

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xermelo 250 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg telotrisztát-etilnek megfelelő telotrisztát-etiprát filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

168 mg laktóz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy törtfehér, ovális filmbevonatú tabletták (körülbelül 17 mm hosszú és 7,5 mm széles) egyik oldalán mélynyomású „T-E”, másik oldalán mélynyomású „250” jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1. Terápiás javallatok

A Xermelo a carcinoid szindróma okozta hasmenés kezelésére javallott, szomatosztatin-analóg (SSA)-kezeléssel kombinálva, az SSA-kezeléssel nem megfelelően kontrollált felnőtt betegek számára.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A javasolt adag naponta háromszor 250 mg.

A rendelkezésre álló adatok alapján a klinikai válasz általában a kezelés megkezdését követő 12 héten belül kialakul.

Ha a beteg ezen időszakon belül nem reagál a kezelésre, akkor javasolt átgondolni a kezelés folytatásának előnyeit.

A megfigyelt nagymértékű interperszonális variabilitás miatt a betegek egy részénél nem zárható ki az akkumuláció lehetősége. Ezért nagyobb adagok alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

#### *Kihagyott adagok*

Ha a beteg kihagy egy adagot, akkor a következő adagot a következő, tervezett időpontban kell bevenni. Ne vegyen be a beteg kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

Nincsenek különleges adagolási javaslatok idős betegeknél (lásd 5.2 pont).

##### *Vesekárosodás*

Nincs szükség az adag módosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos, de dialíziskezelést nem igénylő vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatossági intézkedésként ajánlott a csökkent tolerálhatóság jeleinek monitorozása.

A Xermelo alkalmazása nem javasolt dialíziskezelést igénylő (dialízisigény: eGFR <15 ml/perc), végstádiumú vesebetegség esetén, mivel a Xermelo hatásosságát és biztonságosságát ezekben a betegekben még nem állapították meg.

#### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A stádiumú) betegeknél szükség lehet az adag naponta kétszer 250 mg-ra történő csökkentésére a tolerálhatóság alapján. Közepesen súlyos (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél szükség lehet a dózis naponta egyszer 250 mg-ra történő csökkentésére a tolerálhatóság alapján. A telotrisztát alkalmazása súlyos (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodás esetén nem javasolt (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A telotrisztátnak gyermekeknél és serdülőknél carcinoid szindróma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

Orális alkalmazás.

A Xermelo-t étkezés közben kell bevenni (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Májenzimszint-emelkedés

Klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A májenzim-szintek laboratóriumi monitorozása a klinikai kép függvényében a telotrisztát-kezelés előtt és alatt is javasolt. Májkárosodás esetén a mellékhatások és a májfunkció romlásának folyamatos monitorozása ajánlott.

Amennyiben májkárosodásra utaló tünetek alakulnak ki, akkor meg kell mérni a májenzimszinteket, és ha májkárosodás gyanúja áll fenn, akkor a telotrisztát-kezelést fel kell függeszteni. A telotrisztát-kezelés csak akkor folytatható, ha a májkárosodás más okkal magyarázható.

#### Obstipatio

A telotrisztát csökkenti a székletürítés gyakoriságát. Obstipatióról nagyobb adagokat (500 mg-ot) alkalmazó betegeknél számoltak be. A betegeknél monitorozni kell az obstipatio okozta panaszokat és tüneteket. Obstipatio kialakulása esetén a telotrisztát- és az egyéb bélmotilitást befolyásoló kezelések alkalmazását újra kell értékelni.

#### Depresszív zavarok

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a telotrisztáttal kezelt betegek körében depresszióról, depressziós hangulatról, illetve csökkent érdeklődésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a kezelés alatt jelentkező minden depressziós tünetről, depressziós hangulatról és csökkent érdeklődésről számoljanak be orvosuknak.

#### Segédanyagok

##### *Laktóz*

A Xermelo laktózt tartalmaz. A ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, teljes laktáz-hiányban, illetve glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

## Nátrium

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Egyéb gyógyszerek hatása a Xermelo-ra

#### *Rövid hatású oktreotid*

Rövid hatású oktreotid és Xermelo egyidejű adása jelentősen csökkentette a telotrisztát-etil, illetve aktív metabolitja, a telotrisztát szisztémás expozícióját (lásd 5.2 pont). A rövid hatású oktreotidot legalább 30 perccel a Xermelo alkalmazása után kell beadni, ha rövid hatású oktreotid és Xermelo kombinált terápia szükséges.

#### *Karboxilészteráz (CES) inhibitorok*

A loperamidnak a telotrisztát-etil metabolizmusára, a CES2 révén kifejtett gátló hatásának IC<sub>50</sub> értéke 5,2 µM volt (lásd 5.2 pont). III-as fázisú klinikai vizsgálatokban a telotrisztátot rutinszerűen kombinálták loperamiddel, anélkül, hogy gyógyszerbiztonsági aggály felmerült volna.

### A Xermelo hatása egyéb gyógyszerekre

#### *CYP2B6 szubsztrátok*

A telotrisztát in vitro körülmények között indukálja a CYP2B6 enzimet (lásd 5.2 pont). A Xermelo egyidejű alkalmazása a szisztémás expozíció csökkentésén keresztül csökkentheti a CYP2B6 szubsztrát gyógyszerek (pl. valproát, bupropion, szertralin) hatásosságát. A szuboptimális hatás monitorozása javasolt.

#### *CYP3A4 szubsztrátok*

A Xermelo egyidejű alkalmazása a szisztémás expozíció csökkentésén keresztül csökkentheti a CYP3A4-szubsztrát gyógyszerek (pl. midazolam, everolimusz, szunitinib, szimvasztatin, etinilösztadiol, amlodipin, ciklosporin...) hatásosságát (lásd 5.2 pont). A szuboptimális hatás monitorozása javasolt.

#### *Karboxilészteráz-2 (CES2) szubsztrátok*

A Xermelo egyidejű alkalmazása megváltoztathatja azon gyógyszerek expozícióját, amelyek CES2 szubsztrátok (például prazugrel, irinotecan, kapecitabin és flutamid) (lásd 5.2 pont). Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, monitorozni kell a szuboptimális hatékonyságot és a mellékhatásokat.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a telotrisztát-kezelés alatt.

### Terhesség

A telotrisztát-etil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Xermelo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a telotrisztát vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Xermelo nem alkalmazható szoptatás alatt.

### Termékenység

Nem végeztek vizsgálatokat a telotrisztát humán termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan. Állatkísérletekben a telotrisztát nem befolyásolta a termékenységet (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xermelo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A telotrisztát alkalmazása után fáradékonyság jelentkezhet, a fáradtságot érzékelő betegeknek azt kell tanácsolni, hogy tartózkodjanak a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől, amíg a tünetek el nem múlnak (lásd 4.8 pont).

