

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xermelo 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra telotristato etiprato, atitinkančio 250 mg telotristato etilo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 168 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Baltos arba balkšvos spalvos plėvele dengtos ovalios tabletės (maždaug 17 mm ilgio ir 7,5 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „T-E“, o kitoje pusėje – „250“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xermelo skirtas karcinoido sindromo viduriavimui gydyti kartu su somatostatino analogais (SSA) suaugusiesiems, kurių būklė nepakankamai kontroliuojama gydant SSA.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 250 mg, vartojama tris kartus per parą (TID).

Turimi duomenys rodo, kad klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaičių. Rekomenduojama iš naujo įvertinti tolesnio gydymo naudą pacientui, jeigu per šį laikotarpį nepastebima klinikinio pagerėjimo požymių.

Remiantis pastebėtais dideliais skirtumais tarp atskirų asmenų, vaistinio preparato kaupimosi pacientams su karcinoido sindromu atmesti negalima. Todėl didesnių dozių vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Praleistos dozės

Jeigu pacientas pamiršo išgerti dozę, kitą dozę jis turi išgerti įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams specialių dozės rekomendacijų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkštų veiklos sutrikimas ir kuriems nereikalinga dializė, dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Dėl atsargumo rekomenduojama stebėti, ar pacientams, kuriems yra sunkus inkštų veiklos sutrikimas, nepasireiškia sumažėjusio toleravimo požymių.

Xermelo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkštų liga, dėl kurios reikalinga dializė (aGFG < 15 ml/min ir reikia dializės), nes Xermelo veiksmingumas ir saugumas šiems pacientams nenustatytas.

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, sergantiems lengvu kepenų veiklos sutrikimu (A klasė pagal *Child Pugh* skalę), gali prireikti sumažinti dozę iki 250 mg du kartus per parą atsižvelgiant į toleravimą. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų (B klasė pagal *Child Pugh* skalę), gali reikėti sumažinti dozę iki 250 mg kartą per parą, atsižvelgiant į toleravimą. Telotristato nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų veiklos sutrikimu (C klasė pagal *Child Pugh* skalę) (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Telotristatas nėra skirtas vaikų populiacijai karcinoido sindromo indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną
Xermelo reikia vartoti valgio metu (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas buvo stebimas klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama prieš pradedant gydymą ir gydymo telotristatu metu stebėti laboratorinius kepenų fermentų rodiklius atsižvelgiant į klinikinį poreikį. Pacientus, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, rekomenduojama nuolat stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų ir ar neblogėja kepenų veikla. Pacientams, kuriems pasireiškia simptomų, būdingų kepenų veiklos sutrikimui, reikia ištirti kepenų fermentus, o įtarus kepenų pažeidimą – nutraukti telotristato vartojimą. Gydymo telotristatu atnaujinti negalima, išskyrus atvejus, kai kepenų pažeidimą galima paaiškinti kita priežastimi.

Vidurių užkietėjimas

Telotristatas sumažina tuštinimosi dažnumą (TD). Vidurių užkietėjimas pasireiškė pacientams, vartojantiems didesnę dozę (500 mg). Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia vidurių užkietėjimo požymių ir simptomų. Jeigu atsiranda vidurių užkietėjimas, reikia iš naujo įvertinti, ar galima toliau vartoti telotristatą ir tęsti gydymą kitais kartu vartojamais preparatais, turinčiais įtakos žarnyno veiklai.

Depresiniai sutrikimai

Depresija, prislėgta nuotaika ir pojūtis, kad niekas nedomina pasireiškė kai kuriems pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu ir po registracijos buvo gydomi telotristatu (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti, kad praneštų gydytojams apie bet kokius pasireiškusius depresijos simptomus, prislėgtą nuotaiką ar pojūtį, kad niekas nedomina.

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Xermelo sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato sudėtyje, tabletėje, yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis Xermelo

Trumpo veikimo oktreotidas

Kartu vartojant trumpo veikimo oktreotidą ir Xermelo, reikšmingai sumažėjo sisteminė telotristato etilo ir aktyvaus metabolito telotristato ekspozicija (žr. skyrių 5.2). Jei trumpo veikimo oktreotidą reikia vartoti derinyje su Xermelo, trumpo veikimo oktreotidą reikia vartoti praėjus bent 30 minučių po Xermelo vartojimo.

Karboksilesterazės 2 (KES2) inhibitoriai

Loperamido slopinimo IC₅₀ vertė telotristato etilo metabolizmui veikiant KES2 buvo 5,2 μM (žr. 5.2 skyrių). 3 fazės klinikinių tyrimų metu telotristatas buvo kasdien skiriamas kartu su loperamidu ir nebuvo pastebėta jokių saugumo problemų.

Xermelo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP2B6 substratai

Telotristatas indukuoja CYP2B6 *in vitro* (žr. 5.2 skyrių). Xermelo, sumažindamas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP2B6 substratai (pvz., valproinės rūgšties, bupropiono, sertralino), sisteminę ekspoziciją, gali sumažinti jų veiksmingumą. Rekomenduojama stebėti suboptimalų veiksmingumą.

CYP3A4 substratai

Xermelo, sumažindamas kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., midazolamo, everolimuzo, sunitinibo, simvastatino, etinilestradiolio, amlodipino, ciklosporino ir t.t.), sisteminę ekspoziciją, gali sumažinti jų veiksmingumą (žr. 5.2 skyrių). Rekomenduojama stebėti suboptimalų veiksmingumą.

Karboksilesterazės 2 (KES2) substratai

Vartojant kartu su Xermelo gali pakisti vaistinių preparatų, kurie yra KES2 substratai (pvz., prazugrelio, irinotekano, kapecitabino ir flutamido), ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, reikia stebėti, ar veiksmingumas netampa suboptimalus ir ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti, kad jos naudotų veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo telotristatu metu.

Nėštumas

Duomenų apie telotristato etilo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Xermelo vartoti nėštumo metu bei vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms / nevartojančioms kontracepcijos, nerekomenduojama.

