substraadid

Telotristaat indutseerib CYP2B6 *in vitro* (vt lõik 5.2). Samaaegne Xermelo kasutamine võib alandada selliste ravimite efektiivsust, mis on CYP2B6 substraadid (nt valproehape, bupropioon, sertraliin), vähendades nende süsteemset ekspositsiooni. Soovitav on jälgida suboptimaalset efektiivsust.

CYP3A4 substraadid

Samaaegne Xermelo kasutamine võib alandada selliste ravimite efektiivsust, mis on CYP3A4 substraadid (nt midasolaam, everoliimus, sunitiniib, simvastatiin, etinüülöstradiol, amlodipiin, tsüklosporiin, jne), vähendades nende süsteemset ekspositsiooni (vt lõik 5.2). Soovitav on jälgida suboptimaalset efektiivsust.

Karboksüülesteraasi 2 (CES2)substraadid

Samaaegne Xermelo kasutamine võib mõjutada selliste ravimite ekspositsiooni, mis on CES2 substraadid (nt prasugreel, irinotekaan, kapetsitabiin ja flutamiin) (vt lõik 5.2). Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb jälgida suboptimaalset efektiivsust ja ohutust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Viljakas eas naised

Viljakas eas naised peavad telotristaatravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Telotristaadi kasutamise kohta rasedatel puuduvad andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilist toimet (vt lõik 5.3).

Xermelo't ei soovitata raseduse ajal ja viljakas eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas etüültelotristaat ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Telotristaatravi ajal ei tohiks patsiendid last rinnaga toita.

Fertiilsus

Telotristaadi toime uurimiseks inimese fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud. Telotristaat ei mõjutanud fertiilsust loomkatsetes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Telotristaat avaldab vähest mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Pärast telotristaadi manustamist võib tekkida väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed telotristaadiga ravitud patsientidel olid kõhuvalu (26%), suurenenud gamma-glutamüültransferaas (11%) ja väsimus (10%). Kõrvaltoimed olid üldiselt kerge või mõõduka tugevusega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime, mis põhjustas telotristaatravi katkestamise, oli kõhuvalu 7,1%-l patsientidest (5/70).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Kõrvaltoimed, millest teatati ühendatud ohutusandmete kogumis, mis hõlmas 70 kartsinoidsündroomiga patsienti, kes said platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes etüültelotristaati 250 mg kolm korda ööpäevas kombinatsioonis somatostatiini analoogiga (SSA), on loetletud tabelis 1.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide klassi ja esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal). Iga esinemissageduse grupi piires on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Xermelo-ravi saavatel patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired		vähenenud söögiisu	
Psühhiaatrilised häired		depressioon, depressiivne meeleolu	
Närvisüsteemi häired		peavalu	
Seedetrakti häired	kõhuvalu ^a , iiveldus	kõhupuhitus kõhukinnisus, kõhugaasid	rooja ladestumine ^c , soole obstruktsioon
Maksa ja sapiteede häired	gamma-glutamüültransferaasi tõus ^b	alaniin aminotransferaasi tõus (ALAT), aspartaat aminotransferaasi tõus (ASAT), vere aluselise fosfataasi tõus (ALP)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	perifeerne turse, palavik	

^a kõhuvalu (kaasaarvatud üla- ja alakõhuvalu)

^b gamma-glutamüültransferaasi tõus (kaasaarvatud eelistatud gamma-glutamüültransferaasi tõusu terminid, gamma-glutamüültransferaas ja maksafunktsiooni testi kõrvalekalle/ maksaensüümide tõus, mille puhul gamma-glutamüültransferaasi sisaldus suurenes).

^c Rooja ladestumist on täheldatud kliinilise uuringu käigus 500 mg annuse (kahekordne soovitata annus) manustamisel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksaensüümide aktiivsuse tõus

Telotristaatravi saanud patsientidel on teatatud ALAT suurenemisest >3 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) või ALP suurenemisest >2 ULN-i. Enamik juhtudest esines suurema annuse kasutamisel (500 mg). Neid ei ole seostatud samaaegse seerumi üldbilirubiini sisalduse suurenemisega.

Näidud normaliseerusid annustamise katkestamisel, annuse vähendamisel või ravi jätkamisel samas annuses. Maksaensüümide tõusu ravi vt lõik 4.4.

Seedetrakti häired

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime etüültelotristaadiga kolm korda ööpäevas ravitud patsientidel oli kõhuvalu (25,7%; 18/70) võrrelduna platseeboga (19,7%; 14/71). Kõhupuhitusest teatati 7,1%-l 250 mg kolm korda ööpäevas etüültelotristaati saanud patsientidel (5/70), võrreldes 4,2%-ga platseeborühmas (3/71). Kõhugaase oli 5,7%-l 250 mg etüültelotristaadiga ravitud patsientidel (4/70) võrreldes 1,4% -ga (1/71) platseeborühmas. Enamasti oli see kerge või mõõdukas ja ei piiranud ravi uuringu ajal. Kõhukinnisusest teatati 250 mg etüültelotristaadi rühma 5,7% patsientidel (4/70) ja 4,2% patsientidel (3/71) platseeborühmas. Tõsist kõhukinnisust täheldati üldisest ohutuspopulatsioonist (239 patsienti) 3 patsiendil, keda raviti suurema annusega (500 mg).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Telotristaadi üleannustamise kohta inimestel on kliiniline kogemus piiratud. On teatatud seedetrakti häiretest, kaasaarvatud iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu ja oksendamine tervetel vabatahtlikel, kes manustasid ühekordse annusena 1500 mg I faasi uuringus.