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A telotrisztáttal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasi fájdalom (26%), a gamma-glutamiltranszferáz-szint emelkedése (11%) és a fáradtság (10%) voltak. Ezek általában enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak. A leggyakrabban jelentett mellékhatás, amely a telotrisztát-kezelés megszakításához vezetett, a betegek 7,1%-ánál (5/70) jelentkező hasi fájdalom volt.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebokontrollos klinikai vizsgálatokban SSA-kezeléssel kombinált, napi háromszor 250 mg-os telotrisztát-kezelésben részesülő 70, carcinooid szindrómában szenvedő beteg összesített gyógyszerbiztonsági adatkészletében szereplő mellékhatások felsorolása az 1. táblázatban található. A mellékhatások MedDRA szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

##### 1. táblázat - Xermelo kezelés során jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	
Pszichiátriai kórképek		Depresszió, depressziós hangulat	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom <sup>a</sup> , hányinger	Hasi distensio, Obstipatio, Fokozott bélgázképződés	Faecaloma <sup>c</sup> , intestinalis obstructio
Máj és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint <sup>b</sup>	Emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALAT, azaz glutamát-piruvát-transzamináz, GPT)-szint, Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (ASAT, azaz glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT)-szint, A vér emelkedett alkalikus foszfatáz (ALP)-szintje	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság	Peripheriás oedema, Láz	

<sup>a</sup> Hasi fájdalom (felhasi és alhasi fájdalom)

<sup>b</sup> Emelkedett gamma-glutamiltranszferáz szint (bármilyen erre vonatkozó preferált kifejezéssel, például kóros gamma-glutamiltranszferáz értékek és májfunkciós tesztek/gamma-glutamiltranszferáz okozta májenzimszint-emelkedés).

<sup>c</sup> Faecalomát csak egyetlen klinikai vizsgálatban figyeltek meg, 500 mg-os adag mellett (az ajánlott dózis kétszeresében).

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Májenzimszint-emelkedés*

A GPT (ALAT) a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű emelkedéséről (>3 × upper limit of normal, ULN) vagy az ALP a normálérték felső határának kétszeresét meghaladó mértékű emelkedéséről (> 2 ULN) számoltak be telotrisztát-kezelésben részesülő betegeknél, főként nagyobb adagok (500 mg) mellett. Ezek nem jártak a szérum összbilirubinszintjének egyidejű emelkedésével. A szintemelkedések csökkenthetők voltak a kezelés megszakításával vagy a dózis csökkentésével, vagy maguktól normalizálódtak az adott dózis további folyamatos adagolása mellett. Az emelkedett májenzimszintek klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

#### *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek*

A leggyakrabban jelentett mellékhatás napi háromszor 250 mg telotrisztát-etil kezelés során a hasi fájdalom volt: a telotrisztát-etillel kezelt csoportban a betegek 25,7%-ánál (18/70), míg a placebo mellett 19,7%-uknál (14/71) fordult elő. Hasi distenzióról számoltak be a napi háromszor 250 mg telotrisztát-etillel kezelt betegek 7,1%-ánál (5/70), míg a placebóval kezelték 4,2%-ánál (3/71). Flatulentiát tapasztaltak a telotrisztát-etillel kezelt betegek 5,7%-ánál (4/70), míg a placebóval kezelték 1,4%-ánál (1/71). A legtöbb esemény enyhe vagy közepes súlyosságú volt, és nem korlátozta a vizsgálati kezelést.

Obstipációról a 250 mg telotrisztát-etillel kezelt betegek 5,7%-ánál (4/70) számoltak be, a placebo csoportban ez az arány 4,2% (3/71) volt. Súlyos obstipációt a teljes gyógyszerbiztonsági populációban (239 beteg körében) 3 betegnél figyeltek meg, akik nagyobb dózisu (500 mg) kezelésben részesültek.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

A telotrisztát túlادagolásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű humán tapasztalat áll rendelkezésre. Egy I-es fázisú vizsgálatban, ahol egészséges önkénteseknek adtak egyszeri 1500 mg-os adagot, emésztőrendszeri zavarokról, például hányingerről, hasmenésről, hasi fájdalomról, székrekedésről és hányásról számoltak be.

### Kezelés

Túlادagolás esetén általános tüneti kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, Tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, ATC kód: A16AX15

### Hatásmechanizmus

Mind a prodrug (a telotrisztát-etil), mind az aktív metabolit (a telotrisztát) gátolja a szerotonin-bioszintézis sebességmeghatározó lépéseit katalizáló L-triptofán hidroxiláz (TPH1 és TPH2) enzimeket. A szerotonin kritikus szerepet játszik számos jelentős élettani folyamat szabályozásában, például az emésztőrendszerben zajló szekréció, az emésztőrendszer motilitásának, gyulladáshoz vezető folyamatoknak és érzékelésének szabályozásában, és carcinoid szindrómában a szekréciója fokozott. A perifériás TPH1 gátlásán keresztül a telotrisztát csökkenti a szerotoninszekréciót, mérsékelve ezáltal a carcinoid szindróma tüneteit.

#### Farmakodinámiás hatások

I-es fázisú vizsgálatokban a telotrisztát-etilt egészséges önkénteseknek adagolva (naponta egyszer 100 mg–naponta háromszor 500 mg közötti dózisban) a teljes vérből meghatározott kiindulási szerotoninszint és a 24 órás gyűjtött vizelet 5-hidroxiindolacetát (u5-HIAA) szintje is statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a placebóval összehasonlítva.

A carcinoid szindrómában szenvedő betegek körében a telotrisztát az u5-HIAA-szint csökkenését okozta (lásd a 3. táblázatot a TELESTAR vizsgálat eredményeivel, valamint a TELECAST vizsgálatra vonatkozó információkat). A placebóval összehasonlítva a naponta háromszor 250 mg telotrisztát-etil alkalmazása mellett az 5u-HIAA szint statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent mindkét III-as fázisú vizsgálatban.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A telotrisztát carcinoid szindróma kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát SSA-kezelésben részesülő, metasztatikus neuroendokrin tumorban szenvedő felnőtt betegek körében állapították meg egy 12 hetes kettős vak, placebo kontrolllos, randomizált, multicentrikus, III-as fázisú vizsgálat keretében, amelynek 36 hetes meghosszabbítása során minden beteget nyílt elrendezésben telotrisztáttal kezeltek (TELESTAR vizsgálat).

A vizsgálatban összesen 135 betegnél értékelték a hatásosságát. Az átlagéletkor 64 év volt (tartomány: 37–88 év), a betegek 52%-a férfi volt és 90%-a fehér bőrű volt. Minden betegnél jól differenciált metasztatikus neuroendokrin tumor és carcinoid szindróma állt fenn. Minden beteg SSA-kezelésben részesült, és naponta legalább 4-szer volt székletük.