Žindymas

Nežinoma, ar telotristato / metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Xermelo negalima vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Telotristato poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimų su gyvūnais metu telotristatas neturėjo jokio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xermelo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus telotristato gali atsirasti nuovargis, nuovargį jaučiantiems pacientams patariama susilaikyti nuo vairavimo ir darbo su mechanizmais, kol simptomai praeis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios telotristatą vartojusiems pacientams, buvo pilvo skausmas (26 %), gama-gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas (11 %) ir nuovargis (10 %). Jos paprastai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai pasireiškusį nepageidaujamą reakciją 7,1 % pacientų (5 iš 70), dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą telotristatu, buvo pilvo skausmas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Bendroje saugumo duomenų bazėje sukauptos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 70 pacientų, sergančių karcinoido sindromu ir kuriems buvo taikomas gydymas telotristato etilo 250 mg tris kartus per parą doze kartu su SSA, metu išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį (labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems Xermelo

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Apetito sumažėjimas	
Psichikos sutrikimai		Depresija, depresyvi nuotaika	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas ^a , pykinimas	Pilvo pūtimas, vidurių užkietėjimas, dujų susikaupimas žarnyne	Išmatų gumbas (fekaloma) ^c , žarnų nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Gama-gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas ^b	Alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo padidėjimas kraujyje	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Periferinė edema, karščiavimas	

^a Pilvo skausmas (įskaitant viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmą).

^b Gama-gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimas (įskaitant gama-gliutamiltansferazės aktyvumo padidėjimo ir kepenų funkcijos tyrimų pokyčių / kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo, iš kurių padidėjęs gama-gliutamiltansferazės aktyvumas, tinkamiausius terminus).

^c Išmatų gumbas klinikinio tyrimo metu buvo pastebėtas tik esant 500 mg du kartus per parą dozei (dvigubai didesnei nei rekomenduojama dozė).

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas

Pacientams, vartojusiems telotristato, dažniausiai dideles dozes (500 mg), pasireiškė ALT aktyvumo padidėjimas, didesnis nei 3 kartus už viršutinę normos ribą (VNR) ir ALP aktyvumo padidėjimas, >2 kartus už VNR. Šis padidėjimas nebuvo susijęs su bendro bilirubino kiekio padidėjimu serume. Minėtas padidėjimas dažniausiai buvo grįžtamojo pobūdžio nutraukus gydymą arba sumažinus dozę, ar savaime praeidavo tęsiant gydymą ta pačia doze. Padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo gydymo rekomendacijos pateikiamos 4.4 skyriuje.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažniausias nepageidaujamas reiškinys, pasireiškęs po 250 mg tris kartus per parą telotristato etilo vartojusiems pacientams, buvo pilvo skausmas (25,7 %; 18 iš 70 pacientų), lyginant su placebo (19,7 %; 14 iš 71). Buvo pranešta apie pilvo tempimą 7,1 % pacientų (5 iš 70), gydytų 250 mg telotristato etilo tris kartus per parą, lyginant su 4,2 % placebo grupėje (3 iš 71). Pilvo pūtimas pasireiškė 5,7 % pacientų (4 iš 70) ir 1,4 % (1 iš 71) atitinkamai po 250 mg telotristato etilo ir placebo vartojančiose grupėse. Dauguma šių reiškinių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, dėl kurių nereikėjo keisti gydymo tyrimo metu.

Vidurių užkietėjimas pasireiškė 5,7 % pacientų (4 iš 70 pacientų), vartojusių telotristato etilo 250 mg, ir 4,2 % pacientų (3 iš 71 pacientų), vartojusių placebo. Sunkus vidurių užkietėjimas buvo stebimas

3 pacientams, kurie buvo gydomi didesnėmis dozėmis (500 mg), bendroje saugumo populiacijoje (239 pacientai).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Klinikinės patirtis, susijusi su telotristato perdozavimu žmonėms, yra nedidelė. Buvo pranešta apie 1 fazės tyrimo metu pastebėtus virškinimo trakto sutrikimus, įskaitant pykinimą, viduriavimą, pilvo skausmą, vidurių užkietėjimą ir vėmimą, sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 1500 mg dozę.

Gydymas

Gydant perdozavimą turi būti taikomas bendras simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Kiti virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, įvairūs virškinimo trakto ir metabolizmo produktai, ATC kodas: A16AX15

Veikimo mechanizmas

Tiek pirmtakas (telotristato etilas), tiek ir jo aktyvus metabolitas (telotristatas) yra L-triptofano hidroksilazių (TPH1 ir TPH2I, dalyvaujančių serotonino biosintezėje) inhibitorius. Serotoninas yra ypatingai svarbus reguliuojant keletą pagrindinių fiziologinių procesų, įskaitant sekreciją, motoriką, uždegimą ir virškinimo trakto pojūčius. Pacientams, sergantiems karcinoido sindromu, išskiriamas jo perteklius. Telotristatas, slopindamas periferinę TPH1, sumažina serotonino gamybą ir tokiu būdu palengvina su karcinoido sindromu susijusius simptomus.

Farmakodinaminis poveikis

1 fazės tyrimų duomenimis, sveikiems tiriamiesiems, vartojantiems telotristato etilo (dozės ribos: nuo 100 mg kartą per parą iki 500 mg tris kartus per parą), buvo stebimas serotonino kiekio kraujyje ir 5-hidroksiindolacto rūgšties (u5-HIAA) koncentracijos, esančios 24 valandas rinktame šlapime, statistiškai reikšmingas sumažėjimas nuo pradinio lygio, palyginti su placebo. Pacientams, sergantiems karcinoido sindromu, telotristatas sumažino u5-HIAA koncentraciją (žr. 3 lentelėje pateiktą TELESTAR ir TELECAST informaciją). Abiejų 3 fazės tyrimų metu buvo stebimas statistiškai reikšmingas u5-HIAA koncentracijos sumažėjimas vartojant telotristato etilo 250 mg tris kartus per parą dozę, palyginti su placebo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Telotristato, vartojamo karcinoido sindromui gydyti pacientams, sergantiems metastazavusiais neuroendokrininiais navikais ir kuriems taikoma SSA terapija, veiksmingumas ir saugumas buvo

patvirtintas 12 savaičių trukmės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių, daugiacentrio 3 fazės tyrimo, kuriame dalyvavo suaugusieji pacientai, metu, įskaitant 36 savaičių trukmės pratęsimą, kurio metu visi pacientai buvo gydomi telotristatu (TELESTAR tyrimas).

Veiksmingumas buvo vertinamas iš viso 135 pacientams. Vidutinis pacientų amžius buvo 64 metai (svyravo nuo 37 iki 88 metų), 52 % iš jų buvo vyrai ir 90 % - baltodžiai. Visiems pacientams buvo patvirtinta gerai diferencijuotų metastazavusių neuroendokrininių navikų ir karcinoido sindromo diagnozė. Jiems buvo taikomas gydymas SSA ir šie pacientai tuštinosi 4 arba daugiau kartų per parą.

