

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xermelo 250 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha telotristat etiprate, ekwivalenti għal 250 mg ta' telotristat ethyl.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula fiha 168 mg ta' lactose (bħala anhydrous).
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita, ovali, ta' lewn minn abjad sa abjad jagħti fil-griz (madwar 17 mm twal u 7.5 mm wiesa') b' 'T-E' imnaqqxa fuq naħa waħda u '250' imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xermelo huwa indikat għall-kura ta' dijarea tas-sindrome karċinojde flimkien ma' terapija b'analogi ta' somatostatin (SSA, somatostatin analogue) f'adulti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat minn terapija b'SSA.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożologija

Id-doża rakkomandata hija ta' 250 mg tliet darbiet kuljum (tid).

Data disponibbli tissuggerixxi li rispons kliniku normalment jinkiseb fi żmien 12-il ġimgħa ta' kura. Hu rakkomandat li tevalwa mill-ġdid il-benefiċċju tat-tkomplija tat-terapija f'pazjent li ma jkollux rispons fil-medda ta' dan il-perjodu ta' żmien.

Ibbażat fuq il-varjabilità għolja osservata bejn l-individwi, akkumulazzjoni f'sottogrupp ta' pazjenti bis-sindrome karċinojde ma tistax tiġi eskluża. Għalhekk, it-teħid ta' doži oghla mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Fil-każ ta' doża maqbuża, il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża sussegwenti tagħhom fil-punt tal-ħin skedat li jmiss. Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu doża doppja biex ipattu għal kull doża li jkunu nsew jieħdu.

Anzjani (li jkollhom 65 sena u aktar)

L-ebda rakkomandazzjonijiet speċifiċi tad-doża mhuma disponibbli għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhija meħtieġa l-ebda bidla fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi; li ma jeħtiġux dijalisi (ara sezzjoni 5.2). Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa rakkomandat li pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tollerabilità mnaqqsa.

L-użu ta' Xermelo mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jeħtiġu dijalisi (eGFR < 15 mL/min li teħtieġ dijalisi) minhabba li l-effikaċja u s-sigurtà ta' Xermelo f'dawn il-pazjenti ma ġewx stabbiliti.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ ta' Child Pugh A), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża għal 250 mg darbtejn kuljum skont it-tollerabilità. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ ta' Child Pugh B), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża għal 250 mg darba kuljum skont it-tollerabilità. L-użu ta' telotristat mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ ta' Child Pugh C) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' telotristat fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' sindrome karċinojde.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Xermelo għandu jittiehed mal-ikel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żidiet fl-enzimi tal-fwied

Żidiet fl-enzimi tal-fwied ġew osservati fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-laboratorju tal-enzimi tal-fwied qabel u matul it-terapija b'telotristat hu rakkomandat kif indikat klinikament.

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, hu rakkomandat monitoraġġ kontinwu għal avvenimenti avversi u aggravament tal-funzjoni tal-fwied.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied, għandu jkollhom l-enzimi tal-fwied ittestjati, u telotristat għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm suspett ta' ħsara fil-fwied. It-terapija b'telotristat m'għandhiex titkompla hlief jekk il-ħsara fil-fwied tista' tiġi spjegata minn kawża oħra.

Stitikezza

Telotristat inaqqas il-frekwenza tal-ippurgar (BM, bowel movement). L-istitikezza ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jużaw doża ogħla (500 mg). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' stitikezza. Jekk tiżviluppa stitikezza, l-użu ta' telotristat u terapiji konkomitanti oħra li jaffettwaw il-motilità tal-imsaren, għandhom jiġu evalwati mill-ġdid.

Disturbi depressivi

Depressjoni, burdata depressa u tnaqqis fl-interess ġew irrappurtati fil-provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f'xi pazjenti kkurati b'telotristat (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi ta' depressjoni, burdata depressa u tnaqqis fl-interess lit-tobba tagħhom.

Intolleranza għal-lactose

Xermelo fih anhydrous lactose bħala eċċipjent. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew assorbiment hażin tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq Xermelo

Octreotide li jaġixxi għal żmien qasir

L-għoti fl-istess hin ta' octreotide li jaġixxi għal żmien qasir ma' Xermelo, naqqas b'mod sinifikanti l-esponiment sistemiku ta' telotristat ethyl u telotristat, il-metabolit attiv (ara sezzjoni 5.2). Octreotide li jaġixxi għal żmien qasir għandu jingħata mill-inqas 30 minuta wara l-għoti ta' Xermelo, jekk tkun meħtieġa kura b'octreotide li jaġixxi għal żmien qasir flimkien ma' Xermelo.

Inibituri ta' carboxylesterase 2 (CES2)

L-IC₅₀ tal-inibizzjoni ta' loperamide fuq il-metabolizmu ta' telotristat ethyl permezz ta' CES2 kienet ta' 5.2 µM (ara sezzjoni 5.2). Fi provi kliniċi ta' Fażi 3, telotristat kien kombinat b'mod regolari flimkien ma' loperamide bla ebda evidenza ta' tħassib dwar is-sigurtà.

L-effett ta' Xermelo fuq prodotti mediċinali oħrajn

Substrati ta' CYP2B6

Telotristat induċa CYP2B6 *in vitro* (ara sezzjoni 5.2). L-użu konkomitanti ta' Xermelo jista' jnaqqas l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP2B6 (eż. valproic acid, bupropion, sertraline) billi jnaqqas l-esponiment sistemiku tagħhom. Hu rakkomandat monitoraġġ għal effikaċja subottimali.

Substrati ta' CYP3A

L-użu konkomitanti ta' Xermelo jistgħu jnaqqas l-effikaċja ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4 (eż. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatin, ethinyloestradiol, amlodipine, cyclosporine...) billi jnaqqas l-esponiment sistemiku tagħhom (ara sezzjoni 5.2). Hu rakkomandat monitoraġġ għal effikaċja subottimali.

Substrati ta' carboxylesterase 2 (CES2)

L-użu konkomitanti ta' Xermelo jista' jibdel l-esponiment għal prodotti mediċinali li huma substrati ta' CES2 (eż., prasugrel, irinotecan, capecitabine u flutamide) (ara sezzjoni 5.2). Jekk l-għoti fl-istess waqt ma jistax jiġi evitat, immonitorja għal avvenimenti ta' effikaċja u sigurtà subottimali.

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'telotristat.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' telotristat f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). L-użu ta' Xermelo mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddidigh

Mhux magħruf jekk telotristat ethyl/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Il-pazjenti m'għandhomx ireddgħu matul il-kura b'telotristat.

