

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xermelo 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur telotristata etiprātu (*telotristati etipratas*), kas atbilst 250 mg etiltelotristata.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 168 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas līdz gandrīz baltas ovālas apvalkotas tabletes (garums aptuveni 17 mm, platums aptuveni 7,5 mm) ar iespaidumu "T-E" vienā pusē un "250" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xermelo indicēts karcinoīdā sindroma caurejas ārstēšanai kombinācijā ar somatostatīna analogu (SSA) terapiju pieaugušajiem, kuru stāvokli nevar pienācīgi kontrolēt ar SSA terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 250 mg trīs reizes dienā.

Pieejamie dati liecina, ka klīniska atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu laikā kopš ārstēšanas uzsākšanas.

Pacientiem, kuriem šajā laika posmā nerodas atbildes reakcija, ieteicams atkārtoti vērtēt ieguvumu no turpmākas terapijas.

Ņemot vērā novērotās izteiktās individuālās atšķirības, nevar izslēgt zāļu uzkrāšanos pacientu apakšgrupā ar karcinoīdo sindromu. Tāpēc lielāku devu lietošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaistas devas

Ja izlaista deva, pacientiem jālieto nākamā deva nākamajā plānotajā laikā. Pacienti nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem nav pieejami īpaši ieteikumi par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav nepieciešama dialīze, deva nav jāmaina (skatīt 5.2. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams kontrolēt samazinātas panesamības pazīmes.

Xermelo lietošana nav ieteicama pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama dialīze (eGFR <15 ml/min, kuriem nepieciešama dialīze), jo Xermelo efektivitāte un drošums šiem pacientiem nav noteikts.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) atkarībā no zāļu panesamības var būt nepieciešams samazināt devu līdz 250 mg divreiz dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) atkarībā no zāļu panesamības var būt nepieciešams samazināt devu līdz 250 mg vienreiz dienā. Telotristatu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Telotristats nav paredzēts lietošanai pediatriiskajā populācijā karcinoīdā sindroma indikācijai.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Xermelo jālieto ēdienreīzu laikā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Klīniskajos pētījumos novērots paaugstināts aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atkarībā no klīniskajām indikācijām ieteicama aknu enzīmu laboratoriska uzraudzība pirms telotristata terapijas un tās laikā. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams pastāvīgi uzraudzīt nevēlamās blakusparādības un aknu darbības rādītāju pasliktināšanos.

Pacientiem, kuriem rodas simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis, un, ja ir aizdomas par aknu bojājumu, telotristata lietošana jāpārtrauc. Terapiju ar telotristatu nedrīkst atsākt, ja vien aknu bojājumu nevar izskaidrot ar citu cēloni.

Aizcietējums

Telotristats samazina vēdera izejas (VI) biežumu. Ziņots par aizcietējumu pacientiem, kuri lietojuši lielāku devu (500 mg). Jāvēro, vai pacientiem nerodas aizcietējuma pazīmes un simptomi. Ja rodas aizcietējums, atkārtoti jāvērtē telotristata un citu vienlaicīgi lietoto terapiju, kas ietekmē vēdera izeju, lietošana.

Depresīvi traucējumi

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots, ka dažiem pacientiem, kuri lietojuši telotristatu, bijusi depresija, nomākts garastāvoklis un samazināta interese (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāiesaka ziņot ārstiem par jebkādiem depresijas simptomiem, nomāktu garastāvokli un samazinātu interesi.

Palīgvielas

Laktoze

Xermelo satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz Xermelo

Īslaicīgās darbības oktreotīds

Īslaicīgās darbības oktreotīda un Xermelo vienlaicīga lietošana ievērojami samazināja etiltelotristata un aktīvā metabolīta telotristata sistēmisko iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īslaicīgās darbības oktreotīds jāievada vismaz 30 minūtes pēc Xermelo lietošanas, ja ārstēšana ar īslaicīgās darbības oktreotīdu ir nepieciešama kombinācijā ar Xermelo.

Karboksilesterāzes 2 (CES2) inhibitori

Loperamīda inhibīcijas IC_{50} uz etiltelotristata metabolismu ar CES2 bija 5,2 μ M (skatīt 5.2. apakšpunktu). 3. fāzes klīniskajos pētījumos telotristats parasti tika kombinēts ar loperamīdu, un netika novērots drošuma apdraudējums.

Xermelo ietekme uz citām zālēm

CYP2B6 substrāti

Telotristats *in vitro* inducēja CYP2B6 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Xermelo vienlaicīga lietošana var samazināt zāļu, kuras ir CYP2B6 substrāti (piemēram, valproiskābes, bupropiona, sertralīna), efektivitāti, samazinot to kopējo sistēmisko iedarbību. Ieteicams kontrolēt, vai nav vērojama suboptimāla efektivitāte.

CYP3A4 substrāti

Xermelo vienlaicīga lietošana var samazināt zāļu, kuras ir CYP3A4 substrāti (piemēram, midazolāma, everolīma, sunitinība, simvastatīna, etinilestradiola, amlodipīna, ciklosporīna u.c.), efektivitāti, samazinot to sistēmisko iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ieteicams kontrolēt, vai nav vērojama suboptimāla efektivitāte.

