

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 168 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositusannos on 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa.

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

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

Annoksen unohtuminen

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, joka ei edellytä dialyysihoitoa, sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Varotoimenä suositellaan, että vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita seurataan heikentyneen sietokyvyn merkkien varalta.

Xermelo-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on dialyysihoitoa edellyttävä loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min, edellyttää dialyysihoitoa), koska Xermelo-valmisteen tehoa ja turvallisuutta näiden potilaiden hoidossa ei ole osoitettu.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää telotristaattia pediatrien potilaiden karsinoidioireyhtymän hoitoon.

Antotapa

Suun kautta

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohonneet maksaentsyymiarvot

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kohonneita maksaentsyymiarvoja (ks. kohta 4.8). Maksaentsyymien laboratorioseuranta sekä ennen telotristaattihoitoa että hoidon aikana suositellaan kliinisen tarpeen mukaan. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden jatkuvaa seuranta suositellaan haittavaikutusten ja maksan toiminnan heikkenemisen havaitsemiseksi. Maksan toimintahäiriöön viittaavien oireiden ilmetessä on tutkittava maksaentsyymit, ja telotristaattihoito on keskeytettävä, jos maksavauriota epäillään. Jos maksavauriolle ei löydy muuta syytä, telotristaattihoitoa ei saa aloittaa uudestaan.

Ummetus

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

Masennushäiriöt

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on joillakin telotristaattia saaneilla potilailla ilmoitettu masennusta, masentuneisuutta ja mielenkiinnon vähenemistä (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava ilmoittamaan lääkärille kaikista masennusoireista, masentuneisuudesta ja mielenkiinnon vähenemisestä.

Apuaineet

Laktoosi

Xermelo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Xermelo-valmisteeseen

Lyhytvaikutteinen oktreotidi

Lyhytvaikutteisen oktreotidin ja Xermelo-valmisteen samanaikainen anto vähensi merkittävästi systeemistä altistusta telotristaattityylille ja aktiiviselle metaboliitille telotristaatille (ks. kohta 5.2). Lyhytvaikutteinen oktreotidi pitää ottaa vähintään 30 minuuttia Xermelo-valmisteen oton jälkeen, jos lyhytaikaisen oktreotidin käyttö samanaikaisesti Xermelo-hoidon kanssa on tarpeen.

Karboksyliesteri 2:n (CES2:n) estäjät

Loperamidi estii telotristaattityylin metaboliaa karboksyliesteri 2 -välitteisesti, ja eston IC₅₀ oli 5,2 mikrom (ks. kohta 5.2). Vaiheen 3 kliinisissä lääketutkimuksissa telotristaattia annettiin yleisesti loperamidin kanssa, eikä turvallisuutta koskevista huolenaiheista ollut viitteitä.

Xermelo-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP2B6:n substraattit

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

CYP3A4:n substraattit

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

Karboksyliesteri 2:n (CES2:n) substraattit

Xermelo-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta sellaisille lääkeaineille, jotka ovat CES2:n substraatteja (esim. prasugreelille, irinotekaanille, kapesitabiinille ja flutamidille) (ks. kohta 5.2). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on potilasta seurattava hoidon riittämättömän tehon ja haittavaikutusten varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö telotrastaattietyyli ja sen metaboliitti ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Xermelo-valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xermelo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Telotrastaatin annon jälkeen voi ilmetä väsymystä, jolloin potilaalle on neuvottava, että hänen ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita, ennen kuin oireet ovat lakanneet (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

Taulukko 1 – Xermelo-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Masennus, masentuneisuus	
Hermosto		Päänsärky	
Ruoansulatus-elimistö	Vatsakipu ^a , pahoinvointi	Vatsan pingottuneisuus, ummetus, ilmavaivat	Fekalooma ^c , suolen tukkeutuminen

Maksa ja sappi	Suurentunut gammaglutamyyli transferaasi-pitoisuus ^b	Suurentunut alaniini aminotransferaasipitoisuus (ALAT) suurentunut aspartaatti aminotransferaasi-pitoisuus (ASAT) suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus (AFOS)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Perifeerinen turvotus kuume	