Pagal tyrimo schemą 12 savaičių truko dvigubai koduoto gydymo (DKG) periodas, kurio metu pacientai iš pradžių vartojo placebo (n = 45), telotristato etilo 250 mg (n = 45) arba didesnę dozę (telotristato etilo 500 mg, n = 45) tris kartus per parą. Pacientams tyrimo metu buvo leidžiama vartoti vaistinių preparatų skubios pagalbos atvejais (trumpo veikimo SSA) ir viduriavimo simptomams palengvinti, tačiau pacientai turėjo vartoti stabilią ilgai veikiančio SSA dozę DKG laikotarpiu. Xermelo buvo vartojamas likus 15 minučių prieš arba praėjus 1 valandai po valgio.

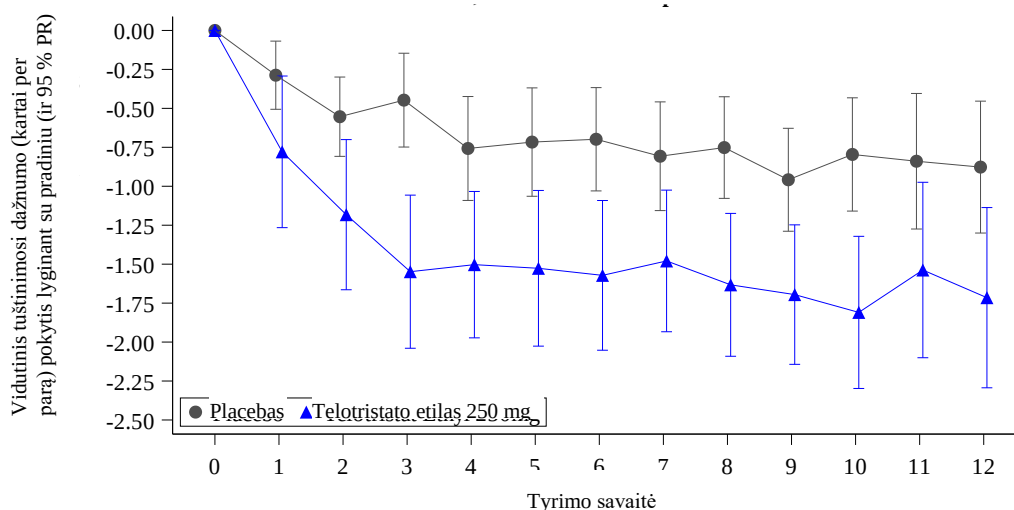
2 lentelė: TD atsakas (TELESTAR tyrimas)

	Parametras	Placebas	Telotristato etilas 250 mg tid
TD per parą prieš pradedant tyrimą	Pacientų skaičius	45	45
	Pradinis vidurkis (SN)	5,2 (1,36)	6,1 (2,07)
Pagrindinė vertinamoji baigtis: vidutinis TD per parą pokytis nuo tyrimo pradžios iki 12 savaičių	Pacientų skaičius	45	45
	Vidutinis pokytis per 12 savaičių: vidurkis (SN)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuoto vidurkio skirtumas	---	-0,6
	97,5 % PR skirtumas	---	-1,16, -0,06
	p reikšmė	---	0,01
Pacientų dalis procentais, kuriems pasireiškė aiškus atsakas^b	Pacientų skaičius	45	45
	Reagavę į gydymą pacientai, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
TD = tuštinosi dažnumas; PR = pasikliautinė riba; tid = tris kartus per parą; SN – standartinis nuokrypis.			
a. Kovariacijos analizė, įskaitant gydymo grupę ir šlapimo 5-HIAA koncentracijos stratifikaciją pagal fiksuotą poveikį atsitiktinės atrankos metu ir pradinio TD, kaip fiksuotos kovariacijos.			
b. Apibūdinamas reagavusių į gydymą pacientų dalimi, kuriai ≥ 30 proc. sumažėjo TD per parą per ≥ 50 % dvigubai koduoto gydymo periodo laiką.			
c. p=0,001			

Pastebėjus pilną telotristato poveikį (DKG paskutiniųjų 6 savaičių laikotarpiu), reagavusių į gydymą pacientų, kuriems TD sumažėjo bent 30 %, dalis sudarė 51 % (23 iš 45) pacientų, vartojusių 250 mg, palyginti su 22 % (10 iš 45) pacientų, vartojusių placebo (remiantis *post-hoc* analizės duomenimis).

12 savaičių trukmės DKG tyrimo metu vartojant telotristatą vidutinis TD per savaitę sumažėjimas buvo stebimas jau 3 savaitę, o didžiausias sumažėjimas pasireiškė paskutiniųjų 6 savaičių DKG laikotarpiu, palyginti su placebo (žr. 1 paveikslėlį).

1 paveikslėlis. Vidutinis tuštinimosi dažnumo pokytis lyginant su pradiniu pagal tyrimo savaites dvigubai kodo to gydymo laikotarpiu ketintų gydyti pacientų populiacijoje



Pastaba: šiame paveikslėlyje parodyta kiekvienos savaitės vidutinio tuštinimosi dažnumo (kartai per parą) per parą pokytis, lyginant su pradiniu, aritmetinis vidurkis ir 95 % pasikliautinės ribos (PR) (pagal apytikres reikšmes).

Pacientų, pranešusių apie tuštinimosi dažnumo pokyčius nuo pradinio įvertinimo (per vidutiniškai 12 savaičių), procentinė dalis buvo:

- Pacientai, kuriems tuštinimosi dažnumas sumažėjo bent 1 tuštinimusi per parą: 66,7 % (250 mg telotristato etilo) ir 31,1 % (placebas);
- Pacientai, kuriems tuštinimosi dažnumas sumažėjo bent 1,5 tuštinimusi per parą: 46,7 % (250 mg telotristato etilo) ir 20,0 % (placebas);
- Pacientai, kuriems tuštinimosi dažnumas sumažėjo bent 2 tuštinimaisi per parą: 33,3 % (250 mg telotristato etilo) ir 4,4 % (placebas).

3 lentelė. u5-HIAA išsiskyrimas tyrimo pradžioje ir 12 savaitę (TELESTAR tyrimas)

Parametras		Placebas	Telotristato etilas 250 mg tid
u5-HIAA išsiskyrimas (mg per 24 valandas) prieš pradedant gydymą	Pacientų skaičius	44	42
	Pradinis vidurkis ^a (SN)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
u5-HIAA išsiskyrimo (mg per 24 valandas) pokytis procentais 12 savaitę lyginant su išsiskyrimu tyrimo pradžioje	Pacientų skaičius	28	32
	Procentinis pokytis 12 savaitę: vidurkis (SN)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Gydymo skirtumo įvertinimas (95 % PR) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)

PR = pasikliautinė riba; tid = tris kartus per parą; SN-standartinis nuokrypis; u5-HIAA = šlapimo 5-hidroksiindolacto rūgštis.

a. Pradiniai duomenys remiasi visų pacientų duomenimis tyrimo pradžioje.

b. Statistiniai tyrimai naudoja blokuojamą 2 imčių *Wilcoxon Rank Sum* statistiką (*van Elteren* testas), stratifikuotą pagal u5-HIAA stratifikaciją randomizacijos momentu. PR buvo pagrįstos pagal porinio skirtumo medianos *Hodges-Lehmann* statistinį įvertinimą.

c. $p < 0,001$

Vertinamųjų baigčių, t.y. paraudimo ir pilvo skausmo, reikšmingas skirtumas gydymo grupėse nenustatytas.