Fertilità

Ma twettqu l-ebda studji dwar l-effett ta' telotristat fuq il-fertilità fil-bniedem. Telotristat ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità fi studji fl-animali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u tħaddem magni

Telotristat għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Tista' ssehħ għejja wara l-ghoti ta' telotristat (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni f' pazjenti kkurati b' telotristat kienu wġiħ addominali (26%), żieda f' gamma-glutamyl transferase (11%) u għejja (10%). Ġeneralment dawn kienu ta' intensità hafifa jew moderata. Ir-reazzjoni avversa li għet irrappurtata l-aktar frekwentement li wasslet għat-twaqqif ta' telotristat kien uġiħ addominali f' 7.1% tal-pazjenti (5/70).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati f' dataset miġbur dwar is-sigurtà ta' 70 pazjent b' sindrome karċinojde li kienu qed jirċievu telotristat ethyl 250 mg tid flimkien ma' terapija b' SSA fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo huma elenkati f' Tabella 1. L-avvenimenti avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F' kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1 - Reazzjonijiet avversi rrapportati f' pazjenti kkurati b' Xermelo

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fl-aptit	
Disturbi psikjatriċi		Depressjoni, burdata depressa	
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġiħ ta' ras	
Disturbi gastro-intestinali	Uġiħ addominali ^a , tqalligh	Nefha addominali, Stitikezza, Gass fl-istonku	Fekaloma ^c , sadd intestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda f' gamma-glutamyltransferase ^b	Żieda f' alanine aminotransferase increased (ALT), Żieda f' aspartate aminotransferase increased (AST), Żieda f' alkaline phosphatase fid-demm (ALP)	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għejja	Edema periferali, Deni	

^a Uġiħ addominali (li jinkludi wġiħ addominali fil-parti ta' fuq u t'isfel)

^b Żieda f' gamma-glutamyl transferase (li jinkludi termini ppreferuti ta' żieda f' gamma-glutamyl transferase, gamma-glutamyl transferase, u test tal-funzjoni tal-fwied b' riżultat anormali/żieda fl-enzimi tal-fwied li għalihom žiedu l-gamma-glutamyl transferase).

^c Fekaloma kienet osservata biss fi studju kliniku f' dożaġġ ta' 500 mg tid (darbtejn id-doża rakkomandata).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Židiet fl-enzimi tal-fwied

Židiet f'ALT ta' >3 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) jew ALP>2 ULN ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'telotristat, bil-biċċa l-kbira tal-każijiet li jiġu rrappurtati f'doża oġhla (500 mg). Dawn ma ġewx assoċjati ma' židiet fl-istess hin fil-bilirubina totali fis-serum. Iż-żidiet kienu ġeneralment reversibbli mal-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża, jew irkuprati filwaqt li l-kura nżammet fl-istess doża. Għal immaniġġjar kliniku ta' livell għoli ta' enzimi tal-fwied, ara sezzjoni 4.4.

Disturbi gastro-intestinali

L-avveniment avvers irrappurtat b'mod l-aktar frekwenti f'pazjenti li qed jirċievu telotristat ethyl 250 mg tid kien uġiġh addominali (25.7%; 18/70) kontra l-placebo (19.7%; 14/71). Nefha addominali ġiet irrappurtata f'7.1% tal-pazjenti (5/70) li kienu qed jirċievu telotristat ethyl 250 mg tid, kontra 4.2% fil-grupp tal-placebo (3/71). Gass fl-istonku ġie osservat f'5.7% tal-pazjenti (4/70) u 1.4% (1/71) fil-gruppi ta' telotristat ethyl 250 mg u tal-placebo, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati u ma llimitawx il-kura tal-istudju.

L-istitikezza ġiet irrappurtata f'5.7% tal-pazjenti (4/70) fil-grupp ta' telotristat ethyl 250 mg u f'4.2% tal-pazjenti (3/71) fil-grupp tal-placebo. Stitikezza serja ġiet osservata fi 3 pazjenti kkurati b'doża oġhla (500 mg) fil-popolazzjoni globali tas-sigurtà (239 pazjent).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Hemm esperjenza klinika limitata b'doża eċċessiva ta' telotristat fil-bnedmin. Disturbi gastro-intestinali li jinkludu tqalligħ, dijarea, uġiġh addominali u rimettar ġew irrappurtati f'individwi b'saħħithom li hadu doża waħda ta' 1,500 mg fi studju ta' Fażi 1.

Immaniġġjar

Kura ta' doża eċċessiva għandha tinkludi mmaniġġjar sintomatiku ġenerali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu: Prodotti varji tal-apparat alimentari u tal-metaboliżmu, Kodiċi ATC: A16AX15

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Kemm il-promediċina (telotristat ethyl) kif ukoll il-metabolit attiv tagħha (telotristat) huma inibituri ta' L-tryptophan hydroxylases (TPH1 u TPH2, passi li jillimitaw ir-rata fil-bijosintesi ta' serotonin). Is-serotonin għandu rwol kritiku fir-regolazzjoni ta' diversi proċessi fiżjoloġiċi maġġuri, li jinkludu sekrezzjoni, motilità, infjammazzjoni, u s-sensazzjoni tal-passaġġ gastro-intestinali, u jitnixxa b'mod eċċessiv f'pazjenti bis-sindrome karċinojde. Permezz ta' inibizzjoni ta' TPH1 periferali, telotristat inaqqas il-produzzjoni ta' serotonin, u b'hekk itaffi s-sintomi assoċjati mas-sindrome karċinojde.

Effetti farmakodinamiċi

Fl-istudji ta' Fażi 1, id-dożaġġ b'telotristat ethyl f'individwi b'saħħithom (medda tad-doża: 100 mg darba kuljum sa 500 mg tid) ipproduċa tnaqqis statistikament sinifikanti mil-linja bażi fis-serotonin fid-demmi sħiħ u f'5-hydroxyindoleacetic acid (u5-HIAA) fl-awrina wara 24 siegħa meta mqabbel mal-placebo.

F'pazjenti bis-sindrome karċinojde, telotristat irriżulta fi tnaqqis f'u5-HIAA (irreferi għal Tabella 3 għal TELESTAR u informazzjoni pprovduta għal TELECAST). Tnaqqis statistikament sinifikanti

f'u5-HIAA gie osservat għal telotristat ethyl 250 mg tid mqabbel mal-plaċebo fiż-żewġ studji ta' Fażi 3.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' telotristat għall-kura tas-sindrome karċinojde f'pazjenti b'tumuri newroendokrinali metastatiċi li kienu qed jirċievu terapija b'SSA, ġew stabbiliti fi prova ta' Fażi 3 li damet 12-il ġimgħa, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo, li fiha l-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentrika, f'pazjenti adulti, li kienet tinkludi estensjoni ta' 36 ġimgħa li matulha l-pazjenti kollha ġew ikkurati b'open-label telotristat (Studju TELESTAR).

Total ta' 135 pazjent ġew evalwati għall-effikaċja. L-età medja kienet ta' 64 sena (medda minn 37 sa 88 sena), 52% kienu rġiel u 90% kienu bojod. Il-pazjenti kollha kellhom tumuri newroendokrinali metastatiċi ddifferenzjati sew u sindrome karċinojde. Huma kienu fuq terapija b'SSA u kellhom ≥ 4 BM kuljum.