Ravi

Üleannustamise ravi peab hõlmama üldist sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained: Erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ATC kood: A16AX15

Toimemehhanism

Nii eelravim (etüültelotristaat) kui selle aktiivne metaboliit (telotristaat) on L-trüptofaani hüdroksülaaside (TPH1 ja TPH2, serotoniini biosünteesi kiirust piiravad etapid) inhibiitorid. Serotoniinil on kriitiline roll paljude oluliste füsioloogiliste protsesside reguleerimisel (sealhulgas seedetrakti sekretsioon, motoorika, põletik ja tundlikkus) ja kartsinoidsündroomiga patsientidel eritub seda ülemäära. Perifeerse TPH1 inhibeerimise kaudu vähendab telotristaat serotoniini tootmist, leevendades sellega kartsinoidsündroomiga seotud sümptomeid.

Farmakodünaamilised toimed

I faasi uuringutes põhjustas etüültelotristaadi manustamine (annusevahemik 100 mg üks kord ööpäevas kuni 500 mg kolm korda ööpäevas) platseeboga võrreldes statistiliselt olulist vere serotoniini ja 24 tunni uriini 5-hüdroksüindooläädikhappe (u5-HIAA) taseme vähenemist algväärtusega võrreldes.

Kartsinoidsündroomiga patsientidel põhjustas telotristaat u5-HIAA vähenemist (vt tabelist 3 uuringu TELESTAR tulemusi ja uuringu TELECAST kohta esitatud teavet). Mõlemas III faasi uuringus täheldati võrreldes platseeboga statistiliselt olulist u5-HIAA vähenemist etüültelotristaadi annusega 250 mg kolm korda ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Telotristaadi efektiivsust ja ohutust kartsinoidsündroomi ravis metastaatiliste neuroendokriinsete kasvajatega täiskasvanud patsientidel, kes said ravi SSA-ga, uuriti 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud mitmekeskuselises III faasi uuringus, mis hõlmas 36-nädalast avatud jätku-uuringut, mille käigus kõiki patsiente raviti telotristaadiga (uuring TELESTAR).

Efektiivsust hinnati kokku 135 patsiendil. Keskmine vanus oli 64 aastat (vahemik 37 kuni 88 aastat), 52% olid meessoost ja 90% olid valge rassi esindajad. Kõigil patsientidel olid hästidiferentseerunud metastaatilised neuroendokriinsed kasvajakud ja kartsinoidsündroom. Nad said ravi SSA-ga ja päevas esines neil ≥ 4 soolte tühjendamist.

Uuring sisaldas 12-nädalast topeltpimedat (*double-blind treatment*, DBT) raviperioodi, mille käigus said patsiendid algselt platseebot (n=45), etüültelotristaati annuses 250 mg (n=45) või suuremas annuses (etüültelotristaat 500 mg; n=45) kolm korda ööpäevas. Uuringu ajal lubati patsientidel kasutada päästeravi (lühitoimeline SSA-ravi) ja kõhulahtisuse ravimeid sümptomite leevendamiseks, kuid nad pidid saama

stabiilses annuses ravi pika toimeajaga SSA-ga DBT perioodi jooksul. Xermelo't võeti 15 minutit enne sööki või 1 tunni jooksul pärast sööki.

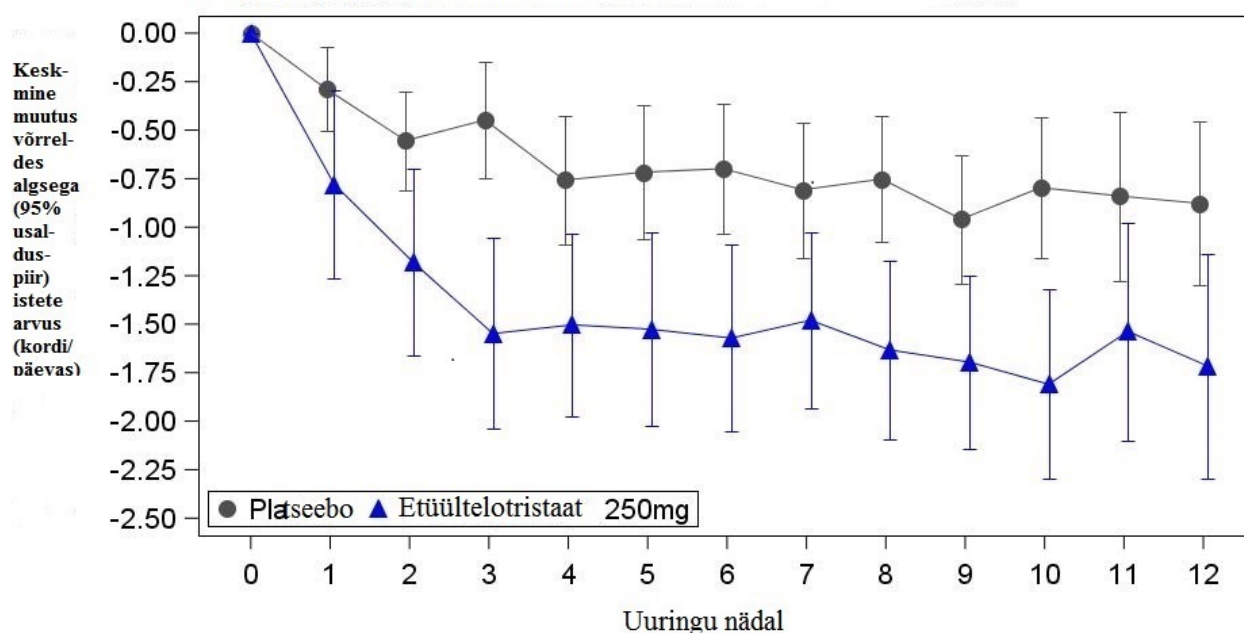
Tabel 2: Soolte tühjendamise reaktsioon (uuring TELESTAR)