^a Vatsakipu (mukaan lukien ylä- ja alavatsakipu)

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

^c Fekaloomaa on havaittu vain kliinisessä tutkimuksessa annoksella 500 mg kolme kertaa päivässä (kaksi kertaa suositeltu annos).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kohonneet maksaentsyymiarvot

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

Ruoansulatuselimistö

Yleisin haittavaikutus telotrastaattityyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneilla potilailla oli vatsakipu (25,7 %; 18/70) vs. lume (19,7 %; 14/71). Vatsan pingottuneisuutta ilmoitettiin 7,1 %:lla (5/70) telotrastaattityyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista ja 4,2 %:lla (3/71) lumeryhmän potilaista. Ilmavaivoja oli 5,7 %:lla (4/70) telotrastaattityyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista ja 1,4 %:lla (1/71) lumeryhmän potilaista. Tapaukset olivat enimmäkseen lieviä tai keskivaikeita, eivätkä ne rajoittaneet tutkimuslääkityksen käyttöä. Ummetusta ilmoitettiin 5,7 %:lla (4/70) telotrastaattityyliä 250 mg kolme kertaa vuorokaudessa saaneista potilaista ja 4,2 %:lla (3/71) lumeryhmän potilaista. Turvallisuuden selvittämisessä mukana olleessa potilasjoukossa (239 potilasta) vaikeaa ummetusta havaittiin kolmella suuriannoksista hoitoa (500 mg) saaneella potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Yliannostuksen hoitoon tulisi kuulua yleinen oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, ATC-koodi: A16AX15

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Tehoa arvioitiin yhteensä 135 potilaalla. Keski-ikä oli 64 vuotta (vaihteluväli 37–88 vuotta), ja miehiä oli 52 % ja naisia 48 %. Kaikilla potilailla oli hyvin erilaistunut metastaatinen neuroendokriininen kasvain ja karsinoidioireyhtymä. Potilaita hoidettiin somatostatiinianalogeilla, ja heillä oli ≥ 4 ulostuskertaa/vrk.

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

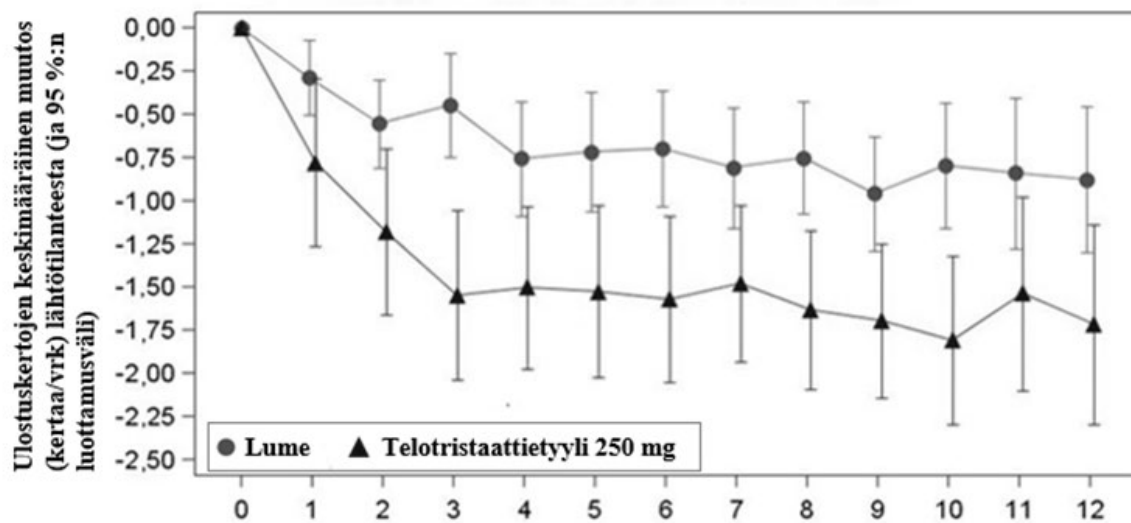
Taulukko 2: Ulostuskerroissa saavutettu vaste (TELESTAR-tutkimus)

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

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

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

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



Tutkimusviikko

Huomaa: Kuvassa on esitetty aritmeettinen keskiarvo ja 95 %:n luottamusvälit (normaaliapproksimaation perusteella) päivittäisten ulostuskertojen muutokselle (kertoja/vrk) lähtötilanteesta laskettuna kullakin viikolla.