A vizsgálat egy 12 hetes kettős vak fázisból állt, amelynek során a betegek kezdetben naponta háromszor kaptak placebót (n = 45), 250 mg telotrisztát-etilt (n=45) vagy nagyobb dózist (500 mg) telotrisztát-etilt (n=45). A vizsgálat során a tünetek enyhítése érdekében a betegeknek lehetőségük volt sürgősségi gyógyszer (rövid hatású SSA-kezelés) és hasmenés elleni készítmények alkalmazására, azonban a kettős vak vizsgálati időszak alatt végig stabil dózist, hosszú hatású SSA-kezelésben kellett részesülniük. A Xermelo-t 15 perccel étkezés előtt vagy 1 órával étkezés után vették be.

#### **2. táblázat: A székletürítés gyakorisága (TELESTAR vizsgálat)**

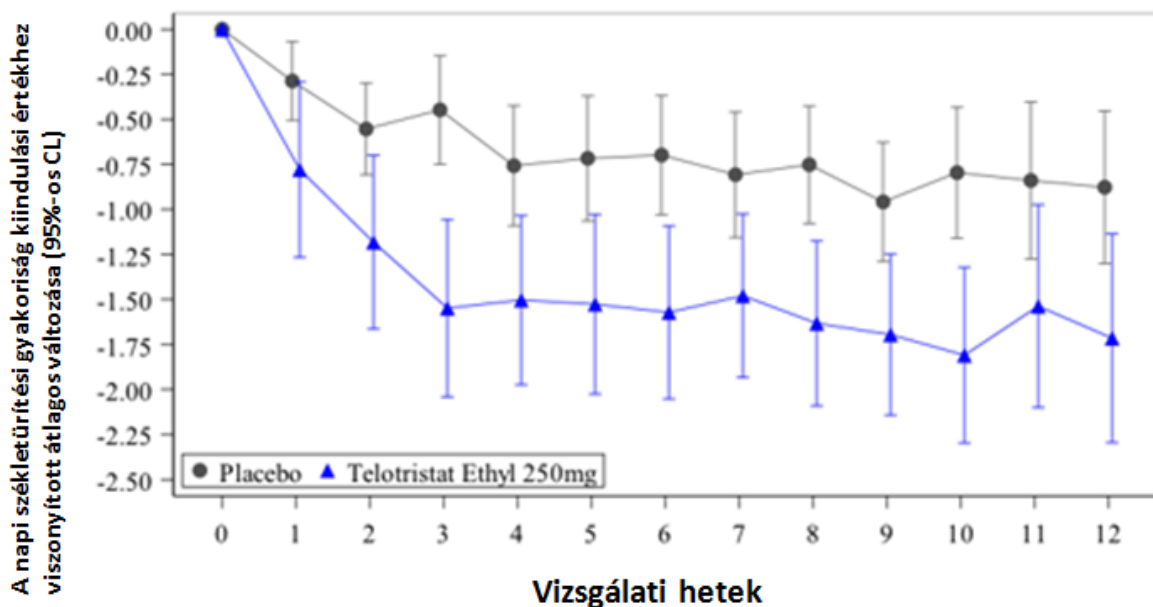
	Paraméter	Placebo	Naponta háromszor 250 mg telotrisztát-etil
<b>A székletürítés napi gyakorisága a vizsgálat megkezdésekor</b>	Betegek száma	45	45
	Kiindulási átlag (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
<b>Elsődleges végpont: a 12 hét alatti átlagos napi székletürítési gyakoriság és a kiindulási gyakoriság közötti eltérés</b>	Betegek száma	45	45
	12 hét alatti átlagos változás: átlag (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
<b>ANCOVA<sup>a</sup></b>	Legkisebb négyzetek átlagos különbsége	---	-0,6

	Paraméter	Placebo	Naponta háromszor 250 mg telotrisztát-etil
	A különbség 97,5% CL	---	-1,16, -0,06
	CL mellett		
	p érték	---	0,01
<b>A tartós választ mutató betegek százalékos aránya<sup>b</sup></b>	Betegek száma	45	45
	Választ mutatók száma, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) <sup>c</sup>
CL = konfidenciahatár; SD=standard deviáció			
a. A kovariancia elemzés során rögzített faktor volt a betegek randomizálás időpontjában végzett rétegzése a kezelési csoportok és a vizelet 5-HIAA szintje szerint, a rögzített kovariáns pedig a kiindulási székletürítési gyakoriság.			
b. Azokat a betegeket tekintették választ mutatóknak, akiknél a székletürítések napi számában legalább 30%-os csökkenés mutatkozott a kettős vak kezelési időszak időtartamának legalább felében.			
c. p=0,01			

A telotrisztát teljes hatásának észlelésekor (a kettős vak fázis utolsó 6 hete alatt) a legalább 30%-os székletürítési gyakoriság-csökkenést tapasztaló, reagáló betegek aránya 51% (23/45) volt a 250 mg-os csoportban, míg a placebo csoportban 22% (10/45) (*post-hoc* elemzés).

A vizsgálat 12 hetes, kettős vak szakasza alatt a székletürítési gyakoriság átlagos heti csökkenése a telotrisztát csoportban már 3 hét után megfigyelhető volt, és a legnagyobb csökkenés a placebohoz képest a kettős vak fázis utolsó 6 hete alatt volt észlelhető (lásd 1. ábra).

**1. ábra – A székletürítési gyakoriság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása a kezelni kívánt populációban, vizsgálati hetek szerint, a kettős vak periódus alatt**



**Megjegyzés:** Az ábra a napi székletürítési gyakoriság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változását és a 95%-os konfidenciahatárokat (CL) (normál megközelítés alapján) tünteti fel heti bontásban.

Azoknak a betegeknek az aránya, akik a (12 hét alatti átlagos) napi székletürítési gyakoriságnak a kiindulási értékhez viszonyított csökkenéséről számoltak be:



- Átlagosan legalább 1-gyel kevesebb napi székletürítés: a telotrisztát-etil 250 mg csoportban a betegek 66,7%-ánál, míg a placebo csoportban a betegek 31,1%-ánál;
- Átlagosan legalább 1,5-tel kevesebb napi székletürítés: a telotrisztát-etil 250 mg csoportban a betegek 46,7%-ánál, míg a placebo csoportban a betegek 20,0%-ánál;

	Paraméter	Placebo	Naponta háromszor 250 mg telotrisztát-etil
<b>u5-HIAA kiválasztás mértéke (mg/24 óra) a vizsgálat megkezdésekor</b>	Betegek száma	44	42
	Kiinduláskori átlag <sup>a</sup> (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
<b>A kiindulási u5-HIAA-kiválasztás (mg/24 óra) százalékos változása a 12. héten</b>	Betegek száma	28	32
	Százalékos változás a 12. hétre: Átlag (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	A kezelés okozta eltérés becslése (95% CL) <sup>b</sup>	---	-53,4 <sup>c</sup> (-69,32; -38,79)

CL=konfidenciahatár; SD=standard deviáció; u5-HIAA = vizelet 5-hidroxi-indolacetát.  
A kiindulási adatok az összes betegnek a vizsgálat megkezdésekor mért adatain alapulnak.  
a. A statisztikai elemzést 2 mintás Wilcoxon-féle előjeles rang próba (van Elteren teszt) segítségével végezték, a mintát a kiindulási u5-HIAA szint szerint rétegezték. A konfidenciahatárokat a párosított medián változás Hodges–Lehmann-féle becslése alapján határozták meg.  
b. p<0,001

- Átlagosan legalább 2-vel kevesebb napi székletürítés: a telotrisztát-etil 250 mg csoportban a betegek 33,3%-ánál, míg a placebo csoportban a betegek 4,4%-ánál.