L-istudju inkluda perjodu ta' kura double-blind (DBT) ta' 12-il ġimgħa, li fih il-pazjenti inizjalment rċevew plaċebo (n=45), telotristat ethyl 250 mg (n=45) jew doża oġhla (telotristat ethyl 500 mg; n=45) tid. Matul l-istudju, il-pazjenti thallew jużaw medikazzjoni ta' salvataġġ (terapija b'SSA li taġixxi għal żmien qasir) u medicini kontra d-dijarea għal solliev sintomatiku, iżda kienu meħtieġa li jkunu fuq doża stabbli ta' terapija b'SSA li taġixxi fit-tul, għal kemm dam il-perjodu ta' DBT. Xermelo ttiehed fi żmien 15-il minuta qabel, jew fi żmien siegħa wara l-ikel.

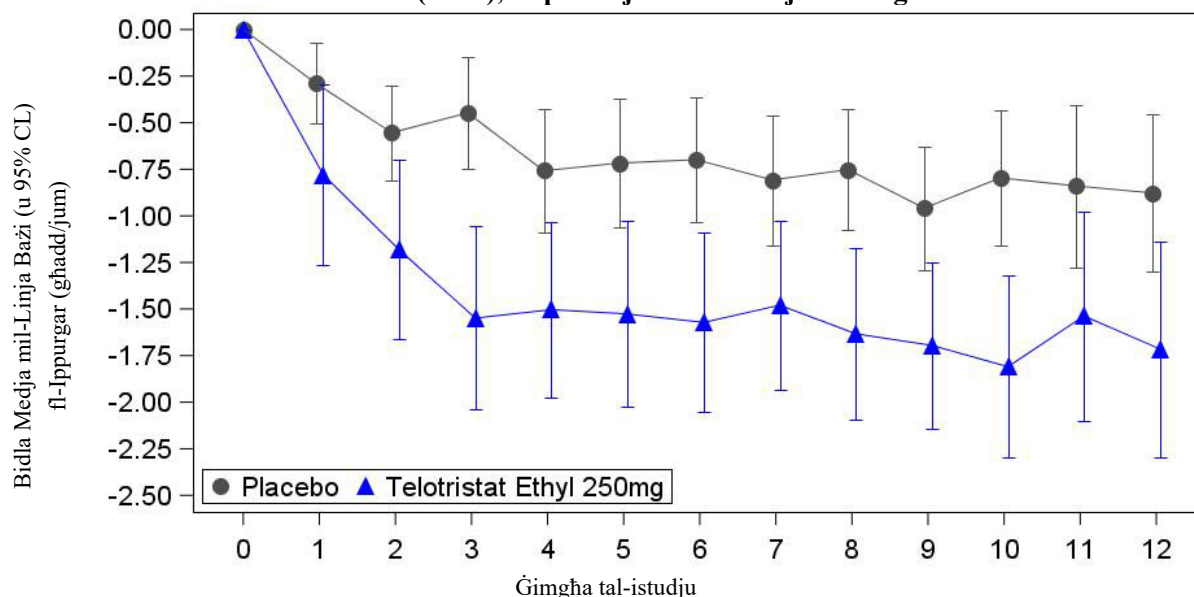
Tabella 2: Rispons BM (Studju TELESTAR)

	Parametru	Plaċebo	Telotristat ethyl 250 mg tid
BMs/jum fil-linja bażi	Numru ta' pazjenti	45	45
	Medja fil-linja bażi (SD)	5.2 (1.35)	6.1 (2.07)
Punt ahhari primarju: bidla mil-linja bażi f'BMs/jum b'medja li nhadmet fuq 12-il ġimgħa	Numru ta' pazjenti	45	45
	Bidla medja li nhadmet fuq perjodu ta' 12-il ġimgħa: medja (SD)	-0.6 (0.83)	-1.4 (1.37)
ANCOVA^a	Differenza fil-medja tal-Inqas Kwadri	---	-0.6
	97.5% CL għad-differenza	---	-1.16, -0.06
	valur p	---	0.01
Perċentwal ta' pazjenti b'rispons li dam^b	Numru ta' pazjenti	45	45
	Persuna b'Rispons, n (%)	9 (20.0)	20 (44.4) ^c
BM=ippurgar (bowel moviment); CL=limitu ta' kunfidenza; tid=tliet darbiet kuljum; SD=devjazzjoni standard.			
a. Analizi ta' kovarjanza li tinkludi grupp ta' kura u stratifikazzjoni 5-HIAA urinarja fl-għażla b'mod każwali bħala effetti fissi, u n-numru fil-linja bażi ta' BM bħala kovarjat fiss.			
b. Definit bħala l-proporzjon ta' dawk li kellhom rispons bi tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fin-numru ta' BMs kuljum għal $\geq 50\%$ tal-ħin matul il-perjodu ta' kura double-blind (DBT).			
c. p=0.01			

Meta l-effett shiħ ta' telotristat gie osservat (matul l-aħħar 6 ġimgħat tal-perjodu DBT), il-proporzjon ta' dawk li kellhom rispons bi tnaqqis ta' mill-inqas 30% fil-BM kien ta' 51% (23/45) fil-grupp ta' 250 mg, kontra 22% (10/45) fil-grupp tal-plaċebo (analizi *post-hoc*).

Fil-perjodu DBT ta' 12-il ġimgha tal-istudju, it-tnaqqis medju fil-ġimgha fil-frekwenza ta' BM fuq telotristat ġew osservati kmieni sa minn 3 ġimghat, bl-akbar tnaqqis li seħħ matul l-aħħar 6 ġimghat tal-perjodu DBT, meta mqabbel mal-placebo (irreferi għal Figura 1).

Figura 1 - Bidla medja mil-linja bażi fil-BMs skont il-ġimgha tal-istudju matul il-perjodu ta' kura double-blind (DBT), Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata



Nota: Din il-figura turi l-medja aritmetika u l-imiti ta' kunfidenza ta' 95% (95% confidence limits (CL)) (ibbażati fuq approssimazzjoni normali) tal-bidla mil-Linja Bażi fin-numru ta' ppurgar kuljum (għadd/jum) bħala medja f'kull ġimgha.

Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li rrapportaw tnaqqis mil-linja bażi fil-frekwenza ta' kuljum tal-BM (bħala medja fuq 12-il ġimgha) kienu:

- Pazjenti bi tnaqqis medju ta' mill-inqas 1 BM kuljum: 66.7% (telotristat ethyl 250 mg) u 31.1% (placebo);
- Pazjenti bi tnaqqis medju ta' mill-inqas 1.5 BM kuljum: 46.7% (telotristat ethyl 250 mg) u 20.0% (placebo);
- Pazjenti bi tnaqqis medju ta' mill-inqas 2 BM kuljum: 33.3% (telotristat ethyl 250 mg) u 4.4% (placebo).