	Parameeter	Platseebo	Etüültelotristaat 250 mg kolm korda ööpäevas
Soolte tühjendamisi/ööpäevas algselt	Patsientide arv	45	45
	Algne keskmine (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Esmane tulemusnäitaja: 12 nädala jooksul keskmistatud ööpäevaste soolte tühjendamiste arvu muutus võrreldes algsega	Patsientide arv	45	45
	12 nädala jooksul keskmistatud muutus: keskmine (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Vähimruutude keskmine erinevus	---	-0,6
	Erinevuse 97,5% usalduspiirid	---	-1,16, -0,06
	p väärtus	---	0,01
Püsiva vastusega^b patsientide protsent	Patsientide arv	45	45
	Vastusega patsiendid, n(%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
SD = standardhälve.			
a. Kovariatsioonanalüüs, milles ravirühm ja uriini 5-HIAA stratifikatsioon randomiseerimisel on fikseeritud mõjud ja algne istete arv fikseeritud ühismuutuja.			
b. Määratletud kui ravivastusega patsientide osakaal, kelle soolte tühjendamiste arv ööpäevas on $\geq 50\%$ ajast DBT raviperioodil vähenenud $\geq 30\%$.			
p=0,01			

Telotristaadi täieliku mõju esinemisel (DBT perioodi viimased 6 nädalat) oli vähemalt 30%lise iste sageduse vähenemisega ravivastusega patsientide osakaal 51% (23/45) 250 mg rühmas, võrreldes 22% (10/45) platseeborühmas (*post-hoc* analüüs).

Uuringu 12-nädalasel DBT perioodil täheldati telotristaadi kasutamisel platseeboga võrreldes nädalas keskmist soolte tühjendamiste sageduse vähenemist juba 3 nädala pärast ja suurim vähenemine esines DBT perioodi viimase 6 nädala jooksul (vt joonis 1).

JOONIS 1 - Soolte tühjendamiste keskmine muutus võrreldes algsega uuringunädala kaupa DBT raviperioodil, ravikavatsuslik populatsioon



Märkus: joonisel on kombineeritud aritmeetiline keskmine ja 95% usalduspiir (põhineb tavapärasel ligikaudsusel) algsest päevasest istete arvu muutusest (kordi/päevas), nädala keskmine

Patsientide osakaal, kes teatas ööpäevasest soolte tühjendamiste sageduse vähenemisest algtasemega võrreldes (keskmistatud 12 nädala jooksul) olid:

- patsiendid, kelle soolte tühjendamiste keskmine vähenemine oli vähemalt 1 iste päevas: 66,7% (etüüllootristaat 250 mg) ja 31,1% (platseebo);
- patsiendid, kelle soolte tühjendamiste keskmine vähenemine oli vähemalt 1,5 istet päevas: 46,7% (etüüllootristaat 250 mg) ja 20,0% (platseebo);
- patsiendid, kelle soolte tühjendamiste keskmine vähenemine oli vähemalt 2 istet päevas: 33,3% (etüüllootristaat 250 mg) ja 4,4% (platseebo).

Tabel 3: u5-HIAA eritumine uuringu alguses ja 12. nädalal (uuring TELESTAR)

	Parameeter	Platseebo	Etüüllootristaat 250 mg kom korda ööpäevas
u5-HIAA eritumine (mg/24 tundi) uuringu alguses	Patsientide arv	44	42
	Algne keskmine ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
u5-HIAA eritumise (mg/24 tundi) protsentuaalne muutus 12. nädalal võrreldes algsega	Patsientide arv	28	32
	Protsentuaalne muutus 12. nädalal: keskmine (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Ravi erinevuse hinnang (95% CL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)

CL = usalduspiir; SD = standardhälve; u5-HIAA = uriini 5-hüdroksüindooläädikhape

a. Algsed andmed, mis põhinesid kõigil patsientidel, kelle kohta olid olemas algsed andmed.

b. Statistilised testid kasutasid blokeeritud 2 valimi Wilcoxon astaksummastatistikat (van Eltereni testi), mis oli stratifitseeritud u5-HIAA stratifikatsiooniga randomiseerimisel. Usalduspiirid põhinesid paariserinevuste mediaanväärtuste Hodges-Lehmanni hinnangufunktsioonil.

c. p<0,001

Ravirühmade vahel ei olnud olulist erinevust punetuse ja kõhuvalu tulemusnäitajate osas.

Post-hoc analüüs näitas, et päästeravina kasutatavate lühitoimelise SSA igapäevaste süstide keskmine arv 12-nädalasel DBT perioodil oli 250 mg etüültelotristaadi ja platseeborühmades vastavalt 0,3 ja 0,7.

Korraldati patsientide uuringust lahkumise intervjuu eelnevalt kindlaksmääratud alluuring, et hinnata sümptomite leevenemise asjakohasust ja kliinilist tähendust 35 patsiendil. Pimendatud osalejatele esitati küsimusi, et täiendavalt iseloomustada uuringu jooksul kogetud muutuste taset. 12 patsienti olid „väga rahul“ ja kõik neist said telotristaati. Platseebot saavate patsientide hulgas olid „väga rahul“ 0/9 (0%), 250 mg kolm korda ööpäevas etüültelotristaati saavate patsientide hulgas 5/9 (56%) ja suuremat etüültelotristaadi annust saavate patsientide hulgas 7/15 (47%).

Uuringu topeltpime-perioodil (DBT) lõpetas ühtekokku 18 patsienti (13,2%) uuringu ennetähtaegselt: 7 patsienti platseeborühmas, 3 etüültelotristaadi 250 mg rühmas ja 8 suurema annusega rühmas. 12-nädalase DBT perioodi lõpus alustas 115 patsienti (85,2%) 36-nädalast avatud pikendusperioodi, mil kõik patsiendid tiitriti saama suuremat etüültelotristaadi annust (500 mg) kolm korda ööpäevas.

Sarnase ülesehitusega III faasi uuringus (TELECAST) hinnati ravi efektiivsust kokku 76 patsiendil. Keskmine vanus oli 63 aastat (vahemik 35 kuni 84 aastat), 55% olid meessoost ja 97% olid valge rassi esindajad. Kõigil patsientidel oli hästidiferentseerunud metastaatiline neuroendokriinkasvaja koos kartsinoidsündroomiga. Enamikul patsientidest (92,1%) oli vähem kui 4 soolte tühjendamiste ööpäevas ja kõik patsiendid peale 9 isiku said SSA-ravi.