### 3. táblázat: u5-HIAA-excretio a vizsgálat megkezdésekor és a 12. héten (TELESTAR vizsgálat)

A kipirulás és a hasi fájdalom végpontok vonatkozásában a kezelési csoportok között nem volt jelentős különbség.

Egy *post-hoc* elemzés kimutatta, hogy a sürgősségi kezelésként alkalmazott, rövid hatású SSA injekciók átlagos napi száma a 12 hetes kettős vak időszak alatt 0,3 volt a telotrisztát-etil 250 mg és 0,7 volt a placebo csoportban.

A betegek kilépésekor egy előre meghatározott interjú alvizsgálatot végeztek 35 beteggel a tünetek javulásának relevanciája és klinikai jelentőségének megítélése érdekében. A kezelést nem ismerő betegeknek kérdéseket tettek fel a vizsgálat során tapasztalt változások mértékének pontosabb jellemzése érdekében. Összesen 12 beteg volt „nagyon elégedett”, ők mind a telotrisztát csoportba tartoztak. A „nagyon elégedett” betegek aránya 0/9 (0%) volt a placebo csoportban, 5/9 (56%) a napi háromszori telotrisztát-etil 250 mg-os csoportban és 7/15 (47%) a magasabb dózisú telotrisztát-etil csoportban.

Összesen 18 beteg (13,2%) fejezte be idő előtt a vizsgálatot a kettős vak időszak alatt, 7-en a placebo csoportból, 3-an a telotrisztát-etil 250 mg-os csoportból és 8-an a magasabb dózissal kezelt csoportból. A vizsgálat 12 hetes kettős vak fázisának végén 115 beteg (85,2%) lépett be a vizsgálat 36 hetes meghosszabbításába, ahol minden beteget a magasabb (500 mg-os) napi háromszori telotrisztát-etil dózissal állították át.

Egy hasonló elrendezésű III-as fázisú vizsgálatban (TELECAST) összesen 76 beteg körében vizsgálták a hatásosságot. Az átlagéletkor 63 év volt (tartomány: 35–84 év), a betegek 55%-a férfi és 97%-uk fehér bőrű volt.

Minden betegnél jól differenciált metasztatikus neuroendokrin tumor és carcinoid szindróma állt fenn. A legtöbb (92,1%) beteg naponta négynél kevesebbszer ürített székletet, és 9 beteg kivételével mind SSA-kezelésben részesültek.

Az elsődleges végpont az u5-HIAA szint kiinduláshoz viszonyított százalékos változása volt a 12. hétre. Az u5-HIAA kiválasztás átlagos értéke a kiinduláskor 69,1 mg/24 óra volt a 250 mg-os csoportban (n=17) és 84,8 mg/24 óra a placebo csoportban (n=22). Az u5-HIAA kiválasztás százalékos változása a kiinduláshoz képest a 12. hétre +97,7% volt a placebo csoportban, és -33,2% a 250 mg-os csoportban.

A napi átlagos székletürítés gyakorisága 2,2 volt a placebo csoportban (n=25) és 2,5 a 250 mg-os csoportban (n=25). A napi székletürítés kiinduláshoz viszonyított változása a 12 hét során +0,1 volt a placebo és -0,5 a 250 mg-os csoportban. A telotrisztát-etil 250 mg-os csoportban a Bristol székletformáltsági skála (Bristol Stool Form Scale) alapján a széklet formáltsága jobb volt, mint a placebo csoportban. A telotrisztát-etil 250 mg-os csoportban a betegek 40%-a (10/25) mutatott tartós választ (lásd 2. táblázat), míg a placebo csoportban egy beteg sem (0/26) (p=0,001).

A telotrisztát hosszú távú biztonságosságát és tolerálhatóságát egy nem kulcsfontosságú (nem randomizált), III-as fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatban értékelték. Azok a betegek, akik bármelyik Xermelo II-es vagy III-as fázisú karcinoid szindróma vizsgálatban részt vettek, jogosultak voltak arra, hogy legalább 84 hetes kezelési időtartamra, ugyanabban az adagban és adagolási rendben lépjenek be, mint az eredeti vizsgálatban. Nem azonosítottak új, jelentős biztonságossági szignálokat.

E vizsgálat másodlagos célja az volt, hogy felmérje a betegek életminőségének (QOL) változásait a 84. héten keresztül. A QOL általában stabil volt a vizsgálat során.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Xermelo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől karcinoid szindrómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A telotrisztát-etil és aktív metabolitjának farmakokinetikáját egészséges önkéntesek és karcinoid szindrómában szenvedő betegek körében írták le.

### Felszívódás

Egészséges önkénteseknek szájon át adva a telotrisztát-etil gyorsan felszívódik, és majdnem teljes mértékben átalakul aktív metabolittá. A telotrisztát-etil plazma-csúcskoncentrációja 0,53–2,00 óra alatt alakul ki, az aktív metabolit csúcskoncentrációja pedig a bevételtől számított 1,50–3,00 óra alatt alakul ki.

Egészséges önkénteseknek éhomi állapotban egyszeri 500 mg telotrisztát-etil (az ajánlott adag kétszeresének) alkalmazását követően a telotrisztát-etil átlagos  $C_{max}$  4,4 ng/ml, az  $AUC_{0-inf}$  6,23 ng•h/ml, míg a telotrisztát átlagos  $C_{max}$  610 ng/ml, az  $AUC_{0-inf}$  2320 ng•hr/ml volt,

Karcinoid szindrómában szenvedő, hosszú hatású SSA-kezelésben szenvedő betegeknél a telotrisztát-etil gyorsan átalakul aktív metabolittá. A telotrisztát-etil és aktív metabolitjának farmakokinetikai paraméterei nagymértékben változóak (CV% 18–99% között) a teljes farmakokinetikai profilon belül. A telotrisztát-etil és aktív metabolitjának átlagos farmakokinetikai paraméterei változatlanok voltak a 24. és a 48. hét között, ami arra utal, hogy a dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációt a 24. héten vagy az előtt érik el.