Tabella 3: Tneħħija ta' u5-HIAA fil-linja bażi u f'Ġimgha 12 (Studju TELESTAR)

Parametru	Placebo	Telotristat ethyl 250 mg tid
Tneħħija ta' u5-HIAA (mg/24 siegħa) fil-linja bażi		
Numru ta' Pazjenti	44	42
Medja fil-Linja Bażi ^a (SD)	81.0 (161.01)	92.6 (114.90)
Bidla perċentwali mil-linja bażi fit-tneħħija ta' u5-HIAA (mg/24 siegħa) f'Ġimgha 12		
Numru ta' Pazjenti	28	32
Bidla Perċentwali f'Ġimgha 12: Medja (SD)	14.4 (57.80)	-42.3 (41.96)
Stima tad-Differenza fil-Kura (95% CL) ^b	---	-53.4 ^c (-69.32, -38.79)

CL=limitu ta' kunfidenza; tid=tliet darbiet kuljum; SD=devjazzjoni standard; u5-HIAA=5-hydroxyindoleacetic acid fl-awrina

a. Dejta fil-linja bażi bbażata fuq il-pazjenti kollha b'dejta fil-linja bażi.

b. Testijiet statistiċi użaw 2-sample Wilcoxon Rank Sum statistic imblukkata (test ta' van Elteren) stratifikata skont stratifikazzjoni ta' u5-HIAA meta saret l-għażla każwali. CLs kienu bbażati fuq il-Hodges-Lehmann estimator tad-differenza *paired* medjana.

c. $p < 0.001$

Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi tal-kura għall-punti aħharin ta' fwawar u wġiġh addominali.

Analizi *post-hoc* uriet li n-numru medju ta' injezzjonijiet ta' kuljum b' SSA li jaġixxu għal żmien qasir li ntużaw għal terapija ta' salvataġġ fuq il-perjodu DBT ta' 12-il ġimgha, kien ta' 0.3 u 0.7 fil-gruppi ta' telotristat ethyl 250 mg u tal-plaċebo, rispettivament.

Twettaq sottostudju speċifikat minn qabel ta' intervisti tal-ħruġ tal-pazjent biex jevalwa r-rilevanza u s-sinifikat kliniku ta' titjib fis-sintomi f'35 pazjent. Il-mistoqsijiet saru lil parteċipanti *blinded* biex jikkarakterizzaw b'mod addizzjonali l-livell ta' bidla li kellhom matul il-prova. Kien hemm 12-il pazjent li kienu "sodisfatti ħafna", u kollha kemm huma kienu fuq telotristat. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kienu "sodisfatti ħafna" kienu ta' 0/9 (0%) fuq il-plaċebo, 5/9 (56%) fuq telotristat ethyl 250 mg tid, u 7/15 (47%) fuq doża oġhla ta' telotristat ethyl.

B'mod globali, 18-il pazjent (13.2%) ma komplewx l-istudju qabel iż-żmien matul il-Perjodu DBT, 7 pazjenti fil-grupp tal-plaċebo, 3 fil-grupp ta' telotristat ethyl 250 mg, u 8 fil-grupp ta' doża oġhla. Fit-tmien tal-perjodu DBT ta' 12-il ġimgha, 115-il pazjent (85.2%) daħlu fl-istudju ta' estensjoni open-label ta' 36 ġimgha, fejn il-pazjenti kollha kienu titrati biex jirċievu doża oġhla ta' telotristat ethyl (500 mg) tid.

Fi studju ta' Fażi 3 b'disinn simili (TELECAST), total ta' 76 pazjent ġew evalwati għall-effikaċja. L-età medja kienet ta' 63 sena (medda minn 35 sa 84 sena), 55% kienu rġiel u 97% kienu bojod. Il-pazjenti kollha kellhom tumuri newroendokrinali metastatiċi ddifferezzjati sew b'sindrome karċinojde. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (92.1%) kellhom inqas minn 4 BM kuljum, u kollha ħlief 9 ġew ikkurati b'terapija b' SSA.

Il-punt aħhari primarju kien il-bidla percentwali mil-Linja Bażi f' u5-HIAA f' Ġimgha 12. Il-medja ta' tneħħija ta' u5-HIAA fil-linja bażi kienet ta' 69.1 mg/24 siegħa fil-grupp ta' 250 mg (n=17) u 84.8 mg/24 siegħa fil-grupp tal-plaċebo (n=22). Il-bidla percentwali mil-linja bażi fit-tneħħija ta' u5-HIAA f' Ġimgha 12 kienet ta' 97.7% fil-grupp tal-plaċebo kontra -33.2% fil-grupp ta' 250 mg.

In-numru medju ta' BM kuljum fil-linja bażi kien ta' 2.2 u 2.5 rispettivament fil-grupp tal-plaċebo (n=25) u fil-grupp ta' 250 mg (n=25). Il-bidla mil-linja bażi fil-BM ta' kuljum bħala medja fuq 12-il ġimgha kienet ta' +0.1 u -0.5 fil-gruppi tal-plaċebo u ta' 250 mg, rispettivament. Telotristat ethyl 250 mg wera li l-konsistenza tal-ippurgar, kif imkejla mill-Bristol Stool Form Scale, tjobbet meta mqabbla mal-plaċebo. Kien hemm 40% tal-pazjenti (10/25) b'rispons li dam fit-tul (kif definit f'Tabella 2) fil-grupp ta' telotristat ethyl 250 mg, kontra 0% fil-grupp tal-plaċebo (0/26) (p=0.001).

Is-sigurtà u t-tollerabbiltà fit-tul ta' telotristat ġew evalwati fi studju ta' estensjoni fit-tul mhux piviali (li fih il-parteeipanti ma ntgħažlux b'mod każwali), ta' fażi 3, multicentriku u open-label. Il-pazjenti li kienu pparteċipaw fi kwalunkwe studju ta' Xermelo dwar is-sindrome karċinojde ta' fażi 2 jew fażi 3 kienu eliġibbli biex jidhlu fl-istudju fl-istess livell u kors tad-doża kif identifikat fl-istudju oriġinali tagħhom, għal mill-inqas 84 ġimgha ta' trattament. Ma kien identifikat l-ebda sinjal sinifikanti ġdid ta' sigurtà. L-għan sekondarju ta' dan l-istudju kien li jigu evalwati bidliet fil-kwalità tal-ħajja (QOL, *quality of life*) tal-pazjenti sa tmiem il-Ġimgha 84. Il-QOL kienet ġeneralment stabbli matul l-istudju.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'telotristat f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' sindrome karċinojde (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' telotristat ethyl u l-metabolit attiv tiegħu kienu kkaratterizzati f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti bis-sindrome karċinojde.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali lil voluntiera b'saħħithom, telotristat ethyl ġie assorbit malajr, u kważi kompletament inbidel għall-metabolit attiv tiegħu. Il-livelli massimi fil-plażma ta' telotristat ethyl intlaħqu f'0.53 ta' siegħa sa sagħtejn, u dawk tal-metabolit attiv f'1.50 sa 3.00 sigħat wara l-ghoti orali. Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 500 mg ta' telotristat ethyl (id-doppju tad-doża rakkomandata) taħt kundizzjonijiet sajmin f'individwi b'saħħithom, il-medja tas- C_{max} u l- AUC_{0-inf} kienu 4.4 ng/mL u 6.23 ng•hr/mL, rispettivament għal telotristat ethyl. Il-medja tas- C_{max} u l- AUC_{0-inf} kienu 610 ng/mL u 2320 ng•hr/mL, rispettivament għal telotristat.