Esmane tulemusnäitaja oli u5-HIAA protsentuaalne muutus võrreldes algsega 12. nädalal. Keskmine u5-HIAA eritumine uuringu alguses oli 69,1 mg/24 tunni kohta 250 mg rühmas (n=17) ja 84,8 mg/24 tunni kohta platseeborühmas (n=22). u5-HIAA eritumise protsentuaalne muutus võrreldes uuringu algusega oli 12. nädalal +97,7% platseeborühmas ja -33,2% 250 mg rühmas.

Soolte tühjendamiste keskmine arv ööpäevas oli platseeborühmas (n=25) ja 250 mg rühmas (n=25) uuringu alguses vastavalt 2,2 ja 2,5. Ööpäevase istete arvu muutus võrreldes algsega oli platseebo ja 250 mg rühmas 12. nädalal keskmiselt vastavalt +0,1 ja -0,5. Etüültelotristaati 250 mg puhul oli väljaheite konsistents Bristolii roojaskaalal (*Bristol Stool Form Scale*) parem kui platseebo puhul. Võrreldes 0%-ga platseeborühmas (0/26) (p=0,001) oli etüültelotristaadi 250 mg rühmas püsiva vastusega (nagu määratletud tabelis 2) 40% patsientidest (10/25).

Telotristaadi pikaajalist ohutust ja taluvust hinnati mitte otsustava tähtsusega (mitterandomiseeritud) mitmekeskuselises avatud pikaajalises laiendatud III faasi uuringus. Kõik patsiendid, kes olid osalenud mistahes eelnevas II või III faasi kartsinoidsündroomi uuringus, olid sobilikud uuringusse kaasamiseks sama annuse ja annustamisskeemiga, mis määrati originaaluuringus, vähemalt 84 nädala pikkuseks raviks. Uusi olulisi ohutussignaale ei tuvastatud.

Selle uuringu teiseks eesmärgiks oli hinnata patsientide elukvaliteeti 84 nädala jooksul. Elukvaliteet oli üldjuhul kogu uuringu jooksul stabiilne.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama telotristaadiga korraldatud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kartsinoidsündroomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etüültelotristaadi ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat on iseloomustatud tervetel vabatahtlikel ja kartsinoidsündroomiga patsientidel.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele imendus etüültelotristaati kiiresti ja konverteeriti peaaegu täielikult aktiivseks metaboliidiks. Etüültelotristaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati 0,53 kuni 2,00 tunni jooksul ja aktiivse metaboliidi maksimaalne plasmakontsentratsioon 1,50 kuni 3,00 tundi pärast suukaudset manustamist.

Pärast seda, kui tervetele isikutele manustati paastutingimustes 500 mg etüültelotristaati (kahekordne soovitatav annus), oli etüültelotristaadi keskmine C_{max} 4,4 ng/ml ja AUC_{0-inf} 6,23 ng/tunnis/ml. Telotristaadi keskmine C_{max} oli 610 ng/ml ja AUC_{0-inf} oli 2320 ng/tunnis/ml.

Pikatoimelise SSA-ga ravitud kartsinoidsündroomiga patsientidel esines samuti etüültelotristaadi kiire konversioon aktiivseks metaboliidiks.

Üldises farmakokineetikas täheldati etüültelotristaadi ja selle aktiivse metaboliidi parameetrite suurt varieeruvust (% CV vahemik 18% kuni 99%). Etüültelotristaadi ja selle aktiivse metaboliidi keskmised farmakokineetilised parameetrid ei muutunud 24. ja 48. nädala vahel, mis viitab tasakaaluseisundi saavutamisele 24. nädalal või enne seda.

Toidu mõju

Toidu mõju uuringus põhjustas 500 mg etüültelotristaadi manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga lähteaine (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ ja $AUC_{0-\infty}$ olid vastavalt 112%, 272% ja 264% suuremad võrreldes paastuseisundiga) ja selle aktiivse metaboliidi (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ ja $AUC_{0-\infty}$ olid vastavalt 47%, 32% ja 33% suuremad võrreldes paastuseisundiga) suurema ekspositsiooni.

Jaotumine

Nii etüültelotristaati kui ka tema aktiivne metaboliit seotakse >99% inimese plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist hüdrolyüsatakse etüültelotristaati karboksüülesteriitide kaudu selle aktiivseks ja peamiseks metaboliidiks. Ainuke telotristaadi metaboliit (aktiivne metaboliit), mis oli järjepidevalt suurem kui 10% kogu ravimiga seotud plasmakogusest, oli selle oksüdatiivne dekarboksüleeritud deamiinitud metaboliit LP-951757. Süsteemne kokkupuude LP-951757-ga oli massibilansi uuringus ligikaudu 35% telotristaadi (aktiivne metaboliit) süsteemsest kokkupuutest. LP-951757 oli *in vitro* farmakoloogiliselt inaktiivne TPH1.

Koostoimed

Tsütokroomid

CYP2B6

Telotristaati (aktiivne metaboliit) põhjustas *in vitro* CYP2B6 mRNA sisalduse kontsentratsioonist sõltuva tõusu (>kahekordse tõusu ja >20% positiivse kontrolli, mille maksimaalne täheldatav toime on positiivse kontrolliga sarnane), mis viitab võimalikule CYP2B6 induktsioonile (vt lõik 4.5).

CYP3A4

Etüültelotristaati ja selle aktiivne metaboliit ei olnud *in vitro* leidude põhjal süsteemselt relevantsetes kontsentratsioonides CYP3A4 indutseerijad. Etüültelotristaadi kui CYP3A4 indutseerija potentsiaali ei hinnatud kontsentratsioonides, mida võib oodata intestinaalsel tasemel, selle *in vitro* madala lahustuvuse tõttu.