### *Az étkezés hatása*

Az étel hatását értékelő vizsgálatban az 500 mg-os telotrisztát-etil nagy zsírtartalmú étellel történő bevételekor a kiindulási vegyület expozíciója (a  $C_{max}$ , 112%-kal, az  $AUC_{0-tlast}$ , 272%-kal és az  $AUC_{0-\infty}$  264%-kal magasabb), és az aktív metabolit expozíciója (a  $C_{max}$ , 47%-kal, az  $AUC_{0-tlast}$ , 32%-kal és az  $AUC_{0-\infty}$  33%-kal magasabb) volt, mint éhgyomri alkalmazás mellett.

## Eloszlás

Mind a telotrisztát-etil, mind aktív metabolitja >99%-ban kötődik a humán plazmaproteinekhez.

## Biotranszformáció

Orális alkalmazását követően a telotrisztát-etil a karboxilészterázok aktív és fő metabolitjára hidrolizálják. A telotrisztát egyetlen metabolitja, mely konzisztensen több mint 10%-át tette ki a hatóanyag és metabolitjai plazmabeli összmenyiségének, az LP-951757 volt, mely a telotrisztát oxidatíván dekarboxilált és dezaminált származéka. Az LP-951757 szisztémás expozíciója mintegy 35%-a volt a telotrisztát (aktív metabolit) szisztémás expozíciójának a tömegegyensúly-vizsgálat szerint. Az LP-951757 *in vitro* farmakológiailag inaktív a TPH1-gyel szemben.

## Interakciók

### Citokrómok

#### CYP2B6

*In vitro* a telotrisztát (az aktív metabolit) a CYP2B6 mRNS-szintek koncentrációfüggő növekedését okozta (>2-szeres növekedés és >20%-a pozitív kontrollnak, a pozitív kontrollnál megfigyelthez hasonló maximális hatással), ami a lehetséges CYP2B6 indukcióra utal (lásd 4.5 pont).

#### CYP3A4

Az *in vitro* észlelések alapján a telotrisztát-etil és aktív metabolitja szisztémásan releváns koncentrációkban nem bizonyult CYP3A4-induktornak. A telotrisztát-etil CYP3A4-induktor potenciálját a bélrendszerben várhatóan kialakuló koncentrációkban nem vizsgálták, mivel *in vitro* alacsony az oldhatósága.

*In vitro* a telotrisztát-etil alloszterikus kölcsönhatásba lép a CYP3A4-gyel, ezzel egyidejűleg csökkentve a midazolám 1'-OH-MDZ-vé történő átalakulását, és fokozva 4-OH-MDZ-vé alakulását.

A midazolámmal (amely érzékeny CYP3A4-szubsztrát) végzett *in vivo* klinikai gyógyszerinterakciós (DDI) vizsgálatban a telotrisztát-etil többszörös adagjának beadása után az egyidejűleg alkalmazott midazolám szisztémás expozíciója szignifikánsan csökkent (lásd 4.5 pont).

Ha orálisan 3 mg midazolámot adagoltak egyidejűleg 5 napig, napi 3-szor 500 mg telotrisztát-etillel (az ajánlott dózis kétszeresével) végzett kezelést követően, a midazolám átlagos  $C_{max}$ -értéke 25%-kal és  $AUC_{0-inf}$  értéke 48%-kal csökkent a midazolám monoterápiához viszonyítva. Az aktív metabolit, az 1'-hidroxi-midazolám átlagos  $C_{max}$  és  $AUC_{0-inf}$  értéke 34%-kal, illetve 48%-kal csökkent.

### Egyéb CYP enzimek

*In vitro* eredmények alapján nem várható klinikailag releváns interakció más P450 citokrómokkal.

### Karboxilészterázok

A loperamidnak a telotrisztát-etil metabolizmusára a CES2 révén kifejtett gátló hatásának  $IC_{50}$  értéke 5,2  $\mu$ M volt (lásd 4.5 pont).

*In vitro* a telotrisztát-etil gátolta a CES2-t, megközelítőleg 0,56  $\mu$ M medián gátlási koncentrációval ( $IC_{50}$ ).

### Transzporterek

#### P-glikoprotein (P-gp) és multidrog rezisztencia protein-2 (MRP-2)

*In vitro* a telotrisztát-etil gátolta a P-gp-t, de aktív metabolitjának nem volt ilyen hatása klinikailag releváns koncentrációban.

A telotrisztát-etil gátolta az MRP2-mediált transzportot (98%-os gátlás).

Egy specifikus klinikai DDI vizsgálatban a fexofenadin (P-gp és MRP-2 szubsztrát)  $C_{max}$  és AUC értéke 16% -kal emelkedett, ha 180 mg fexofenadin egyszeri adagját napi 3-szor 500 mg telotrisztát-etillel (az ajánlott adag kétszeresével) együtt adták 5 napon át. A megfigyelt kismértékű növekedés alapján nem valószínű, hogy a P-gp és MRP-2 szubsztrátok klinikailag jelentős kölcsönhatást mutatnak.

### Emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP)

*In vitro* a telotrisztát-etil gátolta a BCRP-t (IC<sub>50</sub> = 20 µM), de aktív metabolitja a telotrisztát nem mutatott szignifikáns BCRP aktivitás gátlást (IC<sub>50</sub> > 30 µM). *In vivo* a BCRP gátlás révén kialakuló gyógyszerkölsönhatás lehetősége alacsonynak tekinthető.

### Egyéb transzporterek

*In vitro* eredmények alapján nem várható klinikailag releváns kölsönhatás más transzporterekkel.

### Rövid hatású oktreotid

A rövid hatású oktreotid (három, 8 óránként subcutan injektált 200 mikrogramm dózisának) 500 mg telotristat-etil egyszeri dózisu farmakokinetikájára kifejtett hatását vizsgáló tanulmány egészséges önkénteseknél a telotrisztát-etil C<sub>max</sub>, illetve AUC geometriai átlag értékének 86%, -illetve 81% -os csökkenését mutatta (lásd 4.5 pont). Nem észleltek csökkentett expozíciókat egy 12 hetes kettős vak, placebo-kontrollos, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatban hosszú hatású SSA-terápiában részesülő a carcinoid szindrómás felnőtt betegeknek.

### Farmakokinetikai / farmakodinamikai kölsönhatás(ok)

#### Savcsökkentők

A telotrisztát-etiprát (Xermelo, a telotrisztát-etil hippurátsója) savcsökkentőkkel (omeprazol és famotidin) való egyidejű alkalmazásakor kimutatták, hogy a telotrisztát-etil AUC-értéke 2-3-szorosára nőtt, míg az aktív metabolit (telotrisztát) AUC-értéke nem változott. Mivel a telotrisztát-etil gyorsan átalakul aktív metabolitjává, amely több mint 25-ször aktívabb, mint a telotrisztát-etil, nem szükséges a dózis módosítása, ha a Xermelo-t savcsökkentőkkel együtt használják.