F'pazjenti bis-sindrome karċinojde fuq terapija b'SSA li taġixxi fit-tul, kien hemm ukoll konverżjoni mgħaġġla ta' telotristat ethyl għall-metabolit attiv tiegħu. Varjabbiltà għolja (medda ta' % CV ta' 18% sa 99%) f'telotristat ethyl u l-parametri tal-metabolit attiv tiegħu, ġiet osservata fil-PK globali. Il-parametri medji tal-PK għal telotristat ethyl u l-metabolit attiv dehru mhux mibdula bejn Gimgha 24 u Gimgha 48, li jissuġġerixxi l-kisba ta' kundizzjonijiet fl-istat fiss fi jew qabel Gimgha 24.

L-effett tal-ikel

Fi studju dwar l-effett tal-ikel, l-ghoti ta' telotristat ethyl 500 mg ma' ikla b'ħafna xaħam, irriżulta f'esponiment oġġla għall-kompost ewlieni (C_{max} , AUC_{0-12h} , u $AUC_{0-∞}$ li kienu 112%, 272%, u 264% oġġla, rispettivament, meta mqabbla mal-istat sajjem) u l-metabolit attiv tiegħu (C_{max} , AUC_{0-12h} , u $AUC_{0-∞}$, 47%, 32%, u 33% oġġla, rispettivament, meta mqabbla mal-istat sajjem).

Distribuzzjoni

Kemm telotristat ethyl u l-metabolit attiv tiegħu jehlu b'>99% mal-proteini tal-plażma tal-bniedem.

Bijotrasformazzjoni

Wara l-ghoti orali, telotristat ethyl jgħaddi minn idrolisi permezz ta' carboxylesterases għall-metabolit attiv u maġġuri tiegħu. L-uniku metabolit ta' telotristat (metabolit attiv) li jirrappreżenta b'mod konsistenti >10% tal-materjal totali relatat mal-medicina fil-plażma, kien il-metabolit decarboxylated deaminated, LP-951757 ossidattiv tiegħu. L-esponiment sistemiku għal LP-951757 kien ta' madwar 35% tal-esponiment sistemiku għal telotristat (metabolit attiv) fl-istudju dwar il-bilanċ tal-massa. LP-951757 kien farmakoloġikament inattiv f'TPH1 *in vitro*.

Interazzjonijiet

Citokromi

CYP2B6

In vitro, telotristat (metabolit attiv) ikkawża żieda dipendenti fuq il-konċentrazzjoni fil-livelli ta' CYP2B6 mRNA (żieda ta' >2 u >20% tal-kontroll pozittiv, b'effett massimu osservat effett simili għall-kontroll pozittiv), li jissuġġerixxi l-induzzjoni possibbli ta' CYP2B6 (ara sezzjoni 4.5).

CYP3A4

Ma ntweriex li telotristat ethyl u l-metabolit attiv tiegħu huma indutturi ta' CYP3A4 f'konċentrazzjonijiet sistemikament rilevanti, ibbażat fuq riżultati *in vitro*. Il-potenzjal ta' telotristat ethyl bħala induttur ta' CYP3A4 ma ġiex evalwat f'konċentrazzjonijiet li jkunu mistennija fil-livell intestinali, minħabba s-solubilità baxxa tiegħu *in vitro*.

In vitro, telotristat ethyl ikollu interazzjoni allosterika ma' CYP3A4 li twassal fl-istess ħin għal tnaqqis fil-konverżjoni ta' midazolam għal 1'-OH-MDZ, u żieda fil-konverżjoni għal 4-OH-MDZ.

Fi studju kliniku *in vivo* dwar interazzjoni bejn medicina u oħra (DDI, drug-drug interaction) b'midazolam (sottostrat sensitiv ta' CYP3A4), wara l-ghoti ta' doži multipli ta' telotristat ethyl, l-esponiment sistemiku għal midazolam konkomitanti tnaqqas b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.5). Meta 3 mg ta' midazolam ingħataw flimkien oralment wara 5 ijiem ta' kura b'telotristat ethyl 500 mg tid (darbtejn id-doża rakkomandata), il-medja tas- C_{max} , u AUC_{0-inf} għal midazolam tnaqqsu b'25%, u 48%, rispettivament, meta mqabbla mal-ghoti ta' midazolam waħdu. Il-medja tas- C_{max} , u AUC_{0-inf} għall-metabolit attiv, 1'-hydroxymidazolam, tnaqqsu wkoll b'34%, u 48%, rispettivament.

CYPs oħrajn

Ibbażat fuq riżultati *in vitro*, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti mhi mistennija ma' ċitokromi P450 oħrajn.

Carboxylesterases

L-IC₅₀ tal-inibizzjoni ta' loperamide fuq il-metabolizmu ta' telotristat ethyl permezz ta' CES2 kienet ta' 5.2 µM (ara sezzjoni 4.5).

In vitro, telotristat ethyl inibixxa CES2 b'IC₅₀ ta' madwar 0.56 µM.

Transportaturi

P-glikoproteina (P-gp) u Proteina Assoċjata mar-Reżistenza għal Hafna Medċini 2 (MRP-2, Multi-drug Resistance associated Protein 2)

In vitro, telotristat ethyl inibixxa P-gp, iżda l-metabolit attiv tiegħu m'għamilx hekk fil-konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Telotristat ethyl inibixxa t-trasport medjat minn MRP2 (inibizzjoni ta' 98%).

Fi studju kliniku speċifiku DDI, is-C_{max} u l-AUC ta' fexofenadine (sottostrat ta' P-gp u MRP-2) żdied b'16% meta doża waħda ta' 180 mg ta' fexofenadine ingħatat flimkien oralment ma' doża ta' telotristat ethyl 500 mg mogħtija tid (darbejn id-doża rakkomandata) għal 5 ijiem. Ibbażat fuq iż-żieda żgħira osservata, interazzjonijiet klinikament sinifikanti ma' sottostrati ta' P-gp u MRP-2 mhumiex probabbli.

Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP - breast cancer resistance protein)

In vitro, telotristat ethyl inibixxa BCRP (IC₅₀ = 20 µM), iżda l-metabolit attiv tiegħu telotristat ma wera l-ebda inibizzjoni sinifikanti tal-attività ta' BCRP (IC₅₀ > 30 µM). Il-potenzjal ta' interazzjoni tal-mediċina *in vivo* permezz ta' inibizzjoni ta' BCRP, hu kkunsidrat baxx.

Trasportaturi oħrajn

Ibbażat fuq riżultati *in vitro*, l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti mhi mistennija ma' trasportaturi oħrajn.