In vitro telotristaadi ja CYP3A4 allosteerilise koostoime tulemusena, väheneb midasolaami muundumine 1'-OH-MDZ-ks ning suureneb muundumine 4-OH-MDZ-ks.

Kliinilises ravimite koostoimete uuringus (*drug-drug interaction*, DDI) *in vivo* midasolaamiga (CYP3A4 tundlik substraat), millele järgnes mitmete etüültelotristaadi annuste manustamine, vähenes oluliselt samaaegne midasolaami süsteemne ekspositsioon (vt lõik 4.5).

Kui 3 mg midasolaami koosmanustati suukaudselt pärast 5-päevast 500 mg kolm korda ööpäevas (kahekordne soovitatav annus) etüültelotristaadi ravi, siis midasolaami keskmine C_{max} ja AUC_{0-inf} vähenesid vastavalt 25% ja 48%, võrreldes midasolaami manustamisega eraldi. Keskmine C_{max} ja AUC_{0-inf} aktiivse metaboliidi, 1'-hüdroksümidasolaami puhul vähenesid samuti, vastavalt 34% ja 48%.

Teised CYP-d

In vitro leidude põhjal ei ole oodata kliiniliselt olulist koostoimet teiste P450 tsütokroomidega.

Karboksüülesterasid

Loperamiidi inhibitoorne kontsentratsioon (IC_{50}) oli telotristaateetüüli metaboliseerumisel CES2 toimel 5,2 μM (vt lõik 4.5). Etüültelotristaat inhibeeris *in vitro* CES2 IC_{50} -ga ligikaudu 0.56 μM .

Transportijad

P-glükoproteiin (P-gp) ja mitme-ravimi resistentsusega assotsieeritud valk 2 (MRP-2)

In vitro inhibeeris etüültelotristaat P-glükoproteiini, kuid tema aktiivne metaboliit kliinilistes annustes mitte. Etüültelotristaat inhibeeris MRP2-vahendatud transporti (98% inhibeerimine).

Spetsiifilises kliinilises ravimite koostoimete uuringus suurenesid feksofenadiini (P-gp ja MRP-2 substraat) C_{max} ja AUC 16%, kui ühekordne 180 mg feksofenadiini annus koosmanustati suukaudselt 5 päeva jooksul koos 500 mg etüültelotristaadiga kolm korda ööpäevas (kahekordne soovitatav annus). Põhinedes täheldatud vähesel kasvul, on kliiniliselt olulised koostoimed P-gp ja MRP-2 substraatidega ebatõenäolised.

Rinnavähi-resistentne proteiin (BCRP)

In vitro inhibeerib etüültelotristaat BCRP ($IC_{50}=20 \mu M$), aga selle aktiivne metaboliit telotristaat ei näidanud märkimisväärset BCRP aktiivsuse inhibeerimist ($IC_{50}>30 \mu M$). Ravimite võimalikku koostoimet *in vivo* BCRP inhibeerimise kaudu peetakse madalaks.

Teised transportijad

In vitro leidude põhjal ei ole oodata kliiniliselt olulist koostoimet teiste transportijatega.

Lühitoimeline oktreotiid

Lühitoimelise oktreotiidi uuring (kolm 200 mikrogrammist annust, mis manustati 8 tunniste vahedega) Xermelo ühekordse annuse farmakokineetikale tervetel vabatahtlikel, näitas etüültelotristaadi C_{max} ja AUC vähenemist 83% ja telotristaadi C_{max} ja AUC vähenemist 81% (vt lõik 4.5).

12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud mitmekeskuselises kliinilises uuringus kartsinoidsündroomiga pikatoimelise SSA-raviga täiskasvanud patsientidel ei täheldatud vähenenud ekspositsioone.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe

Maohappe vähendajad

Telotristaateetüüli (Xermelo, etüültelotristaadi hipuraatsool) samaaegsel kasutamisel koos maohappe vähendajatega (omeprasool, famotidiin) suurenes etüültelotristaadi AUC 2...3-kordselt, samas kui aktiivse metaboliidi (telotristaat) AUC ei muutunud. Kuna etüültelotristaat konverteeritakse kiiresti selle aktiivseks metaboliidiks, mis on > 25 korda aktiivsem kui etüültelotristaat, ei ole annuse kohandamine vajalik kui Xermelo't kasutatakse koos maohappe vähendajatega.

Eritumine

Pärast ^{14}C -etüültelotristaadi 500 mg üksikannuse suukaudset manustamist tuvastati ligikaudu 93% annusest. Enamus annusest elimineerus roojaga.

Suukaudse manustamise järgselt erituvad etüültelotristaat ja telotristaat neerude kaudu vähesel määral (alla 1% annusest on tuvastatav uriinist). 250 mg etüültelotristaadi üksikannuse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele, oli etüültelotristaadi kontsentratsioon uriinis kvantifikatsiooni piiril või alla selle (<0,1 ng/ml). Telotristaadi renaalne kliirens oli 0,126 l/h.

Etüütelotristaadi näiv poolväärtusaeg normaalsetel tervetel vabatahtlikel pärast ^{14}C -etüütelotristaadi 500 mg üksikannuse suukaudset manustamist oli ligikaudu 0,6 tundi ja selle aktiivse metaboliidi poolväärtusaeg oli 5 tundi. Pärast 500 mg manustamist kolm korda ööpäevas oli näiv terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 11 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Patsientidel, keda raviti 250 mg kolm korda ööpäevas, täheldati kerget telotristaadi sisalduse suurenemist akumulatsiooni suhte mediaaniga 1,55 [miinimum 0,25; maksimum 5,00; n=11; 12. nädal], mis põhineb $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ ja on suure subjektidevahelise varieeruvusega (% CV = 72%).