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

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

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

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

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

Post hoc -analyysi osoitti, että varahoitona käytetyn, injektioina annetun lyhytvaikutteisen somatostatiinianalogin käyttökertojen keskimääräinen päivittäinen lukumäärä 12 viikon kaksoissokkojakson aikana oli telotrastaattetyyliä 250 mg saaneessa ryhmässä 0,3 ja lumeryhmässä 0,7.

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

Kaksoissokkojakson aikana tutkimuksen keskeytti ennenaikaisesti kaiken kaikkiaan 18 potilasta (13,2 %): 7 potilasta lumeryhmässä, 3 potilasta telotrastaattetyyliä 250 mg saaneessa ryhmässä ja 8 potilasta suuriannoksista telotrastaattia saaneessa ryhmässä. 12 viikon kaksoissokkojakson päätyttyä 115 potilasta (85,2 %) osallistui 36 viikkoa kestäneeseen avoimeen jatkotutkimukseen, jossa kaikille potilaille annettiin suuriannoksista telotrastaattetyyliä (500 mg) kolme kertaa vuorokaudessa.

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

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

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

Telotrastaatin pitkän aikavälin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin ei-pivotaalisessa (satunnaistamattomassa) avoimessa, pitkäkestoisessa, monessa keskuksessa tehdyssä vaiheen 3 jatkotutkimuksessa. Potilaat, jotka olivat osallistuneet mihin tahansa Xermelo-valmisteella tehtyyn vaiheen 2 tai 3 karsinoidioireyhtymää koskevaan tutkimukseen, voivat jatkaa jatkotutkimuksessa samalla annostuksella ja hoito-ohjelmalla kuin alkuperäisessä tutkimuksessa vähintään 84 hoitoviikon ajan. Uusia merkittäviä turvallisuussignaaleja ei havaittu. Tutkimuksen toissijaisena tarkoituksena oli arvioida potilaiden elämänlaadun muutoksia viikolle 84 saakka. Elämänlaatu pysyi yleisesti vakaana tutkimuksen ajan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xermelo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien karsinoidioireyhtymän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

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

Ruoan vaikutus

Ruoan vaikutusta selvittäneessä tutkimuksessa runsasrasvaisen aterian yhteydessä otettu 500 mg:n telotrastaattiettyyliannos suurensi altistusta kanta-aineelle (C_{max} suureni 112 %, AUC_{0-12h} 272 % ja $AUC_{0-∞}$ 264 % verrattuna paastotilaan) ja sen aktiiviselle metaboliitille (C_{max} suureni 47 %, AUC_{0-12h} 32 % ja $AUC_{0-∞}$ 33 % verrattuna paastotilaan).

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Yhteisvaikutukset

Sytokromit

CYP2B6

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

CYP3A4

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

Telotrastaattiettyyllä on allosteerinen yhteisvaikutus CYP3A4:n kanssa *in vitro*, mikä vähentää paitsi midatsolaamin konversiota 1'-hydroksimidatsolaamiksi, myös lisää konversiota 4-hydroksimidatsolaamiksi.

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

Muut CYP-entsyymit

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

Karboksyyliesteriäsi

Loperamidi esti telotrastaattiettyylin metaboliaa CES2-välitteisesti, ja eston IC_{50} oli 5,2 mikroM. (ks. kohta 4.5).

Telotrastaattiettyyli esti CES2:ta *in vitro*, ja IC_{50} oli noin 0,56 mikroM.