Post-hoc analizės duomenys parodė, kad trumpo veikimo SSA injekcijų, vartojamų skubios pagalbos atvejais DKG 12 savaičių trukmės laikotarpiu, vidutinis skaičius per parą buvo atitinkamai 0,3 ir 0,7 pacientų, vartojusių telotristato etilo 250 mg ir placebo grupėse.

Siekiant įvertinti pacientų tinkamumą ir klinikinių simptomų pagerėjimo klinikinę reikšmę, 35 pacientams baigiant tyrimą buvo atliekama iš anksto numatyta papildoma apklausa. Užkoduoti dalyviai buvo prašomi smulkiau apibūdinti tyrimo metu patirto pokyčio laipsnį. 12 pacientų tyrimo metu buvo „labai patenkinti“, iš jų visi tyrimo metu vartojo telotristato. „Labai patenkintų“ pacientų dalį sudarė 0 iš 9 (0 %) pacientų, vartojusių placebo, 5 iš 9 (56 %) – telotristato etilo po 250 mg tris kartus per parą ir 7 iš 15 (47 %) – didesnes telotristato etilo dozes.

Viso 18 pacientų (13,2 %) dalyvavimą tyrime DKG periodo metu nutraukė anksčiau laiko, 7 buvo iš placebo grupės, 3 iš grupės, gydomos 250 mg telotristato etilo, ir 8 iš didesnės dozės grupės. DKG 12 savaičių trukmės laikotarpio pabaigoje buvo įtraukta 115 (85,2 %) pacientų į 36 savaičių trukmės atviro tyrimo tęstinį laikotarpį, kurio metu visiems pacientams buvo titruojama preparato dozė, siekiant paskirti didesnę telotristato etilo dozę – po 500 mg tris kartus per parą.

3 fazės panašaus dizaino tyrimo (TELECAST) metu veiksmingumas buvo vertinamas iš viso 76 pacientams. Vidutinis pacientų amžius buvo 63 metai (nuo 35 iki 84 metų), 55 % iš jų buvo vyrai, 97 % - baltaodžiai. Visiems pacientams buvo patvirtinta gerai diferencijuotų metastazavusių neuroendokrininių navikų ir karcinoido sindromo diagnozė. Dauguma pacientų (92,1 %) tuštinosi mažiau nei 4 kartus per parą ir visi jie, išskyrus 9, buvo gydomi SSA.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo u5-HIAA procentinis pokytis nuo pradinės reikšmės 12 savaitę. Tyrimo pradžioje vidutinis u5-HIAA išsiskyrimas buvo 69,1 mg per 24 val. pacientų, vartojusių 250 mg grupėje (n = 17), ir 84,8 mg per 24 val. – placebo grupėje (n = 22). u5-HIAA procentinis pokytis 12 savaitę, palyginti su išsiskyrimu tyrimo pradžioje, sudarė +97,7 % placebo grupėje lyginant su -33,2 % pacientų, vartojusių 250 mg grupę.

Vidutinis tuštinimosi kartų skaičius per parą tyrimo pradžioje atitinkamai buvo 2,2 ir 2,5 placebo grupėje (n = 25) ir 250 mg grupėje (n = 25). Vidutinis tuštinimosi per parą pokytis 12 savaičių laikotarpiu atitinkamai buvo +0,1 ir -0,5 placebo grupėje ir 250 mg grupėje. Pacientams, vartojantiems telotristato etilo 250 mg dozę, pagerėjo išmatų konsistencija, vertinama pagal Bristolio išmatų skalę, palyginti su placebo. Aiškus atsakas pasireiškė 40 % pacientų (10 iš 25) (kaip parodyta 2 lentelėje), vartojusių telotristato etilo 250 mg grupėje, palyginti su 0 % placebo grupėje (0 iš 26) (p = 0,001).

Ilgalaikis telotristato saugumas ir toleravimas buvo įvertinti nepagrindinio (nerandomizuoto) III fazės daugiacentrio atvirojo ilgalaikio tęstinio tyrimo metu. Pacientai, kurie dalyvavo bet kuriame Xermelo II ar III fazės karcinoido sindromo tyrime, galėjo būti įtraukti į tyrimą ir toliau bent 84-ias gydymo savaites vartoti tą pačią dozę tokiu pat režimu, kaip vartojo pradiname tyrime. Naujų reikšmingų saugumo signalų nustatyta nebuvo. Antrinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti pacientų gyvenimo kokybės pokyčius per 84-ias savaites. Gyvenimo kokybės rodikliai tyrimo metu iš esmės buvo stabilūs.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xermelo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis karcinoido sindromui gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Telotristato etilo ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetinės savybės apibūdintos sveikiems savanoriams bei pacientams, sergantiems karcinoido sindromu.

Absorbcija

Sveikiems savanoriams išgėrus telotristato etilo, jis buvo greitai absorbuotas ir beveik visas pavirto aktyviu metabolitu. Didžiausia telotristato etilo koncentracija plazmoje susidarė po jo išgėrimo praėjus nuo 0,53 iki 2,00 valandų, o jo aktyvaus metabolito – nuo 1,50 iki 3,00 valandų. Sveikiems asmenims pavartojus vienkartinę 500 mg telotristato etilo dozę (dvigubai didesnę, nei rekomenduojama dozė) esant tuščiam skrandžiui, telotristato etilo vidutinė C_{max} ir AUC_{0-inf} buvo 4,4 ng/ml bei 6,23 ng•hr/ml. Telotristato vidutinė C_{max} ir AUC_{0-inf} buvo 610 ng/ml bei 2320 ng•hr/ml

Pacientams, sergantiems karcinoido sindromu ir kuriems taikomas gydymas ilgo veikimo SSA, telotristato etilas taip pat greitai pavirto aktyviu metabolitu. Telotristato etilo ir jo aktyvaus metabolito didelis rodiklių kintamumas (% CV svyravo nuo 18 % iki 99 %) buvo stebimas vertinant visas FK savybes. Telotristato etilo ir jo aktyvaus metabolito vidutiniai FK rodikliai nesikeitė nuo 24 savaitės iki 48 savaitės ir tai rodo, kad pusiausvyra nusistovėjo 24 savaitę arba anksčiau.