Patsientidel, keda raviti 500 mg kolm korda ööpäevas (kahekordne soovitatav annus), täheldati akumulatsiooni suhte mediaani 1,095 (miinimum 0,274; maksimum 11,46; n=16; 24. nädal), mis põhineb $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$ ja on suure subjektidevahelise varieeruvusega (%CV = 141,8%). Täheldatud suure subjektidevahelise varieeruvuse tõttu ei saa kartsinoidsündroomiga (CS) patsientide alarühma akumulatsiooni välistada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanuse mõju etüütelotristaadi ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikale ei ole lõplikult hinnatud. Eakate populatsioonis ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustuse mõju hindamiseks 250 mg telotristaadi üksikannuse farmakokineetikale, viidi läbi uuring. Uuringusse kaasati 8 raske kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega osalejat, kes ei vajanud dialüüsi [eGFR ≤ 33 ml/min skriinimise ajal ja ≤ 40 ml/min päeval enne annustamist] ning 8 tervet või kerge kahjustusega osalejat [eGFR ≥ 88 ml/min skriinimise ajal ja ≥ 83 ml/min päeval enne annustamist].

Raske kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel täheldati etüütelotristaadi maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} suurenemist (1,3- kordselt) ja selle aktiivse metaboliidi telotristaadi ekspositsiooni (AUC) (1,52-kordselt) ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni C_{max} suurenemist võrreldes tervete või kerge kahjustusega osalejatega.

Peamiste plasma LP-778902 farmakokineetiliste parameetrite variaabelsus oli suurem raske kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega osalejatel, kelle CV% kõikus 53,3%-st $C_{\text{max-i}}$ puhul kuni 77,3%-ni AUC puhul võrreldes tervete või kerge kahjustusega osalejatega, kellel kõikus see vastavalt 45,4%-st $C_{\text{max-i}}$ puhul kuni 39,7%-ni AUC puhul.

Raske kuni mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega osalejad talusid 250 mg üksikannuse manustamist hästi.

Üldiselt ei põhjustanud raske kuni mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus kliiniliselt olulisel määral muutusi etüütelotristaadi ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetilises profiilis või ohutuses. Seega annuse kohandamine ei tundu olevat vajalik kerge, mõõduka või raske neerufunktsioonikahjustusega patsientidel; kes ei vaja dialüüsi. Võttes arvesse täheldatud suurt variaabelsust, soovitatakse ettevaatusabinõuna raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente jälgida taluvuse vähenemise nähtude suhtes.

Efektiivsus ja ohutus dialüüsravi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (eGFR < 15 mL/min/1,73 m², mis vajab dialüüsi) ei ole tõestatud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksakahjustuse uuring viidi läbi kerge kuni mõõduka maksakahjustusega osalejatel ja tervetel vabatahtlikel. 500 mg üksikannusega oli võrreldes tervete vabatahtlikega lähteaine ja selle aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$ alusel) suurem kerge maksakahjustusega patsientidel (vastavalt 2,3 ja 2,4 korda) ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vastavalt 3,2 ja 3,5 korda).

Ühekordse 500 mg annuse manustamist taluti hästi. Põhinedes taluvusele võib kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Child–Pugh skoor A või B) olla vajalik annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Lisaks viidi läbi maksakahjustuse uuring raske maksakahjustusega osalejatel ja tervetel vabatahtlikel. 250 mg üksikannusega suurenes raske maksakahjustusega osalejatel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga

osalejatega lähteaine ekspositsioon (AUC_t ja C_{max}) vastavalt 317% ja 529,5% ning aktiivse metaboliidi ekspositsioon (AUC_t , AUC_{inf} , ja C_{max}) vastavalt 497%, 500% ja 217%. Lisaks suurenes aktiivse metaboliidi poolväärtusaeg; raske maksakahjustusega patsientidel oli keskmiseks poolväärtusajaks 16 tundi võrreldes 5,47 tunniga tervetel vabatahtlikel. Tuginedes nendele andmetele, ei ole telotristaatetipraadi kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel (Child–Pugh skoor C) soovitatav (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel täheldati telotristaatetipraadi suukaudsete annuste puhul ≥ 1000 mg/kg/ööpäevas serotoniin 5-HT vähenemist ajus. Aju 5-HIAA tasemed ei muutunud kõigi uuritud etüütelotristaadi annuste puhul. See on ligikaudu 14 korda suurem inimekspositsioonist (kogu AUC) aktiivse metaboliidi LP-778902 maksimaalse soovitatava inimannuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) 750 mg/ööpäevas korral.

26-nädalases korduvtoksilisuse uuringus rottidel määrati kindlaks annuse 50 mg/kg/ööpäevas täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase (*No-Observed Adverse Effect Level*, NOAEL). See on ligikaudu 0,4-kordne inimekspositsioon (kogu AUC) aktiivse metaboliidi LP-778902 MRHD 750 mg/ööpäevas korral. 200 ja 500 mg/kg/ööpäevas annuste korral täheldati mao mitteglandulaarse ja/või glandulaarse osa degeneratsiooni/nekroosi ja/või sagenenud valgutilk glandulaarses osas.

Seedetrakti mikroskoopilised muutused pöördusid 4-nädalase taastumisperioodi jooksul. Nende seedetrakti kõrvaltoimete asjakohasus inimestele on teadmata.

Koertel täheldati ajus 5-HT ja 5-HIAA sisalduse vähenemist telotristaatetipraadi suukaudsete annuste puhul vastavalt 200 mg/kg/ööpäevas ja 30 mg/kg/ööpäevas. See on ligikaudu 21-kordne inimekspositsioon (kogu AUC) aktiivse metaboliidi LP-778902 MRHD 750 mg/ööpäevas korral. Pärast aktiivse metaboliidi intravenooset manustamist ei täheldatud ajus 5-HT ja 5-HIAA sisalduse vähenemist. Ajus 5-HIAA sisalduse vähenemise, millega kaasneb või ei kaasne samaaegne 5-HT sisalduse vähenemine ajus, kliiniline olulisus ei ole teada.