Octreotide li jaġixxi għal żmien qasir

Studju li eżamina l-effett ta' octreotide li jaġixxi għal żmien qasir (3 dozi ta' 200 mikrogramma mogħtija f'intervall ta' 8 sigħat) fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' Xermelo f'voluntiera b'saħħithom normali, wera tnaqqis ta' 83% u 81% fis-C_{max} u fl-AUC ta' telotristat ethyl u telotristat, rispettivament (ara sezzjoni 4.5) Esonimenti mnaqqsa ma ġewx osservati fi prova klinika double-blind, li damet 12-il ġimgħa, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentrika, ikkontrollata bil-placebo, li saret f'pazjenti adulti b'sindrome karċinojde fuq terapija b'SSA li taġixxi fit-tul.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika(ċi)/farmakodinamika(ċi)

Sustanzi li Jnaqqsu l-Aċidu

L-użu ta' telotristat etiprate (Xermelo, il-hippurate salt ta' telotristat ethyl) flimkien ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu (omeprazole u famotidine) wera li l-AUC ta' telotristat ethyl żdiedet bi 2-3 darbiet, filwaqt li l-AUC tal-metabolit attiv (telotristat) ma nbidlitx. Peress li telotristat ethyl jinbidel b'mod rapidu fil-metabolit attiv tiegħu, li huwa > 25× aktar attiv minn telotristat ethyl, mhumiex meħtieġa aġġustamenti fid-doża meta Xermelo jintuża ma' sustanzi li jnaqqsu l-aċidu.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 500 mg ¹⁴C-telotristat ethyl, madwar 93% tad-doża ġiet irkuprata. Il-maġġoranza kienet eliminata fl-ippurgar.

Telotristat ethyl u telotristat għandhom eliminazzjoni baxxa mill-kliewi wara għoti orali (inqas minn 1% tad-doża rkuprata mill-awrina).

Wara doża orali waħda ta' 250 mg ta' telotristat ethyl lil voluntiera f'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet ta' telotristat ethyl fl-awrina kienu viċin jew taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni (<0.1 ng/mL). It-tneħħija mill-kliewi ta' telotristat kienet ta' 0.126 L/sieġha.

Il-half-life apparenti ta' telotristat ethyl f'voluntiera normali b'saħħithom wara doża orali waħda ta' 500 mg ¹⁴C-telotristat ethyl kienet madwar 0.6 ta' siegħa, u dik tal-metabolit attiv tiegħu kienet ta' 5 sığħat. Wara l-ğħoti ta' 500 mg tid, il-half-life terminali apparenti kienet ta' madwar 11-il siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'pazjenti kkurati b'250 mg tid, akkumulazzjoni żgħira ta' livelli ta' telotristat ġiet osservata bi proporzjon ta' akkumulazzjoni medjan ibbażat fuq AUC_{0-4h} ta' 1.55 [minimu, 0.25; massimu, 5.00; n=11; Ġimgħa 12], b'varjabilità għolja bejn l-individwi (%CV=72%). F'pazjenti kkurati b'500 mg tid (darbtejn id-doża rakkomandata), proporzjon ta' akkumulazzjoni medjan ibbażat fuq AUC_{0-4h} ta' 1.095 (minimu, 0.274; massimu, 11.46; n=16; Ġimgħa 24) ġie osservat, b'varjabilità għolja bejn l-individwi (%CV = 141.8%).

Ibbażat fuq il-varjabilità għolja osservata bejn l-individwi, akkumulazzjoni f'sottogrupp ta' pazjenti b'CS ma tistax tiġi eskluża.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-influenza tal-età fuq il-farmakokinetika ta' telotristat ethyl u l-metabolit attiv tiegħu, ma ġietx evalwata b'mod konklużiv. Ma twettaq l-ebda studju speċifiku fil-popolazzjoni anzjana.

Indeboliment tal-Kliewi

Twettaq studju biex jiġi investigat l-impatt tal-indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' telotristat ethyl 250 mg. Tmien individwi b'indeboliment sever għal moderat tal-kliewi li ma kinux jeħtieġu dijaliżi [eGFR ≤ 33 mL/min fl-iskrinjar u ≤ 40 mL/min fil-jum qabel id-dożaġġ] u tmien individwi f'saħħithom għal b'indeboliment hafif [eGFR ≥ 88 mL/min fl-iskrinjar u ≥ 83 mL/min fil-jum qabel id-dożaġġ] kienu inklużi f'dan l-istudju.

Fl-individwi b'indeboliment sever għal moderat tal-kliewi, ġew osservati żieda (1.3 darbiet) fl-ogħla esponiment C_{max} għal telotristat ethyl u żieda (< 1.52 darbiet) fl-esponiment fil-plażma (AUC) u fis- C_{max} tal-metabolit attiv tiegħu telotristat meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom għal b'indeboliment hafif.

Il-varjabilità tal-parametri prinċipali tal-PK ta' LP-778902 fil-plażma kienet ogħla f'individwi b'indeboliment sever għal moderat tal-kliewi, b'CV% li jvarja minn 53.3% għas- C_{max} għal 77.3% għall-AUC meta mqabbel ma' 45.4% għas- C_{max} u 39.7% għall-AUC f'individwi f'saħħithom għal b'indeboliment hafif, rispettivament.

L-ğħoti ta' doża waħda ta' 250 mg kien ittollerat tajjeb f'individwi b'indeboliment sever għal moderat tal-kliewi.

B'mod globali, indeboliment sever għal moderat tal-kliewi ma rriżultax f'bidla klinikament sinifikanti fil-profil tal-PK jew fis-sigurtà ta' telotristat ethyl u l-metabolit tiegħu telotristat. Għalhekk, aġġustament fid-doża ma jidherx li huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi; li ma jeħtieġux dijaliżi. Minhabba l-varjabilità għolja osservata, huwa rrakkomandat bhala miżura ta' prekawzjoni li l-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tollerabilità mnaqqsa.

L-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jeħtieġu dijaliżi (eGFR < 15 mL/min/1.73 m² li teħtieġ dijaliżi) ma ġewx stabbiliti.

Indeboliment tal-fwied

Twettaq studju dwar indeboliment tal-fwied f'individwi b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied u f'individwi f'saħħithom. B'doża waħda ta' 500 mg, l-esponimenti għall-kompost ewlieni u l-metabolit attiv tiegħu (ibbażat fuq AUC_{0-last}) kienu ogħla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (2.3 u 2.4 darbiet, rispettivament), u f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (3.2 u 3.5 darbiet, rispettivament) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom. L-ğħoti ta' doża waħda ta' 500 mg kien ittollerat tajjeb. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (punteġġ ta' Child Pugh A u B, rispettivament) abbażi tat-tollerabilità (ara sezzjoni 4.2).

Twettaq studju ieħor dwar indeboliment tal-fwied f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied u f'individwi f'saħħithom. B'doża wahda ta' 250 mg, l-esponiment għall-kompost ewlieni (AUC_t u C_{max}) żdied bi 317.0% u 529.5%, rispettivament, u għall-metabolit attiv (AUC_t , AUC_{inf} , u C_{max}) b'497%, 500%, u 217%, rispettivament, għall-individwi b'indeboliment sever tal-fwied meta mqabbla mal-individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Barra minn hekk, żdiedet il-half-life tal-metabolit attiv, jiġifieri l-half-life medja kienet ta' 16.0-il siegħa fl-individwi b'indeboliment sever tal-fwied meta mqabbla ma' 5.47 siegħa fl-individwi f'saħħithom. Abbażi ta' dawn is-sejbiet, l-użu ta' telotristat etiprate mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (puntegġ ta' Child Pugh C) (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fil-firien, tnaqqis tas-serotonin fil-moħħ (5-HT) ġie osservat f'doži ta' $\geq 1,000$ mg/kg/jum ta' telotristat etiprate kull os. Il-livelli ta' 5-HIAA fil-moħħ ma nbidlux fid-doži kollha ta' telotristat ethyl li kienu eżaminati. Dan hu bejn wieħed u ieħor 14-il darba tal-esponiment uman (AUC totali) fid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD, maximum recommended human dose) ta' 750 mg/jum għall-metabolit attiv LP-778902.