#### Elimináció

500 mg <sup>14</sup>C-telotrisztát-etil egyszeri orális alkalmazását követően a dózis körülbelül 93%-a nyerhető vissza. A legnagyobb rész a széklettel ürült.

A telotrisztát-etil és a telotrisztát orális beadása után a vesén át történő elimináció alacsony (a dózis kevesebb, mint 1%-a nyerhető vissza a vizeletből).

Egyetlen orális 250 mg telotristat-etil adagot alkalmazva egészséges önkénteseknek, a telotrisztát-etil vizelet-koncentrációja közel volt a kimutathatósági határhoz (<0,1 ng/ml) vagy az alatt volt. A telotrisztát vese clearance-e 0,126 liter/óra volt.

A telotrisztát-etil látszólagos felezési ideje egészséges önkénteseknél egyetlen 500 mg-os orális <sup>14</sup>C-telotrisztát-etil dózis alkalmazását követően körülbelül 0,6 óra, az aktív metabolité pedig 5 óra volt. Napi háromszor 500 mg alkalmazását követően a látszólagos felezési idő körülbelül 11 óra volt.

#### Linearitás/nem-linearitás

Napi háromszor 250 mg-os dózissal kezelt betegeknek a telotrisztát szintek enyhe kumulációját figyelték meg, a medián akkumulációs ráta AUC<sub>0-4h</sub> 1,55 értéke alapján (minimum 0,25; maximum 5,00; n = 11; 12 hét), nagyfokú interperszonális variabilitással (CV% = 72%). Az 500 mg-os dózissal (az ajánlott dózis kétszeresével) kezelt betegeknek AUC<sub>0-4h</sub> 1,095 (minimum 0,274, maximum, 11,46; n = 16; 24 hét) értékkel jellemzett medián akkumulációs rátát figyelték meg, nagyfokú interperszonális variabilitással (CV% = 141,8%).

A megfigyelt nagyfokú interperszonális variabilitás alapján a carcinoid szindrómában szenvedő betegek egy részénél az akkumuláció nem zárható ki.

#### Különleges betegcsoportok

##### Idősek

Nem vontak le végkövetkeztetéseket arra nézve, hogyan befolyásolja az életkor a telotrisztát-etil és aktív metabolitjának farmakokinetikáját. Idősek körében nem végeztek speciális vizsgálatot.

##### Vesekárosodás

Vizsgálatot végeztek arra nézve, hogyan befolyásolja a vesekárosodás az egyszeri 250 mg telotrisztát-etil-dózis farmakokinetikát. Nyolc súlyos vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, dialízist

nem igénylő beteget (eGFR  $\leq$  33 ml/perc a bevéasztásnál és  $\leq$ 40 ml/perc az adagolás előtti napon) és nyolc egészséges vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő személyt [eGFR  $\geq$ 88 ml/perc a bevéasztásnál és  $\geq$ 83 ml/perc az adagolás előtti napon] vontak be a vizsgálatba.

Súlyos vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a telotrisztát-etil maximális  $C_{max}$ -expozíciójának (1,3-szoros) emelkedését, valamint az aktív metabolit, a telotrisztát  $C_{max}$ -jának és plazma expozíciójának (AUC) ( $<1,52$ -szeres) emelkedését figyelték meg egészséges és enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A plazmában lévő LP-778902 metabolit fő farmakokinetikai paramétereinek variabilitása magasabb volt a közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél: a CV% (relatív szórás)  $C_{max}$ -ra vonatkozó értéke legalább 53,3%, AUC-re vonatkozó értéke legfeljebb 77,3% volt, míg egészséges és enyhe vesekárosodásban szenvedő személyeknél a  $C_{max}$  esetében 45,4% és AUC esetében 39,7% volt.

A 250 mg-os egyszeri adag jól tolerálható volt súlyos vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Összességében, a súlyos vagy közepesen súlyos vesekárosodás nem okozott klinikailag jelentős változást a telotrisztát-etil és metabolitja, a telotrisztát farmakokinetikai profiljában vagy biztonságosságában. Ezért enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos, de dialíziskezelt nem igénylő vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása. Figyelembe véve a megfigyelt nagyfokú variabilitást, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél elővigyázatossági intézkedésként ajánlott a csökkent tolerálhatóság jeleinek monitorozása.

A hatásosságot és biztonságosságot dialíziskezelt igénylő (dialízisigény: eGFR  $<15$  ml/perc), végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében még nem állapították meg.

#### *Májkárosodás*

Hepatotoxicitási vizsgálatot végeztek enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő és egészséges egyénekben. Egyetlen 500 mg-os adag alkalmazása esetén az alapvegyület és az aktív metabolit expozíciója (az  $AUC_{0-last}$  értékek alapján) magasabb volt enyhe májkárosodásban (2,3-szor, illetve 2,4-szer), valamint közepesen súlyos májkárosodásban (3,2-szer, illetve 3,5-ször) szenvedő betegek, mint egészséges önkéntesek körében. Egyszeri 500 mg-os adag beadását a vizsgálati alanyok jól tolerálták. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child Pugh A és B fokozat) szükség lehet a dózis csökkentésére a tolerálhatóság alapján (lásd 4.2 pont).

Egy további hepatotoxicitási vizsgálatot végeztek súlyos májkárosodásban szenvedő és egészséges egyénekben. Egyszeri 250 mg-os dózis mellett súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az alapvegyület expozíciója az  $AUC_t$  vonatkozásában 317,0%-kal, a  $C_{max}$  vonatkozásában 529,5% -kal, az aktív metabolit pedig az  $AUC_t$  vonatkozásában 497%-kal, az  $AUC_{inf}$  vonatkozásában 500%-kal, a  $C_{max}$  vonatkozásában pedig 217%-kal emelkedett a normál májműködésű egyénekéhez viszonyítva. Ezen túlmenően megnőtt az aktív metabolit felezési ideje, azaz az átlagos felezési idő 16,0 óra volt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, szemben az egészséges egyéneknél tapasztalt 5,47 órával. Ezen eredmények alapján a telotrisztát-etiprát nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára (Child Pugh C fokozat) (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, a karcinogén potenciálra kifejtett – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál telotrisztát-etiprát (*per os*) alkalmazását követően az agyban a 5-HT szint csökkenését figyelték meg  $\geq 1000$  mg/ttkg/nap dózisok esetén. Az agyban az 5-HIAA szintje változatlan volt minden vizsgált telotrisztát-etil dózis mellett. Ez körülbelül a maximálisan javasolt 750 mg/nap-os humán dózis (MRDH) melletti expozíció (a teljes AUC) 14-szerese az aktív metabolit, az LP-778902 esetén.