39-nädalases korduvtoksilisuse uuringus koertel määrati kindlaks 300 mg/kg/ööpäevas NOAEL. Kliinilised nähud olid kõigi annuste korral piiratud vedela väljaheite sageduse suurenemisega. See on ligikaudu 20-kordne inimekspositsioon (kogu AUC) aktiivse metaboliidi LP-778902 MRHD 750 mg/ööpäevas korral.

Telotristaatetipraadi kartsinogeensust uuriti transgeensetel hiirtel (26 nädalat) ja rottidel (104 nädalat). Need uuringud kinnitasid, et telotristaadi manustamisel hiirtele ja rottidele vastavalt ligikaudu 10...15 või 2...4,5 korda suuremates annustes võrreldes aktiivse metaboliidi MRDH inimekspositsiooniga, ei suurenenud kasvajate esinemissagedus kummalgi liigil ja sool.

Rottidel ei esinenud kõrvaltoimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele. Rottide ja küülikute sünnieelset arengut mõjutas sünnieelsete surmade suurenemine (varase ja hilise resorptsiooni suurenemine), samas kui rottidel ei täheldatud kõrvaltoimeid sünnijärgsele arengule. Rottidel on paternaarse / maternaalse / prenataalse ja postnataalse toksilisuse NOAEL 500 mg/kg/ööpäevas, mis vastab 3 kuni 4 kordsele inimekspositsioonile (AUC_{0-24}) aktiivse metaboliidi LP-778902 MRHD korral. Küülikutel on maternaalse ja prenataalse toksilisuse NOAEL 125 mg/kg kohta/ööpäevas, mis vastab 1,5 kuni 4-kordsele inimekspositsioonile (AUC_{0-24}) aktiivse metaboliidi LP-778902 MRHD korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti koostis

Veevaba laktoos

Hüdroksüpropüültselluloos

Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate

Polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/PVC/Al blister
Blistrid on pakitud karpi.

Pakendi suurused 90 ja 180 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE
RUE ETHE VIRTON
DREUX
28100
Prantsusmaa

B. HANKE-JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xermelo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
etüültelotristaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab telotristaatetipraati, mis vastab 250 mg etüültelotristaadile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

90 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

xermelo

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC {number}
SN {number}
NN {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xermelo 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
etüültelotristaat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Ipsen Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

XERMELO 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid etüültelotristaat

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigest võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on XERMELO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne XERMELO võtmist
3. Kuidas XERMELO´d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas XERMELO´d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on XERMELO ja milleks seda kasutatakse

Mis on XERMELO

See ravim sisaldab toimeainena etüültelotristaati.

Milleks XERMELO´t kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel seisundi korral, mida nimetatakse kartsinoidsündroomiks. See juhtub, kui kasvaja, mida nimetatakse „neuroendokriinseks kasvajaks“, vabastab serotoniini teie vereringesse.

Teie arst kirjutab teile seda ravimit, kui teie kõhulahtisus ei allu hästi ravile süstitavate ravimitega, mida nimetatakse „somatostatiini analoogideks“ (lanreotiid või oktreetiid). Te peate nende süstimist jätkama XERMELO võtmise ajal.

Kuidas XERMELO toimib

Kui kasvaja vabastab liiga palju serotoniini teie vereringesse, võib teil tekkida kõhulahtisus. See ravim toimib nii, et vähendab kasvaja poolt toodetud serotoniini hulka. See vähendab kõhulahtisust.

2. Mida on vaja teada enne XERMELO võtmist

XERMELO´t ei tohi kasutada

- kui olete telotristaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne XERMELO võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on maksaprobleemid. See on vajalik, kuna seda ravimit ei soovitata kasutada raskete maksaprobleemidega patsientidel. Teie arst võib otsustada vähendada teie XERMELO ööpäevast annust juhul, kui teil on kerge kuni mõõduka raskusega maksaprobleemid. Teie arst jälgib ka teie maksa;

- teil on lõppstaadiumis neeruhaigus või te saate dialüüsi. See on vajalik, kuna seda ravimit ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kes vajavad dialüüsi.

Jälgige kõrvaltoimeid:

Rääkige oma arstile kohe, kui te täheldate järgmisi märke ja sümptomeid, mis mis näitavad, et teie maks ei pruugi korralikult toimida:

- tunnete end haigena või olete haige (seletamatu iiveldus või oksendamine), ebanormaalselt tume uriin, kollane nahk või silmad, valu kõhu paremal ülaosas;

Teie arst teeb maksa kontrollimiseks vereanalüüse ja otsustab, kas te peaksite selle ravimi võtmist jätkama.

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te tunnete end kurvana, depressiivsena või kui tunnete, et teil pole mingit huvi või mingit rõõmu tavapära tegevustest selle ravimi võtmise ajal;
- kui teil on kõhukinnisuse nähud, sest telotristaat aeglustab teie soolemootorikat.

Testid

Enne ravimi võtmist või selle võtmise ajal võib teie arst teha vereanalüüse. Selle eesmärk on kontrollida, kas teie maks toimib normaalselt.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei soovitata alla 18-aastastele patsientidele. Seda seetõttu, et antud vanuserühmas ei ole seda ravimit uuritud.

Muud ravimid ja Xermelo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimeid. Seda seetõttu, et XERMELO võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimimist või mõningad teised ravimid võivad mõjutada XERMELO toimimist. See võib tähendada, et teie arstil on vaja muuta teie poolt võetavat annust (annuseid).