Kuljettajaproteiinit

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

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

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

Kun erityisessä kliinisessä lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäneessä tutkimuksessa tutkittaville, jotka olivat saaneet telotrastaattiettyyliä 500 mg kolme kertaa vuorokaudessa (kaksi kertaa suositeltu annos) viiden vuorokauden ajan, annettiin samanaikaisesti suun kautta feksofenadiinia

180 mg:n kerta-annos, feksofenadiinin (P-gp:n ja MRP2:n substraatti) $C_{\max}$ ja AUC suurenivat 16 %, Havaitun vähäisen suurenemisen perusteella kliinisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset P-gp:n ja MRP2:n substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP)

Telotrastaattietyyli esti BCRP:tä ($IC_{50} = 20$ mikrom) *in vitro*, mutta sen aktiivinen metaboliitti telotrastaatti ei estänyt merkittävästi BCRP:n aktiivisuutta ($IC_{50} > 30$ mikrom). BCRP:n estoon perustuvaa lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuutta *in vivo* pidetään vähäisenä.

Muut kuljettajaproteiinit

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

Lyhytvaikutteinen oktreotidi

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lyhytvaikutteisen oktreotidin (kolme 200 mikrogramman annosta injisoituna ihon alle 8 tunnin välein) vaikutusta telotrastaattietyyliin 500 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikkaan, telotrastaattietyyliin $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo pieneni 86 % ja $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ -arvon geometrinen keskiarvo pieneni 81 % (ks. kohta 4.5). 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joka tehtiin karsinoidioireyhtymää sairastavilla aikuispotilailla, joita hoidettiin pitkävaikutteisilla somatostatiinianalogeilla, ei havaittu altistuksen pienenemistä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Hapon eritystä vähentävät lääkeaineet

Telotrastaattipraatin (Xermelo, telotrastaattietyyliin hippuraattisuola) ja hapon eritystä vähentävien lääkeaineiden (omepratsolin ja famotidiinin) samanaikaisessa käytössä telotrastaattietyyliin AUC-arvo suureni 2–3-kertaiseksi, mutta aktiivisen metaboliitin (telotrastaatin) AUC ei muuttunut. Koska telotrastaattietyyli metaboloituu nopeasti aktiiviseksi metaboliitiksi, joka on yli 25 kertaa aktiivisempi kuin telotrastaattietyyli, annosta ei tarvitse muuttaa käytettäessä Xermelo-valmistetta hapon eritystä vähentävien lääkeaineiden kanssa.

Eliminaatio

Suun kautta annetusta ^{14}C -telotrastaattietyyliin 500 mg:n kerta-annoksesta poistui noin 93 %. Suurin osa erittyi ulosteisiin.

Suun kautta otetun telotrastaattietyyliin ja telotrastaatin munuaispuhdistuma on vähäinen (alle 1 % annoksesta erittyä virtsaan.)

Terveille vapaaehtoisille suun kautta annetun 250 mg:n telotrastaattietyylikerä-annoksen jälkeen virtsan telotrastaattietyyliyipitoisuus oli lähellä määritysrajaa tai sen alle ($< 0,1$ ng/ml). Telotrastaatin munuaispuhdistuma oli 0,126 l/h.

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

maksimi 11,46; n = 16; viikko 24), ja yksilöiden välien vaihtelu oli suurta (variaatiokerroin [%] = 141,8 %).