Egy 26 hetes ismételt adagolású dózistoxicitású vizsgálatban a patkányoknál 50 mg/ttkg/nap megfigyelhető káros hatást nem okozó szintet (NOAEL) határoztak meg. Ez körülbelül a maximálisan javasolt 750 mg/nap-os humán dózis (MRDH) melletti expozíció (a teljes AUC) 0,4-szerese az aktív metabolit, az LP-778902 esetén. Napi 200 és 500 mg/ttkg adagok mellett a gyomor mirigyes és/vagy nem mirigyes részében degenerációt/necrosist, illetve a mirigyes részen fehérjecseppek fokozott megjelenését figyelték meg. Az emésztőrendszer mikroszkopikus elváltozásai 4 hetes kezelés nélküli időszakot követően elmúltak. Az emésztőrendszeri elváltozások relevanciája emberre vonatkozóan ismeretlen.

Kutyáknál 200 mg/ttkg/nap telotrisztát-etiprát (*per os*) alkalmazását követően az agyban a 5-HT, illetve 30 mg/kg/nap telotrisztát-etiprát (*per os*) alkalmazását követően az agyban az 5-HIAA szint csökkenését figyelték meg. Ez körülbelül a maximálisan javasolt 750 mg/nap-os humán dózis (MRDH) melletti expozíció (a teljes AUC) 21-szerese az aktív metabolit, az LP-778902 esetén. Az aktív metabolit *intravénás*. alkalmazását követően nem figyelték meg az agyban az 5-HT és az 5-HIAA szintek csökkenését. Az agyi 5-HIAA szint – egyidejű 5-HT csökkenéssel járó vagy anélküli – csökkenésének klinikai jelentősége nem ismert.

Egy 39 hetes ismételt adagolású toxicitási vizsgálatban a kutyáknál 300 mg/ttkg/nap NOAEL értéket határoztak meg. A klinikai tünetek az összes dózis esetén csak a folyékony székletképződés gyakoriságának fokozódására korlátozódtak. Ez körülbelül a maximálisan javasolt 750 mg/nap-os humán dózis (MRDH) melletti expozíció (a teljes AUC) 20-szorosa az aktív metabolit, az LP-778902 esetén.

A telotrisztát-etiprát karcinogen potenciálját transzgenikus egerekben (26 héten át) és patkányokon (104 héten át) tanulmányozták. Ezek a vizsgálatok megerősítették, hogy a telotrisztát nem növelte a daganatok előfordulási gyakoriságát sem a különböző fajok, sem a nemek függvényében, olyan dózisokban, amelyek egereknél a maximálisan javasolt humán dózis (MRDH) mellett kialakuló aktív metabolit humán expozíció kb. 10–15-szeresének, míg patkányoknál kb. 2–4,5-szeresének felel meg.

Patkányoknál a hím és a nőstény termékenységre kifejtett káros hatásokat nem észleltek. A patkányoknál és a nyulaknál a prenatális fejlődést a megnövekedett prenatális letalitás (korai és késői reszorpciók fokozódása) befolyásolta, míg patkányoknál a posztnatális fejlődésre vonatkozóan nem figyeltek meg káros hatásokat. A NOAEL érték patkányokban 500 mg/ttkg/nap az apai/anyai/prenatális és posztnatális fejlődési toxicitásra vonatkozóan, ami körülbelül a maximálisan javasolt humán dózis (MRDH) melletti expozíció (a teljes AUC) 3–4-szerese az aktív metabolit, az LP-778902 esetén.. Nyulakban az anyai és a prenatális toxicitásra vonatkozó NOAEL érték napi 125 mg/ttkg, ami körülbelül a maximálisan javasolt humán dózis (MRDH) melletti expozíció (a teljes AUC) 1,5–4-szerese az aktív metabolit, az LP-778902 esetén.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Tablettamag

Laktóz

Hidroxipropil-cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

#### Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E1203)

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PCTFE/PVC/alumínium buborékfólia.  
A buborékfólia kartondobozban található.

Kiszerelési formák: 90 és 180 db filmtabletta. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Franciaország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. június 14

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xermelo 250 mg filmtabletta  
telotrisztát-etil

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 250 mg telotrisztát-etilnek megfelelő telotrisztát-etiprátot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

90 db filmtabletta  
180 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Orális alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xermelo

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xermelo 250 mg filmtabletta  
telotrisztát-etil

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

SERB SAS

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Xermelo 250 mg filmtabletta telotrisztát-etil

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Xermelo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xermelo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Xermelo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xermelo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Xermelo és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer a Xermelo?**

A gyógyszer hatóanyaga a telotrisztát-etil.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható a Xermelo?**

Ez a gyógyszer felnőttek kezelésére szolgál, az úgynevezett „karcinoid szindróma” nevű állapot fennállása esetén. Ez az állapot akkor alakul ki, ha egy ún. „neuroendokrin daganat” egy szerotonin nevű anyagot választ ki a véráramba.

Kezelőorvosa az alábbi esetekben írja fel Önnek ezt a gyógyszert, ha a hasmenés nem szüntethető meg más, „szomatosztatin analóg” nevű injekciókkal (lanreotiddal vagy oktreetotiddal). A Xermelo szedése alatt ezeket az injekciókat tovább kell alkalmazni.

##### **Hogyan hat a Xermelo?**

Ha a daganat túl sok szerotonint választ ki a véráramba, akkor hasmenés jelentkezhet.

A gyógyszer csökkenti a daganat által termelt szerotonin mennyiségét. Ezáltal mérsékli a hasmenést.

#### **2. Tudnivalók a Xermelo alkalmazása előtt**

##### **Ne szedje a Xermelo-t**

- ha allergiás a telotrisztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Xermelo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Önnek májműködési problémái vannak. Erre azért van szükség, mert ez a gyógyszer nem javasolt súlyos májproblémák fennállása esetén. Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy csökkenti a Xermelo napi adagját, amennyiben Önnek enyhe vagy közepesen súlyosnak tekinthető májműködési problémái vannak. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön májműködését.



- ha Ön végstádiumú vesebetegségben szenved vagy dialíziskezelésben részesül. Erre azért van szükség, mert ezt a gyógyszert még nem vizsgálták végstádiumú, dialíziskezelést igénylő vesebetegség fennállása esetén.

### **Figyelje a mellékhatásokat!**

Az alábbi panaszok és tünetek bármelyikének jelentkezése esetén azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ezek a tünetek a májműködés zavarára utalnak:

- hányinger, hányás (ismeretlen okú), kórosan sötét vizelet, sárga bőr vagy szemfehérje, jobb oldali felhási fájdalom.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztet a májműködés ellenőrzésére, és eldönti, hogy Ön szedheti-e a továbbiakban ezt a gyógyszert.

Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét:

- ha a gyógyszer szedése alatt rossz kedve van, depresszív hangulata van, nem érdekli semmi, illetve nem talál örömet szokásos tevékenységeiben, mivel depresszióról, depressziós hangulatról és csökkent érdeklődésről számoltak be a telotrisztáttal kezelt betegeknél.
- ha székrekedés tüneteit észleli, mivel a telotrisztát csökkenti a székletürítés gyakoriságát.

### **Laboratóriumi vizsgálatok**

- Lehetséges, hogy kezelőorvosa a gyógyszer szedésének megkezdése előtt, illetve annak folyamán vérvizsgálatokat végeztet. Erre a májműködés ellenőrzése céljából van szükség.

### **Gyermekek és serdülők**

Ez a gyógyszer 18 évesnél fiatalabbak számára nem javasolt, mert ebben a korcsoportban nem végeztek vele vizsgálatokat.

### **Egyéb gyógyszerek és a Xermelo**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Xermelo befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatásmechanizmusát, vagy más gyógyszerek befolyásolhatják a Xermelo hatását. Ez azt jelenti, hogy kezelőorvosa esetlegesen megváltoztathatja az Ön által szedett adagot. Fel kell sorolnia kezelőorvosának minden gyógyszert, amit szed. Például:

- hasmenésre szedett gyógyszerek. A Xermelo és ezek a gyógyszerek csökkentik a székletürítés gyakoriságát és egyidejűleg alkalmazva súlyos székrekedést okozhatnak. Lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell a gyógyszerek adagjait.
- epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. valproát.
- a neuroendokrin tumor kezelésére szedett gyógyszerek, pl. szunitinib vagy everolimusz.
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. bupropion vagy szertralin.
- az átültetett szerv kilökődését megakadályozó gyógyszerek, pl. ciklosporin.
- koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek, pl. szimvasztatin.
- fogamzásgátló tableta, pl. etinilösztradiol.
- magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. amlodipin.
- bizonyos típusú daganatok kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. irinotekán, kapecitabin és flutamid.
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a vérrögképződés esélyét, pl. prasugrel.
- okreotid. Ha Önnek szüksége van okreotid szubkután injekciós kezelésre, azt a Xermelo bevétele után legalább 30 perc elteltével kell megkapnia.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes vagy terhes lehet, ne szedje ezt a gyógyszert. Nem ismert, hogy a telotrisztát hatással van-e a magzatra.

A gyógyszer szedése alatt a nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk.  
A Xermelo szedése alatt a szoptatást fel kell függeszteni, mivel a gyógyszer a tejjel átjuthat a csecsemőbe, és ártalmas lehet számára.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Xermelo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha fáradtnak érzi magát, akkor gépjárművezetés vagy gépek kezelése előtt várjon, amíg jobban nem lesz.

#### **A Xermelo laktózt tartalmaz**

A Xermelo laktózt (egy cukorféleséget) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt szedni kezdené ezt a gyógyszert.

#### **A Xermelo nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni a Xermelo-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Mennyit kell szedni a gyógyszerből?**

A készítmény ajánlott adagja naponta háromszor egy tabletta (250 mg). A Xermelo maximális adagja 24 óra alatt 750 mg.

Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy mennyi ideig kell szednie a Xermelo-t.

Ha Önnek májproblémái vannak, kezelőorvosa úgy dönthet, hogy csökkenti a Xermelo napi adagját.

#### **A gyógyszer bevétele**

- A gyógyszert mindig étkezéskor vagy valamilyen étellel együtt vegye be.
- A Xermelo szedése alatt a szomatostatin analóg (lanreotid vagy oktreatid) injekciókat tovább kell alkalmazni.

#### **Ha az előírtnál több Xermelo-t vett be**

Hányinger, hányás, hasmenés vagy hasfájás jelentkezhet. Forduljon orvoshoz. Vigye magával a gyógyszer dobozát.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Xermelo-t**

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, akkor a következő adagot a következő esedékes bevételi időpontban vegye be, és az elfelejtett adagot hagyja ki.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Xermelo szedését**

Ha szeretné abbahagyni a Xermelo alkalmazását, előtte mindenképpen beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:**

- Hányinger, hányás, kórosan sötét vizelet, sárga bőr vagy szemfehérje, jobb oldali felhasi fájdalom. Ezek a májműködés károsodásának jelei lehetnek. Ez kimutatható még a vérvizsgálatok eredményének megváltozása, például a májenzimszintek, a gamma-glutamiltranszferáz szintjének (nagyon gyakori, 10 betegből több mint 1 beteget érintő) megemelkedése, a transzaminázok és az alkalikus foszfatáz szintjének (gyakori, 10 betegből legfeljebb 1 beteget érintő) megemelkedése alapján is.

**Egyéb mellékhatások**

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások valamelyike jelentkezik Önnél:

**Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):**

- Hasi fájdalom
- Fáradtságérzés vagy gyengeség
- Émelygés (hányinger)

**Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Bélgázok távozása
- Láz
- Fejfájás
- Székrekedés
- Haspuffadás
- Étvágycsökkenés
- Duzzanat (ödéma, folyadék felgyülemzése a testben)
- Depresszió: csökkent önértékelés, a motiváció hiánya, szomorúság vagy nyomott hangulat tapasztalható.

**Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):**

- Előfordulhat beékelődött, megkeményedett széklet (bélelzáródás, fekalóma), székrekedés, vizes hasmenés, halvány bőr (vérszegénység), hányinger, hányás, fogyás, hátfájás vagy gyomorfájás, különösen étkezés után, vagy a vizelet mennyiségének csökkenése (vizeleti nehézség).

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:**

- Légzési problémák, gyors szívverés, láz, vizelet visszatartási nehézség (inkontinencia), zavartság, szédülés vagy izgatottság. Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Xermelo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Xermelo?

- A készítmény hatóanyaga a telotrisztát-etil. Filmtablettánként 250 mg telotrisztát-etilnek megfelelő telotrisztát-etiprátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:  
Tablettamag: laktóz (lásd a 2. „A Xermelo laktózt tartalmaz” című pontot), hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát és vízmentes koloid szilícium-dioxid.  
Filmbevonat: poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 (E1521) és talkum (E553b).

### Milyen a Xermelo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy törtfehér, ovális, filmbevonatú tabletták. Körülbelül 17 mm hosszú és 7,5 mm széles tabletták egyik oldalán mélynyomású „T-E”, másik oldalán mélynyomású „250” jelöléssel. A tabletták PVC/PCTFE/PVC/alumínium buborékfóliában kerülnek forgalomba. A buborékfólia kartondobozban található.

A doboz 90 vagy 180 db tablettát tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Franciaország

### Gyártó

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

### A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

### Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: <http://www.ema.europa.eu>. Az oldalon más ritka betegségekről és kezelésekről szóló honlapokra mutató linkek is megtalálhatók.