Fi studju ta' 26 ġimgh dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-firien, ġie stabbilit Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) ta' 50 mg/kg/jum. Dan hu bejn wieħed u ieħor 0.4 drabi tal-esponiment uman (AUC totali) f'MRHD ta' 750 mg/jum għall-metabolit attiv LP-778902. F'doži ta' 200 u 500 mg/kg/jum, ġew osservati degenerazzjoni/nekrozi fil-porzjonijiet mhux glandolari u/jew glandolari tal-istonku, u/jew żieda fil-qtar tal-proteini fil-porzjonijiet glandolari. Il-bidliet mikroskopiċi fil-passaġġ gastro-intestinali reġġu lura b'perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet gastro-intestinali għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Fil-klieb, tnaqqis ta' 5-HT fil-moħħ fil-livelli ta' 5-HIAA ġew osservati f'doża ta' 200 mg/kg/jum u 30 mg/kg/jum ta' telotristat etiprate kull os, rispettivament. Dan hu bejn wieħed u ieħor 21 darba tal-esponiment uman (AUC totali) f'MRHD ta' 750 mg/jum għall-metabolit attiv LP-778902. Ma ġie osservat l-ebda tnaqqis f'5-HT fil-moħħ, u livelli ta' 5-HIAA ġew osservati wara l-applikazzjoni ġol-vini tal-metabolit attiv. Is-sinifikat kliniku tat-tnaqqis ta' 5-HIAA fil-moħħ bi jew mingħajr tnaqqis konkomitanti f'5-HT fil-moħħ mhuwiex magħruf.

Fi studju ta' 39 ġimgha dwar tossiċità minn doži ripetuti fil-klieb, ġie stabbilit NOAEL ta' 300 mg/kg/jum. Is-sinjali kliniċi kienu limitati għal żieda fil-frekwenza ta' ppurgar likwidu fid-doži kollha. Dan hu bejn wieħed u ieħor 20 darba tal-esponiment uman (AUC totali) f'MRHD ta' 750 mg/jum għall-metabolit attiv LP-778902.

Ir-riskju ta' kanċer ta' telotristat etiprate ġie studjat fi ġrieden (26 ġimgha) u firien (104 ġimghat) transġeniċi. Dawn l-istudji kkonfermaw li telotristat ma żiedx l-inċidenza ta' tumuri fiż-żewġ speċijiet u sessi, f'doži li jikkorrispondu għal esponiment ta' madwar 10 sa 15-il darba u darbtejn sa 4.5 darbiet l-esponiment tal-bniedem għall-metabolit attiv fl-MRHD fil-ġrieden u l-firien, rispettivament.

Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa. L-iżvilupp qabel it-twelid fil-firien u fil-fniek ġie affettwat minn żieda fil-letalità qabel it-twelid (żieda fl-assorbiment mill-ġdid bikri u mwaħħra), filwaqt li l-ebda effetti avversi ma ġew innutati fuq l-iżvilupp wara t-twelid fil-firien. In-NOAEL għat-tossiċità parentali/materna/qabel it-twelid u wara t-twelid, hu ta' 500 mg/kg/jum fil-firien, li jikkorrispondi għal 3 sa 4 darbiet tal-esponiment uman stmat (AUC_{0-24}) tal-metabolit attiv LP-778902 fl-MRHD. Fil-fniek, in-NOAEL għat-tossiċità materna u ta' qabel it-twelid, hu ta' 125 mg/kg/jum, li jikkorrispondi għal 1.5 sa 4 darbiet tal-esponiment uman stmat (AUC_{0-24}) tal-metabolit attiv LP-778902 fl-MRHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose anhydrous

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat) (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja tal-PVC/PCTFE/PVC/Al

Il-folji huma ppakkjati f'kartuna.

Daqsijiet tal-pakketti ta' 90 jew 180 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Settembru 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott
BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE
RUE ETHE VIRTON
DREUX
28100
Franza

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott mediċinali fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xermelo 250 mg pilloli miksija b'rita
telotristat ethyl

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha telotristat etiprate, ekwivalenti għal 250 mg ta' telotristat ethyl.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

xermelo

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xermelo 250 mg pilloli miksija b'rita
telotristat ethyl

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ipsen Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xermelo 250 mg pilloli miksija b'rita telotristat ethyl

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Xermelo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xermelo
3. Kif għandek tiehu Xermelo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Xermelo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xermelo u għalxiex jintuża

X'inhu Xermelo

Din il-mediċina fiha s-sustanza attiva telotristat ethyl.

Għalxiex jintuża Xermelo

Din il-mediċina tintuża fl-adulti b'kundizzjoni msejha 'sindrome karċinojde'. Dan jiġri meta tumur, imsejjah 'tumur newroendokrinali', jerhi sustanza msejha serotonin fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek.

It-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal din il-mediċina jekk id-dijarea tiegħek ma tkunx ikkontrollata tajjeb bl-injezzjonijiet ta' mediċini oħra msejha 'analogi ta' somatostatin' (lanreotide jew octreotide). Għandek tkompli tiehu l-injezzjonijiet ta' dawn il-mediċini l-oħra meta tkun qed tiehu Xermelo.

Kif jahdem Xermelo

Meta t-tumur jerhi serotonin iżżejjed fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm tiegħek, inti jista' jkollok id-dijarea. Din il-mediċina taħdem billi tnaqqas l-ammont ta' serotonin magħmula mit-tumur. Dan se jnaqqas id-dijarea tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xermelo

Tiħux Xermelo

- jekk inti allergiku għal telotristat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Xermelo:

- jekk għandek problemi tal-fwied. Dan hu minhabba li din il-medicina mhijiex rakkomandata għall-użu f'pazjenti bi problemi serji tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jnaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum ta' Xermelo f'kazijiet fejn il-problemi tal-fwied tiegħek jitqiesu bħala ħfief jew moderati. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-fwied tiegħek ukoll.
- jekk għandek mard tal-kliewi fl-aħħar stadju jew qieghed/qieghda fuq dijalisi. Dan hu minhabba li din il-medicina ma gietx ittestjata f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, li jehtiegu dijalisi.

Oqghod attent għall-effetti sekondarji

Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk tinnota kwalunkwe mis-sinjali u s-sintomi li ġejjin, li jissuġġerixxu li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem kif suppost:

- thossok imdardar jew tirremetti (tqalligh jew rimettar mingħajr spjegazzjoni), awrina li tkun skura b'mod mhux normali, ġilda jew għajnejn sofor, ugiġh fil-parti ta' fuq taż-zaqq.