Maisto poveikis

Atliekant maisto poveikio tyrimą, telotristato etilo 500 mg dozės vartojimas su riebiu maistu nulėmė didesnę pirminio junginio (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ ir $AUC_{0-\infty}$ yra 112 %, 272 % ir 264 % didesnis, palyginti su vertėmis nevalgius) ir jo aktyvaus metabolito ekspoziciją (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ ir $AUC_{0-\infty}$ yra 47 %, 32 % ir 33 % didesnis, palyginti su vertėmis nevalgius).

Pasiskirstymas

Tiek telotristato etilo, tiek ir jo aktyvaus metabolito daugiau nei 99 % jungiasi su žmogaus plazmos baltymais.

Biotransformacija

Išgertas telotristato etilas veikiant karboksilesterazėms hidrolizuojamas į aktyvų ir pagrindinį metabolitą. Vienintelis telotristato metabolitas (aktyvus metabolitas), kurio nuolatinis kiekis > 10 % visos plazmoje esančios su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos, buvo LP-951757, oksidacinis dekarboksilintas metabolitas. Masės balanso tyrime sisteminė LP-951757 ekspozicija buvo apie 35 % sisteminės telotristato (aktyvaus metabolito) ekspozicijos. *In vitro* LP-951757 buvo farmakologiškai neaktyvus TPH1.

Sąveika

Cytochromai

CYP2B6

In vitro telotristatas (aktyvus metabolitas) sukėlė nuo koncentracijos priklausomą CYP2B6 mRNR kiekio padidėjimą (>2 kartų padidėjimas ir > 20 % pozityvi kontrolė, su didžiausiu stebėtu poveikiu, panašiu į teigiamą kontrolę), leidžiantį manyti apie galimą CYP2B6 indukciją (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, nebuvo įrodyta, kad telotristato etilas ir jo aktyvūs metabolitai esant sistemiškai reikšmingoms koncentracijoms yra CYP3A4 induktoriai. Dėl mažo jo tirpumo *in vitro*, telotristato etilo, kaip CYP3A4 induktoriaus, potencialas nebuvo įvertintas esant tikėtinoms koncentracijoms žarnyne.

In vitro telotristato etilas alosteriškai sąveikauja su CYP3A4 tuo pat metu mažindamas midazolamo konversiją į 1'-OH-MDZ ir didindamas konversiją į 4-OH-MDZ.

In vivo klinikinės vaistų sąveikos tyrime su midazolamu (jautriu CYP3A4 substratu) po kartotinių telotristato etilo dozių sisteminė kartu vartojamo midazolamo ekspozicija reikšmingai sumažėjo (žr. 4.5 skyrių). Kai po 5 dienų gydymo telotristato etilu po 500 mg tris kartus per parą (dvigubai daugiau, nei rekomenduojama dozė) buvo kartu pavartota 3 mg midazolamo, vidutinė midazolamo

$C_{\max}$, ir $AUC_{0-\infty}$ sumažėjo atitinkamai 25 % ir 48 %, lyginant su vien midazolamo vartojimu. Taip pat sumažėjo aktyvaus metabolito 1'-hidroksimidazolamo vidutinė $C_{\max}$, ir $AUC_{0-\infty}$ atitinkamai 34 % ir 48 %.

Kiti CYP

Remiantis *in vitro* rezultatais, jokios kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais P450 citochromais nesitikima.

Karboksilesterazės

Loperamido slopinimo IC_{50} vertė telotristato etilo metabolizmui veikiant KES2 buvo 5,2 μM (žr. 4.5 skyrių).

In vitro telotristato etilas slopino KES2 ir IC_{50} buvo maždaug 0,56 μm .

Pernešėjai

P-glikoproteinas (P-gp) ir su atsparumu daugeliui vaistų susijęs baltymas 2 (angl. multi-drugresistance associated protein 2 [MRP-2])

In vitro telotristato etilas slopino P-gp, tačiau jo aktyvus metabolitas esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms neslopino.

Telotristato etilas slopino nuo MRP2 priklausomų medžiagų pernešimą (98 % slopinimas).

Specialiame klinikiniam vaistų sąveikos tyrime 5 dienas vartojus po 500 mg telotristato etilo tris kartus per parą (dvigubai daugiau nei rekomenduojama dozė) ir kartu per burną suvartojus vienkartinę 180 mg feksofenadino dozę, feksofenadino (P-gp ir MRP-2 substrato) $C_{\max}$ ir AUC padidėjo 16 %.

Remiantis pastebėtu nedideliu padidėjimu, kliniškai reikšminga sąveika su P-gp ir MRP-2 substratais mažai tikėtina.

Krūties vėžio atsparumo baltymas (KVAB, angl. breast cancer resistance protein [BCRP])

In vitro telotristato etilas slopino KVAB ($IC_{50} = 20 \mu m$), tačiau aktyvus metabolitas telotristatas reikšmingai KVAB aktyvumo neslopino ($IC_{50} > 30 \mu m$). Manoma, kad galima vaistų sąveika dėl KVAB slopinimo *in vivo* yra silpna.

Kiti pernešėjai

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais pernešėjais nesitikima.

Trumpai veikiantis oktreotidas

Tyrimas, vertinantis trumpai veikiančio oktreotido poveikį (3 dozių po 200 mikrogramų, skiriamų kaip poodinė injekcija kas 8 valandas) vienkartinės 500 mg telotristato etilo dozės farmakokinetikai sveikų savanorių organizme, parodė telotristato etilo geometrinio $C_{\max}$ ir $AUC_{0-t_{\text{last}}}$ vidurkio sumažėjimą 86 % ir 81 % (žr. 4.5 skyrių). Ekspozicijos sumažėjimas nebuvo pastebėtas 12 savaičių trukmės dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo atsitiktinių imčių daugiacentrio klinikinio tyrimo su suaugusiais pacientais, kuriems yra karcinoido sindromas ir jie yra gydomi ilgai veikiančiais SSA, metu.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Vartojant telotristato etipratą (Xermelo, telotristato etilo hipuratą) kartu su rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais (omeprazolu ir famotidinu) telotristato etilo AUC padidėjo 2-3 kartus, o aktyvaus metabolito (telotristato) AUC nepasikeitė. Kadangi telotristato etilas yra greitai paverčiamas aktyviuoju metabolitu, kuris yra > 25 x aktyvesnis už telotristato etilą, vartojant Xermelo su rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais dozės koreguoti nereikia.