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta kerta-annoksena (250 mg) annetun telotrastaattietyylin farmakokinetiikkaan on selvitetty yhdessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana kahdeksan tutkittavaa, joilla oli vaikea tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellyttänyt dialyysihoidoa [$\text{eGFR} \leq 33 \text{ ml/min}$ seulontahetkellä ja $\leq 40 \text{ ml/min}$ annoksen antamista edeltävänä päivänä], ja kahdeksan tervettä tai lievää munuaisten vajaatoimintaa [$\text{eGFR} \geq 88 \text{ ml/min}$ seulontahetkellä ja $\geq 83 \text{ ml/min}$ annoksen antamista edeltävänä päivänä] sairastavaa tutkittavaa. Vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla telotrastaattietyylin huippupitoisuuden (C_{max}) havaittiin suurentuneen (1,3-kertaiseksi) ja sen aktiivisen metaboliitin telotrastaatin altistuksen plasmassa (AUC) ja huippupitoisuuden (C_{max}) havaittiin suurentuneen ($< 1,52$ -kertaiseksi) terveisiin tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin tutkittaviin verrattuna. Pääasiallisen plasmassa havaitun metaboliitin LP-778902 farmakokineettisissä parametreissa oli enemmän vaihtelua potilailla, joilla oli vaikea tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Näillä potilailla variaatiokerroin [%] oli C_{max} -arvon osalta 53,3 % ja AUC-arvon osalta 77,3 %, kun se terveillä tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla oli C_{max} -arvon osalta 45,4 % ja AUC-arvon osalta 39,7 %.

Vaikeaa tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat tutkittavat sietivät suun kautta otetun 250 mg:n telotrastaattietyylikerta-annoksen hyvin.

Vaikeasta tai keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei yleisesti aiheutunut kliinisesti merkittäviä muutoksia telotrastaattietyylin tai sen metaboliitin telotrastaatin farmakokineettiseen profiiliin tai turvallisuuteen. Tästä syystä annoksen muuttaminen ei vaikuta olevan tarpeen potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, joka ei edellytä dialyysihoidoa. Ottaen huomioon, että yksilöiden välinen vaihtelu on suurta, varotoimen suositellaan, että vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita seurataan heikentyneen sietokyvyn merkkien varalta.

Tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, jotka sairastavat loppuvaiheen munuaissairautta ja tarvitsevat dialyysihoidoa ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, edellyttää dialyysia).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta selvitettiin tutkimuksessa, johon osallistui lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia sekä terveitä tutkittavia. 500 mg:n kerta-annoksella altistus kanta-aineelle ja sen aktiiviselle metaboliitille ($\text{AUC}_{0-\text{last}}$ -arvon perusteella) oli lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla suurempi kuin terveillä tutkittavilla (lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla altistus kanta-aineelle oli 2,3-kertainen ja altistus aktiiviselle metaboliitille 2,4-kertainen, ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla altistus kanta-aineelle oli 3,2-kertainen ja altistus aktiiviselle metaboliitille 3,5-kertainen). 500 mg:n kerta-annos oli hyvin siedetty. Lievää (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta voi olla tarpeen pienentää siedettävyyden mukaan (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta selvitettiin myös tutkimuksessa, johon osallistui vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita sekä terveitä tutkittavia. 250 mg:n kerta-annos suurensi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistusta kanta-aineelle niin, että AUC_t suureni 317,0 % ja C_{max} suureni 529,5 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Altistus aktiiviselle

metaboliitille suureni niin, että AUC_t suureni 497 %, AUC_{inf} suureni 500 % ja C_{max} suureni 217 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Lisäksi aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika piteni, ts. keskimääräinen puoliintumisaika oli vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 16,0 tuntia ja terveillä tutkittavilla 5,47 tuntia. Näiden löydösten perusteella telotrastaattietipraatin käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoitoon ei suositella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

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

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

Telotrastaattietipraatin karsinogeenisuutta tutkittiin transgeenisillä hiirillä (26 viikkoa) ja rotilla (104 viikkoa). Tutkimukset vahvistivat, ettei telotrastaatti lisännyt kasvainten esiintymistä kummallakaan lajilla eikä eri sukupuolilla käytettäessä annoksia, joista aiheutuva altistus oli hiirillä 10–15-kertainen ja rotilla 2–4,5-kertainen verrattuna ihmiselle suositellusta enimmäisannoksesta aiheutuvaan altistukseen aktiiviselle metaboliitille.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350 (E1521)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PCTFE/PVC/alumiini-läpipainopakkaus
Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloon.