Te peate rääkima oma arstile igast ravimist, mida võtate, kaasaarvatud:

- kõhulahtisuse ravimid. Xermelo ja teised ravimid vähendavad teie soolemootorikat ja võivad koos põhjustada tugevat kõhukinnisust. Teie arstil võib olla vaja muuta teie ravimite annuseid;
- epilepsiaravimid, näiteks valproehape;
- teie neuroendokriinkasvaja raviks kasutatavad ravimid, näiteks sunitiib või everoliimus;
- depressiooniravimid, näiteks bupropioon või sertraliin;
- ravimid, mida kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks, näiteks tsüklosporiin;
- kolesterooli taseme alandamiseks kasutatavad ravimid, näiteks simvastatiin;
- suukaudsed kontratseptiivid, näiteks etinüülöstradiool;
- kõrge vererõhu raviks kasutatavad ravimid, näiteks amlodipiin;
- ravimid, mida kasutatakse teatud tüüpi vähi raviks, nt irinotekaan, kapetsitabiin ja flutamiid;
- ravimid, mida kasutatakse verehüübimise vähendamiseks, nt prasugreel;
- oktreotiid. Kui te vajate ravi oktreotiidi nahaaluste süstidega, peaksite saama oma süstid vähemalt 30 minutit pärast Xermelo võtmist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge võtke seda ravimit, kui te olete rase või soovite rasestuda. Ei ole teada, kuidas telotristaat võib lapsele mõjutada.

Selle ravimi võtmise ajal peavad naised kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Xermelo võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita, kuna see ravim võib teie lapsele edasi kanduda.

Autojuhtmine ja masinatega töötamine

Telotristaat võib vähesel määral mõjutada teie võimet juhtida autot või kasutada mis tahes tööriistu või masinaid. Kui tunnete väsimust, peaksite ootama, kuni tunnete ennast paremini enne sõitmist või tööriistade või masinate kasutamist.

XERMELO sisaldab laktoosi

Xermelo sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkrut). Kui teie arst on teile öelnud, et teil on talumatus teatud suhkrute vastu, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

3. Kuidas XERMELO´t võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Soovitav annus on üks (250 mg) tablett kolm korda ööpäevas. Xermelo maksimaalne annus on 750 mg 24 tunni jooksul.

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Xermelo´t võtma.

Kui teil on maksaprobleemid, võib teie arst otsustada teie ööpäevast Xermelo annust vähendada.

Võttes seda ravimi:

- võtke seda ravimit alati söögi ajal või koos mõne toiduainega;
- Xermelo võtmisel peate jätkama somatostatiini analoogide (lanreotiidi või oktreotiidi) süstimist.

Kui te võtate Xermelo´t rohkem kui ette nähtud

Te võite tunda end haigena või jääda haigeks, võib tekkida kõhulahtisus või kõhuvalu. Rääkige oma arstiga. Võtke oma ravimikarp arsti juurde kaasa.

Kui te unustate Xermelo´t võtta

Kui te unustate oma annuse võtta, võtke järgmine annus ettenähtud ajal, jätke unustatud annus vahele.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Xermelo võtmise

Ärge lõpetage Xermelo võtmist ilma arstiga rääkimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage oma arsti otsekohe, kui te märkate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest:

Tunnete end haigena või olete haige, ebanormaalselt tume uriin, kollane nahk või silmad, valu kõhu paremal ülaosas. Need võivad olla märgid sellest, et teie maks ei tööta korralikult. Seda võib näidata ka muutus vereanalüüside tulemustes, nagu maksaensüümide aktiivsuse suurenemine: gamma-glutamüültransferaas (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 inimest 10-st), transaminaasid ja vere aluseline fosfataas (sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).

Muud kõrvaltoimed

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate endal järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st):

- kõhuvalu
- väsimustunne või nõrkus
- iiveldus

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 10-st):

- gaasid
- palavik
- peavalu

- kõhukinnisus
- kõhupiirkonna paistetis
- söögiisu langus
- tursed (vedeliku kogunemine kehas)
- depressioon, te võite kogeda enesekindluse vähenemist, motivatsioonilangust, kurbust või meeleolu langust

Aeg- ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1-l inimesel 100-st):

- Mõju väljaheitele (sooleummistus, rooja ladestumine), teil võib tekkida kõhukinnisus, vesine kõhulahtisus, kahvatu nahk (aneemia), iiveldus, oksendamine, kehakaalu langus, seljavalu või kõhuvalud, eriti pärast söömist või urineerimise vähenemine.

Õelge otsekohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

- Hingamisprobleemid, kiire südamelöögisagedus, palavik, uriinipidamatus (võimetus kontrollida urineerimist), segasus, pearinglus või agiteeritus.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate endal mõnda ülaltoodud kõrvaltoimet.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([V lisa](#)), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas XERMELO't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida XERMELO sisaldab

- Toimeaine on etüültelotristaat. Üks tablett sisaldab telotristaatetipraati, mis vastab 250 mg etüültelotristaadile.
- Teised koostisosad on: Veevaba laktoos (vt lõik „Xermelo sisaldab laktoosi“), hüdroksüpropüültselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, koloidne veevaba ränidioksiid, polü(vinüülalkohol) (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203), titaandioksiid (E171), makrogool 3350 (E1521) ja talk (E553b).

Kuidas XERMELO välja näeb ja pakendi sisu

Tabletid on valged kuni valkjad, ovaalsed, õhukese polümeerikattega. Üks tablett on ligikaudu 176 mm pikk ja 7,5 mm lai, ühel küljel on pimetrükk „T-E“ ja teisel küljel „250“. Tabletid on pakitud PVC/PCTFE/PVC/Al blistrisse. Blistrid on pakitud karpi.

Karbid sisaldavad 90 ja 180 tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prantsusmaa

Tootja

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
France

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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 pārstāvniecība Latvijā
Kalnciema iela 33-5
Rīga
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
T. Narbuto g. 5,
08105 Vilnius
Tel: + 370 700 33305

Česká republika

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

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Váci út 33 IX. em.
1134 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
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Polska

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

Eesti

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

Portugal

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France, Hrvatska

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

Ireland

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

Italia

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

România

Ipsen Pharma România SRL
Sectorul 1, Strada Grigore Alexandrescu nr. 59,
Etaj 1
Bucureşti, 010623
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Zámocká 3
SK-811 01 Bratislava
Slovenská republika
Tel: + 420 242 481 821

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Harvaesinevate haiguste ja nende ravi kohta leiate linke ka teistele veebisaitidele.