Eliminacija

Išgėrus vienkartinę ^{14}C -telotristato etilo 500 mg dozę, iš organizmo pašalinoma maždaug 93 % pavartotos dozės. Didžiausias jos kiekis pašalinoma su išmatomis.

Pavartojus per burną per inkstus telotristato etilo ir telotristato šalinama mažai (šlapime aptinkama mažiau kaip 1 % dozės).

Sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę 250 mg telotristato etilo dozę, telotristato etilo koncentracija šlapime buvo beveik ties kiekybinio nustatymo riba arba žemiau šios ribos ($< 0,1$ ng/ml). Telotristato inkstų klirensas buvo 0,126 l/val.

Sveikiems savanoriams išgėrus vienkartinę ^{14}C -telotristato etilo 500 mg dozę, telotristato etilo tariamas pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 0,6 valandos, o jo aktyvaus metabolito – 5 valandos. Pavartojus 500 mg tris kartus per parą dozę, tariamas galutinis pusinis eliminacijos laikas buvo maždaug 11 valandų.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Pacientams, vartojantiems po 250 mg tris kartus per parą, buvo pastebėtas nedidelio telotristato kiekio kaupimasis, kaupimosi santykio mediana, remiantis $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$, buvo 1,55 [mažiausiai 0,25; daugiausiai 5,00; $n=11$; 12 savaitę] ir smarkiai skyrėsi skirtingiems asmenims (%CV = 72 %). Pacientams, vartojantiems po 500 mg tris kartus per parą (dvigubai daugiau nei rekomenduojama dozė), kaupimosi santykio mediana remiantis $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$, buvo 1,095 (mažiausiai 0,274; daugiausiai 11,46; $n=16$; 24 savaitę) ir smarkiai skyrėsi skirtingiems asmenims (%CV = 141,8 %).

Remiantis pastebėtais dideliais skirtumais tarp atskirų žmonių, vaistinio preparato kaupimosi pacientų su karcinoido sindromu pogrupyje atmesti negalima.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Amžiaus įtaka telotristato etilo ir jo aktyvaus metabolito farmakokinetikai galutinai ištirta nebuvo. Specifinių tyrimų su senyvų pacientų populiacija atlikta nebuvo.

Inkstų veiklos sutrikimas

Buvo atliktas inkstų veiklos sutrikimo poveikio vienkartinės telotristato etilo 250 mg dozės farmakokinetikai tyrimas. Į šį tyrimą buvo įtraukti aštuoni tiriamieji, kuriems buvo sunkus arba vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas ir jiems nereikėjo dializės ($\text{aGFG} \leq 33$ ml/min atrankos metu ir ≤ 40 ml/min dieną prieš dozės vartojimą), ir aštuoni tiriamieji, kurie buvo sveiki ar kuriems buvo lengvas inkstų veiklos sutrikimas ($\text{aGFG} \geq 88$ ml/min atrankos metu ir ≥ 83 ml/min dieną prieš dozės vartojimą).

Tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, lyginant su tiriamaisiais, kurie yra sveiki ar kuriems yra lengvas inkstų veiklos sutrikimas, esant didžiausiai ekspozicijai buvo stebėtas telotristato etilo C_{max} padidėjimas (1,3 karto) ir ekspozicijos kraujo plazmoje (AUC) padidėjimas ($< 1,52$ karto) bei aktyvaus metabolito telotristato C_{max} padidėjimas. Pagrindinio plazmos LP-778902 FK parametrų nepastovumas buvo didesnis tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, kai % CV buvo nuo 53,3 % C_{max} iki 77,3 % AUC, lyginant su atitinkamai 45,4 % C_{max} ir 39,7 % AUC tiriamiesiems, kurie buvo sveiki ar kuriems buvo lengvas inkstų veiklos sutrikimas.

Tiriamieji, kuriems buvo sunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, vienkartinę 250 mg dozę toleravo gerai.

Bendrai sunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas nesukėlė kliniškai reikšmingo FK parametrų ar telotristato etilo ir jo metabolito telotristato saugumo duomenų pokyčio. Todėl pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų veiklos sutrikimas ir jiems neatliekama dializė, dozės keisti nereikia. Kadangi buvo stebėtas didelis nepastovumas, dėl atsargumo rekomenduojama stebėti, ar pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, nepasireiškia sumažėjusio toleravimo požymių.

Veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems reikalinga dializė ($\text{aGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ir reikia dializės), nenustatytas.

Kepenų veiklos sutrikimas

Kepenų veiklos sutrikimo tyrimas buvo atliekamas su tiriamaisiais, kuriems buvo nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, ir su sveikais tiriamaisiais. Buvo nustatyta, kad pavartojus 500 mg vienkartinę dozę, pirminio junginio ir jo aktyvaus metabolito (atsižvelgiant į $\text{AUC}_{0-\text{last}}$) poveikis buvo didesnis pacientams, kuriems pasireiškia lengvas kepenų veiklos sutrikimas (atitinkamai 2,3 - ir 2,4 karto) ir pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimu (atitinkamai 3,2 - ir 3,5 karto), palyginti su sveikais tiriamaisiais. Vienkartinė 500 mg dozė buvo gerai toleruojama. Remiantis toleravimo duomenimis, gali reikėti sumažinti dozę pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (atitinkamai A ir B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) (žr. 4.2 skyrių).

Kitas kepenų veiklos sutrikimo tyrimas buvo atliktas su tiriamaisiais, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas, ir su sveikais tiriamaisiais. Buvo nustatyta, kad tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas, lyginant su tiriamaisiais, kurių kepenų veikla yra normali, pavartojus 250 mg vienkartinę dozę, pirminio junginio (atsižvelgiant į AUC_t ir C_{max}) poveikis buvo atitinkamai 317,0 % ir 529,5 % didesnis, ir veikliojo metabolito (atsižvelgiant į AUC_t , AUC_{inf} ir C_{max}) poveikis atitinkamai padidėjo 497 %, 500 % ir 217 %. Be to, pailgėjo aktyviojo metabolito pusinės eliminacijos laikas, t.y. tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas, vidinė pusinės eliminacijos periodo trukmė buvo 16,0 valandų, lyginant su 5,47 valandos sveikiems tiriamiesiems. Remiantis šiais duomenimis, telotristato etiprato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh* skalę) (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms sušėrus telotristato etiprato $\geq 1000 \text{ mg/kg/per parą}$ dozę, smegenyse buvo stebimas serotoninino (5-HT) sumažėjimas. 5-HIAA kiekis smegenyse buvo nepakitęs ištyrus telotristato etilo vartojimą visomis paskirtomis dozėmis. Tai maždaug 14 kartų viršija aktyvaus metabolito LP-778902 ekspoziciją žmogaus organizme (pagal bendrą AUC) vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t.y. 750 mg per parą.