It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demem biex jiċcekka l-fwied tiegħek u se jiddeciedi jekk għandekx tkompli tieħu din il-medicina.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek:

- jekk thossok imdejjaq, depress, jew jekk thoss li m'għandek l-ebda interess jew ma tihux pjaċir meta tagħmel l-attivitajiet normali tiegħek, waqt li tkun qed tieħu din il-medicina
- jekk ikollok sinjali ta' stitikezza, għax telotristat inaqas in-numru ta' drabi li tipporga.

Testijiet

- It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demem qabel ma tibda tieħu din il-medicina u waqt li tkun qed tehodha. Dan sabiex jiċcekka li l-fwied tiegħek ikun qed jaħdem kif suppost.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex rakkomandata f'pazjenti li jkollhom inqas minn 18-il sena. Dan hu minhabba li l-medicina ma gietx ittestjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u Xermelo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini ohra. Dan hu għaliex Xermelo jista' jaffettwa l-mod li bih xi medicini ohra jaħdmu jew medicini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Xermelo. Dan jista' jfisser li t-tabib tiegħek ikun jehtieġ li jibdel id-doża(i) li tieħu. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek dwar kull medicina li tieħu. Dan jinkludi:

- medicini kontra d-dijarea. Xermelo u dawn il-medicini jnaqqsu d-drabi li inti tipporga, u jekk jittieħdu flimkien, jistgħu jikkawżaw stitikezza severa. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jibdel id-doża tal-medicini tiegħek.
- medicini li jintużaw għall-kura tal-epilessija, bħal valproic acid.
- medicini li jintużaw għall-kura tat-tumur newroendokrinali tiegħek, bħal sunitinib jew everolimus.
- medicini għall-kura tad-depressjoni, bħal bupropion jew sertraline.
- medicini li jintużaw biex jiġi evitat rifjut ta' trapjant, bħal cyclosporine.
- medicini li jintużaw biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol, bħal simvastatin.
- kontraċettivi orali, bħal ethinyloestradiol.
- medicini li jintużaw għall-kura ta' pressjoni tad-demem għolja, bħal amlodipine.
- medicini li jintużaw għat-trattament ta' ċerti tipi ta' kancers, bħal irinotecan, capecitabine u flutamide.
- medicini li jintużaw biex titnaqqas il-possibbiltà li jiġi ffurmat embolu tad-demem, bħal prasugrel.
- octreotide. Jekk ikollok bżonn kura b'injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' octreotide, għandek tagħmel l-injezzjoni mill-inqas 30 minuta wara li tieħu Xermelo.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

M'għandekx tiehu din il-medicina jekk inti tqila jew jekk tista' tinqabad tqila. Mhux magħruf kif telotristat jista' jaffettwa lit-tarbija.

In-nisa għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt li jkunu qed jiehdu din il-medicina. M'għandekx tredda' jekk qed tiehu Xermelo, għax din il-medicina tista' tiġi mgħoddija lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Telotristat jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila tiegħek li ssuq jew tuża kwalunkwe għodda jew magni. Jekk thossok għajjen, għandek tistenna sakemm thossok aħjar qabel ma ssuq jew tuża kwalunkwe għodda jew magni.

Xermelo fih il-lactose

Din il-medicina fiha l-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Xermelo

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda (250 mg) tliet darbiet kuljum. Id-doża massima ta' Xermelo hija ta' 750 mg f'24 siegħa.

It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm żmien għandek tiehu Xermelo.

Jekk għandek problemi tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek ta' kuljum ta' Xermelo.

Kif għandek tiehu din il-medicina

- Dejjem għandek tiehu din il-medicina ma' ikla jew ma' xi ftit ikel.
- Għandek tkompli tiehu l-injezzjonijiet ta' analogi ta' somatostatin (lanreotide jew octreotide) meta tkun qed tiehu Xermelo.

Jekk tiehu Xermelo aktar milli support

Tista' thossok imdardar jew tirremetti, ikollok id-dijarea jew uġiġh fl-istonku. Tkellem ma' tabib. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek.

Jekk tinsa tiehu Xermelo

Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża li jkun jmiss fil-hin tagħha, u aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Xermelo

Tieqafx tiehu Xermelo mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- thossok imdardar jew tirremetti, awrina skura b'mod mhux normali, ġilda jew għajnejn sofor, uġiġh fil-parti ta' fuq taż-żaqq. Dawn jistgħu jkunu sinjali li l-fwied tiegħek ma jkunx qed jaħdem tajjeb. Dan jista' wkoll jintwera mill-bidliet fir-riżultati tat-testijiet tad-demem tiegħek, bħal zieda fl-enzimi tal-fwied: gamma-glutamyl transferase (komuni ħafna, jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull

10 persuni), transaminases u alkaline phosphatase fid-demm (komuni, jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni).

Effetti sekondarji ohrajn

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ ta' żaqq (uġiġħ addominali).
- Thossok għajjen jew dghajjef (gheja kbira)
- Thossok imdardar (tqalligh)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Gass
- Deni
- Uġiġħ ta' ras
- Stitikezza
- Stonku minfuħ
- Tnaqqis fl-aptit
- Nefha (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem)
- Depressjoni, jista' jkollok tnaqqis fl-awtostima, nuqqas ta' motivazzjoni, dwejjaq jew burdata depressa

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Wisq ħmieġ miġbur fl-imsaren (sadd fl-imsaren, fekaloma), jista' jkollok stitikezza, dijarea maħlula, ġilda pallida (anemija), tqalligh, rimettar, telf fil-piż, uġiġħ fid-dahar jew uġiġħ fl-istonku b' mod partikolari wara l-ikel jew tgħaddi inqas awrina.

Għid lit-tabib minnufih jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- Problemi biex tiehu nifs, taħbit tal-qalb mgħaġġel, deni, inkontinenza (diffiċli tikkontrolla l-awrina), konfużjoni, sturdament jew aġitazzjoni.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xermelo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xermelo

- Is-sustanza attiva hi telotristat ethyl. Kull pillola fiha telotristat etiprate, ekwivalenti għal 250 mg ta' telotristat ethyl.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: lactose anhydrous (ara sezzjoni 2 taħt 'Xermelo fih il-lactose'), hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat) (E1203), titanium dioxide (E171), macrogol 3350 (E1521) u talc (E553b).

Kif jidher Xermelo u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli huma minn bojod sa abjad jagħti fil-griż, miksija b'rita u b'forma ovali. Kull pillola hija madwar 17 mm twila u 7.5 mm wiesa', b' 'T-E' imnaqqxa fuq naħa waħda u '250' imnaqqxa fuq in-naħa l-oħra. Il-pilloli huma ppakkjati f' folja tal-PVC/PCTFE/PVC/Al. Il-folji huma ppakkjati f' kartuna.

Kartun ta' 90 u 180 pillola. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

Manifattur

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b

Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίου 63 Αλιμος
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

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

Portugal

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

România

Ipsen Pharma România SRL
Sectorul 1, Strada Grigore Alexandrescu nr. 59,
Etaj 1
București, 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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.