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. kesäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Ranska

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
telotristaattietyyli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteinen tabletti

90 kalvopäällysteistä tablettia

180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

xermelo

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
telotristaattietyyli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SERB SAS

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xermelo 250 mg kalvopäällysteiset tabletit telotristaattityyli

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Xermelo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xermelo on

Tämä lääke sisältää vaikuttavana aineena telotristaattityyliä.

Mihin Xermelo-valmistetta käytetään

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

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

Miten Xermelo vaikuttaa

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

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

Älä ota Xermelo-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Xermelo-valmistetta:

- jos sinulla on maksasairaus, sillä tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksasairaus. Lääkäri saattaa päättää pienentää päivittäistä Xermelo-annostasi, jos maksavaivojesi katsotaan olevan lieviä tai keskivaikeita. Lääkäri myös seuraa maksasi toimintaa.

- keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus tai saat dialyysihoitoa, sillä tätä lääkettä ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, joka edellyttää dialyysihoitoa.

Tarkkaile haittavaikutuksia

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

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

Lääkäri ottaa verikokeita tarkistaakseen maksasi toiminnan ja päättää, pitääkö sinun jatkaa Xermelo-valmisteen käyttöä.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa:

- jos olet tämän lääkkeen käytön aikana alakuloinen tai masentunut tai tavalliset askareesi eivät kiinnosta sinua tai tuota sinulle mielihyvää, sillä telotristaattia saaneilla potilailla on ilmoitettu masennusta, masentuneisuutta ja mielenkiinnon vähenemistä
- jos sinulla on ummetuksen oireita, sillä telotristaatti vähentää ulostuskertojen lukumäärää.

Tutkimukset

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Xermelo

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

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

Raskaus ja imetys

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

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

Naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana.

Älä imetä, jos otat Xermelo-valmistetta, sillä tämä lääke voi kulkeutua lapseen ja vahingoittaa lasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Xermelo sisältää laktoosia

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

Xermelo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Xermelo-valmistetta otetaan

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

Miten paljon lääkettä otetaan

Suositeltu annos on yksi tabletti (250 mg) kolme kertaa päivässä. Xermelo-valmisteen enimmäisannos on 750 mg 24 tunnin aikana.

Lääkäri päättää, miten pitkään sinun pitää ottaa Xermelo-valmistetta.

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

Tämän lääkkeen ottaminen

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

Jos otat enemmän Xermelo-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Xermelo-valmistetta

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

Jos lopetat Xermelo-valmisteen oton

Älä lopeta Xermelo-valmisteen ottoa keskustelematta siitä ensin lääkärisi kanssa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkäriksi heti, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:

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

Muut haittavaikutukset

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammin kuin 1 käyttäjällä 10:stä):

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

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- ilmavaivat
- kuume
- päänsärky
- ummetus
- mahan turpoaminen
- heikentynyt ruokahalu
- turvotus (nesteen kertyminen elimistöön)
- masennus. Sinulla voi esiintyä itsetunnon heikentymistä, mielenkiinnon vähenemistä, alakuloisuutta tai masentuneisuutta.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta):

- ulostepahka (suolen tukkeutuminen, fekalooma), jonka oireita voivat olla ummetus, vetinen ripuli, kalpea iho (anemia), pahoinvointi, oksentelu, painon lasku, selkäkipu tai vatsakivut eteenkin ruokailun jälkeen tai virtsantulon väheneminen
Kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:
- hengitysvaikeudet, nopea sydämensyke, kuume, pidätyskyvyttömyys (virtsankarkailu), sekavuus, huimaus tai kiihtyneisyys.

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Xermelo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**Mitä Xermelo sisältää**

- Vaikuttava aine on telotristaattietyyli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää telotristaattietipraattia määrän, joka vastaa 250 mg:aa telotristaattietyyliä.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: laktoosi (ks. kohta 2, 'Xermelo sisältää laktoosia'), hydroksipropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti ja vedetön kolloidinen piidioksidi.
Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi) (E1203), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350 (E1521) ja talkki (E553b).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

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

Myyntiluvan haltija

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Ranska

Valmistaja

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Ranska

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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