26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu buvo nustatyta nesukelianti šalutinio poveikio (angl. *No-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) dozė – 50 mg/kg/per parą. Tai maždaug 0,4 karto viršija aktyvaus metabolito LP-778902 ekspoziciją žmogaus organizme (pagal bendrą AUC) vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t.y. 750 mg per parą. Vartojant nuo 200 iki 500 mg/kg/per parą dozes, buvo stebima neliaukinės ir (arba) liaukinės skrandžio dalies degeneracija ir (arba) nekrozė ir (arba) padidėjęs baltymų lašelių susidarymas liaukinėje dalyje. Mikroskopiniai virškinimo trakto pokyčiai atsistatė per 4 savaites. Šių virškinimo trakto pokyčių reikšmė žmogui nežinoma.

Šunims sušėrus 200 mg/kg/per parą ir 30 mg/kg/per parą telotristato etiprato dozes, smegenyse buvo stebimas atitinkamai 5-HT ir 5-HIAA kiekio sumažėjimas. Tai maždaug 21 kartą viršija aktyvaus metabolito LP-778902 ekspoziciją žmogaus organizme (pagal bendrą AUC) vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t.y. 750 mg per parą. Pavartojus aktyvaus metabolito į veną, 5-HT ir 5-HIAA kiekio sumažėjimo smegenyse nepastebėta. Smegenyse 5-HIAA kiekio sumažėjimo su arba be 5-HT kiekio sumažėjimo klinikinė reikšmė nežinoma.

39 savaičių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo su šunimis metu buvo nustatyta nesukelianti šalutinio poveikio (angl. *No-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) dozė – 300 mg/kg/per parą. Klinikinių požymių, rodančių padažnėjusį tuštinimąsi skystomis išmatomis

vartojant visas dozes, buvo nedaug. Tai maždaug 20 kartų viršija aktyvaus metabolito LP-778902 ekspoziciją žmogaus organizme (pagal bendrą AUC) vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t.y. 750 mg per parą.

Kancerogeninis telotristato etiprato poveikis buvo tiriamas su transgeninėmis pelėmis (26 savaites) ir žiurkėmis (104 savaites). Šie tyrimai patvirtino, kad telotristatas nepadidina navikų atsiradimo dažnio tiek tirtoms rūšims, tiek lytims, kai ekspozicija pelėms ir žiurkėms atitinkamai 10-15 kartų ir 2-4,5 karto viršija didžiausią rekomenduojamą aktyvaus metabolito dozę žmonėms.

Tyrime su žiurkėmis nebuvo pastebėta nepageidaujamo poveikio patinų ir patelių vaisingumui. Prenatalinio žiurkių ir triušių vystymosi metu pagausėjo vaisių žuvimo atvejų (padidėjęs ankstyvų ir vėlyvų rezorbcijų kiekis), tačiau nepastebėta jokio nepageidaujamo poveikio žiurkių pogimdyminiam vystymuisi. Tėvo / motinos / prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo NOAEL žiurkėms yra 500 mg/kg per parą, atitinka 3-4 kartus didesnę ekspoziciją nei numatoma aktyvaus metabolito LP-778902 ekspozicija (AUC_{0-24}) žmogui esant didžiausiai rekomenduojamai žmogui dozei. Triušių motinos ir prenatalinis toksiškumas NOAEL yra 125 mg/kg per parą, atitinka 1,5-4 kartus didesnę ekspoziciją nei numatoma aktyvaus metabolito LP-778902 ekspozicija (AUC_{0-24}) žmogui esant didžiausiai rekomenduojamai žmogui dozei.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 3350 (E1521)
Talkas (E553b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/PVC/Al lizdinė plokštelė.
Lizdinės plokštelės supakuotos į kartono dėžutę.

Pakuotėje yra 90 arba 180 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. birželio 14 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Prancūzija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xermelo 250 mg plėvele dengtos tabletės
telotristato etilas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra telotristato etiprato, atitinkančio 250 mg telotristato etilo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengtos tabletės

90 plėvele dengtų tablečių.
180 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

xermelo

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ AR JUOSTELIŲ
--

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xermelo 250 mg plėvele dengtos tabletės
telotristato etilas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

SERB SAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xermelo 250 mg plėvele dengtos tabletės telotristato etilas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4. skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xermelo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xermelo
3. Kaip vartoti Xermelo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xermelo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xermelo ir kam jis vartojamas

Kas yra Xermelo

Šio vaisto sudėtyje yra veikliosios medžiagos telotristato etilo.

Kam naudojamas Xermelo

Šis vaistas vartojamas suaugusiems pacientams, kuriems yra būklė vadinama „karcinoido sindromu“. Ši liga pasireiškia, kai navikas, vadinamas „neuroendokrininiu naviku“, išskiria į Jūsų kraują medžiagą, vadinamą serotoninu.

Gydytojas paskirs Jums šį vaistą

jeigu viduriavimas yra nepakankamai kontroliuojamas vartojant kitų vaistų, vadinamų „somatostatino analogų“ (lanreotido ar oktreotido), injekcijas. Vartojant Xermelo Jums ir toliau bus reikalingos šios injekcijos.

Kaip veikia Xermelo

Kai navikas į kraują išskiria per daug serotonino, Jums gali pasireikšti viduriavimas.

Šis vaistas sumažina naviko pagaminamo serotonino kiekį. Pirmiausia šis vaistas palengvins viduriavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xermelo

Xermelo vartoti negalima

- jeigu yra alergija telotristatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xermelo:

- jeigu sergate kepenų ligomis. Šio vaisto nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis. Jei sergate nesunkia ar vidutinio sunkumo kepenų liga, Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti Xermelo paros dozę. Gydytojas taip pat stebės Jūsų kepenų būklę;
- jeigu sergate galutinės stadijos inkstų liga ar Jums atliekama dializė, pasitarkite su gydytoju. Šis vaistas dar yra neištirtas su pacientais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems atliekama dializė.

Stebėkite, ar nepasireiškia šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš šių požymių ir simptomų, rodančių, kad Jūsų kepenys gali veikti netinkamai:

- pykinimą (nepaaiškinamą pykinimą arba vėmimą), neįprastai tamsios spalvos šlapimą, pageltusią odą ar akis, skausmą viršutinėje dešinėje pilvo srityje.
Gydytojas, norėdamas patikrinti Jūsų kepenis, atliks kraujo tyrimus ir nuspręs, ar galite toliau vartoti šį vaistą.

Pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku:

- jeigu vartodami šį vaistą neturite nuotaikos, esate prislėgtas arba jaučiate, kad niekas Jūsų nedomina ar nejaučiate malonumo atlikdami įprastinę veiklą, kadangi buvo pranešimų apie vaistą vartojusiems pacientams pasireiškusių depresiją, prislėgtą nuotaiką ir sumažėjusį susidomėjimą;
- jeigu pasireiškia vidurių užkietėjimo požymiai, nes telotristatas suretina tuštinimąsi.

Tyrimai

- Prieš Jums pradedant vartoti šį vaistą ir vėliau jį vartojant gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus. Tai reikalinga norint patikrinti, ar Jūsų kepenys veikia normaliai.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti pacientams iki 18 metų amžiaus, nes vaistas šioje amžiaus grupėje nebuvo ištirtas.

Kiti vaistai ir Xermelo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai yra svarbu, nes Xermelo gali turėti įtakos kitų vaistų veikimui arba kiti vaistai gali turėti įtakos Xermelo veikimui. Gali nutikti, kad gydytojas turės pakeisti vartojamą dozę.

Pasakykite gydytojui apie visus vartojamus vaistus, įskaitant:

- vaistus nuo viduriavimo. Xermelo ir šie vaistai suretina tuštinimąsi ir vartojami kartu gali sukelti sunkų vidurių užkietėjimą. Gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų vaistų dozes;
- vaistus nuo epilepsijos, tokius kaip valproinę rūgštį;
- vaistus neuroendokrininiams navikams gydyti, tokius kaip sunitinibą ar everolimuzą;
- vaistus depresijai gydyti, tokius kaip bupropioną arba sertralinę;
- vaistus, vartojamus norint išvengti transplantato atmetimo reakcijos, tokius kaip ciklosporiną;
- vaistus, vartojamus norint sumažinti cholesterolio kiekį kraujyje, tokius kaip simvastatiną;
- geriamuosius kontraceptikus, tokius kaip etinilestradiolį;
- vaistus, vartojamus aukštam kraujospūdžiui mažinti, tokius kaip amlodipiną;
- vaistus, vartojamus gydyti tam tikroms vėžio rūšims, tokius kaip irinotekanas, kapecitabinas ir flutamidas;
- vaistus, vartojamus kraujo krešulių susidarymui slopinti, tokius kaip prazugrelis;
- oktreotidą. Jei Jums reikia vartoti poodines oktreotido injekcijas, injekciją atlikite praėjus mažiausiai 30 minučių po Xermelo vartojimo

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite šio vaisto, jeigu esate nėščia arba galite pastoti. Nežinoma, kokią įtaką telotristatas gali turėti kūdikiui.

Moterys šio vaisto vartojimo metu turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Vartojant Xermelo negalima žindyti, nes šis vaistas gali patekti į Jūsų kūdikio organizmą ir jam pakenkti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xermelo gali turėti nedidelį poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti kokius nors įrankius ar mechanizmus. Jei jaučiatės pavargę, prieš vairuodami ar valdydami įrankius ar mechanizmus turėtumėte palaukti, kol pasijusite geriau.

Xermelo sudėtyje yra laktozės

Xermelo sudėtyje yra laktozės (cukraus rūšis). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Xermelo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto sudėtyje, tabletėje, yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xermelo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė (250 mg) tris kartus per parą. Didžiausia Xermelo dozė yra 750 mg per 24 valandas.

Jūsų gydytojas nuspręs, kiek laiko reikės vartoti Xermelo.

Jei Jums yra kepenų sutrikimų, gydytojas gali nuspręsti sumažinti Xermelo paros dozę.

Šio vaisto vartojant

- Visada vartokite šį vaistą su maistu arba šiek tiek maisto.
- Vartojant Xermelo Jums reikia tęsti somatostatino analogų (lanreotido ar oktreotido) injekcijas.

Ką daryti pavartojus per didelę Xermelo dozę?

Jūs gali pykinti, galite viduriuoti ar jausti pilvo skausmą. Pasitarkite su gydytoju. Su savimi turėkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Xermelo

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, praleiskite pamirštą dozę ir kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xermelo

Nenutraukite Xermelo vartojimo prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pastebėsite bet kurį iš šių šalutinių poveikių:

- pykinimą arba vėmimą, neįprastai tamsios spalvos šlapimą, pageltusią odą ar akis, skausmą viršutinėje dešinėje pilvo srityje. Šie simptomai gali būti sutrikusios kepenų veiklos požymiai. Jus gali parodyti ir kraujo tyrimų rezultatai, pvz., padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas: gama gliutamiltansferazės (labai dažnas, gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10), transaminazių

ir šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (dažnas, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite savo gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jei pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Pilvo skausmas
- Nuovargio ar silpnumo jausmas
- Šleikštulys (pykinimas)

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Vidurių pūtimas
- Karščiavimas
- Galvos skausmas
- Vidurių užkietėjimas
- Išpūstas pilvas
- Sumažėjęs apetitas
- Patinimas (skysčių kaupimasis organizme)
- Depresija, galimas sumažėjusios savivertės jausmas, motyvacijos trūkumas, liūdesys ar prasta nuotaika

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Suspaustos išmatos (žarnų nepraeinamumas, išmatų gumbas arba fekaloma), gali pasireikšti vidurių užkietėjimas, vandeningas viduriavimas, išblyškusi oda (anemija), pykinimas, vėmimas, kūno svorio sumažėjimas, nugaros ar pilvo skausmas, ypač pavalgus, ar šlapinimosi sumažėjimas.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia kuris nors iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių:

- Kvėpavimo sutrikimai, greitas širdies plakimas, karščiavimas, šlapimo nelaikymas (nekontroliuojamas šlapinimasis), sumišimas, galvos svaigimas ar sujaudinimas.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jei pastebėjote bet kurį iš aukščiau išvardytų šalutinių poveikių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xermelo

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xermelo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra telotristato etilas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra telotristato etiprato, atitinkančio 250 mg telotristato etilo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės branduolys: laktozė (žr. 2 skyrių „Xermelo sudėtyje yra laktozės“), hidroksipropilceliuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas ir koloidinis bevandenis silicio dioksidas.
Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 (E1521) ir talkas (E553b).

Xermelo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Baltos arba balkšvos spalvos plėvele dengtos ovalios tabletės (maždaug 17 mm ilgio ir 7,5 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „T-E“, o kitoje pusėje – „250“. Tabletės yra supakuotos į PVC/PCTFE/PVC/Al lizdinę plokštelę. Lizdinės plokštelės supakuotos į kartono dėžutę.

Kartono dėžutėje yra 90 arba 180 tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Prancūzija

Gamintojas

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Prancūzija

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.