Karboksilesterāzes 2 (CES2) substrāti

Vienlaicīga Xermelo lietošana var mainīt tādu zāļu iedarbību, kuras ir CES2 substrāti (piemēram, prasugrēls, irinotekāns, kapecitabīns un flutamīds) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja vienlaicīga lietošana ir neizbēgama, kontrolējiet suboptimālas efektivitātes gadījumus un nevēlamās blakusparādības.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā

Sievietēm reproduktīvajā vecumā, lietojot telotristatu, jāiesaka izmantot atbilstošas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Datu par etiltelotristata lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Xermelo nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai etiltelotristats un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem nevar izslēgt. Xermelo nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Pētījumi par telotristata ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Pētījumos ar dzīvniekiem telotristats neietekmēja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xermelo nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc telotristata lietošanas var rasties nogurums; pacientiem, kuri jūt nogurumu, jāiesaka atturēties no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas līdz simptomu izzušanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lietojuši telotristatu, bija sāpes vēderā (26%), paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis (11%) un nogurums (10%). Parasti tās bija vieglas vai vidēji smagas. Biežākā ziņotā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta telotristata lietošana, bija sāpes vēderā – 7,1% pacientu (5/70).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas minētas apkopotajā drošuma datu kopā par 70 pacientiem ar karcinoīdo sindromu, kuri saņēma 250 mg etiltelotristata trīs reizes dienā kombinācijā ar SSA terapiju ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos. Nevēlamās blakusparādības minētas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasēm un biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības minētas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēmuši Xermelo

Orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Depresija, nomākts garastāvoklis	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā ^a , slikta dūša	Vēdera apjoma palielināšanās, aizcietējums, meteorisms	Fekaloma ^c , intestināla obstrukcija
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis ^b	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Perifēriska tūska, drudzis	

^a Sāpes vēderā (ieskaitot sāpes vēdera augšdaļā un apakšdaļā)

^b Paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis (iekļaujot tādus vēlamos terminus kā paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis, gamma glutamīltransferāzes un aknu funkcionālo rādītāju novirzes/ paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kad bija paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis).

^c Fekalomu novēroja tikai klīniskajā pētījumā, lietojot 500 mg trīs reizes dienā (divreiz lielākā par ieteicamo devā).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis

Ziņots par paaugstinātu AlAT līmeni, kas $> 3 \times$ pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), vai par paaugstinātu SF līmeni, kas > 2 pārsniedz NAR, pacientiem, kuri terapijā saņēmuši telotristatu; par lielāko daļu gadījumu ziņots, lietojot lielāku devu (500 mg). Šie gadījumi nav bijuši saistīti ar vienlaicīgi paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni serumā. Līmeņa paaugstināšanās lielā mērā bija atgriezeniska, pārtraucot zāļu lietošanu vai samazinot to, vai arī pacienti atveseļojās, turpinot ārstēšanu ar to pašu devu. Informāciju par paaugstināta aknu enzīmu līmeņa klīnisku kontrolēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Biežākā ziņotā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri lietoja 250 mg etiltelotristata trīs reizes dienā, bija sāpes vēderā (25,7%; 18/70), salīdzinot ar placebo grupu (19,7%; 14/71). Vēdera apjoma palielināšanos novēroja 7,1% pacientu (5/70), kuri saņēma 250 mg etiltelotristata trīs reizes dienā, un 4,2% pacientu placebo grupā (3/71). Meteorismu 250 mg etiltelotristata un placebo grupā novēroja attiecīgi 5,7% pacientu (4/70) un 1,4% pacientu (1/71). Lielākā daļa gadījumu bija viegli vai vidēji smagi, un to dēļ nebija jāierobežo pētījumā izmantotā ārstēšana. 5,7% pacientu (4/70) etiltelotristata 250 mg grupā un 4,2% pacientu (3/71) placebo grupā ziņoja par aizcietējumu. Vispārējā drošuma populācijā (239 pacienti) 3 pacientiem, kuri lietoja lielāku devu (500 mg), novēroja smagu aizcietējumu.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Klīniskā pieredze ar telotristata pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Veselām pētāmajām personām, kuras 1. fāzes pētījumā lietojušas vienreizēju 1 500 mg devu, ziņots par kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumiem, tai skaitā sliktu dūšu, caureju, sāpēm vēderā, aizcietējumu un vemšanu.

Ārstēšana

Ārstēšanai pārdozēšanas gadījumā jāietver vispārēja simptomātiska aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, ATK kods: A16AX15

Darbības mehānisms

Gan priekšzāles (etilotelotristats), gan to aktīvais metabolīts (telotristats) ir L-triptofāna hidroksilāžu (TPH1 un TPH2, kas ir ātrumu ierobežojošie soļi serotonīna biosintēzes procesā) inhibitori. Serotonīnam ir kritiski svarīga loma vairāku nozīmīgu fizioloģisko procesu, tai skaitā gastrointestinālās sekrēcijas, peristaltikas, iekaisuma un maņu, regulācijā, un pacientiem ar karcinoīdo sindromu ir vērojama pārmērīga serotonīna sekrēcija. Inhibējot perifērisko TPH1, telotristats samazina serotonīna veidošanos, tādējādi mazinot ar karcinoīdo sindromu saistītos simptomus.

Farmakodinamiskā iedarbība

1. fāzes pētījumos, salīdzinot ar placebo, etilotelotristata lietošana veselām pētāmajām personām (devu diapazons: no 100 mg vienreiz dienā līdz 500 mg trīs reizes dienā) izraisīja statistiski nozīmīgu serotonīna koncentrācijas pīlāsīnīs un 24 stundu laikā ar urīnu izvadītās 5-hidroksiindoletīkskābes (u5-HIAA) daudzuma samazinājumu salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Pacienti ar karcinoīdo sindromu telotristats izraisīja u5-HIAA daudzuma samazinājumu (skatīt 3. tabulu par TELESTAR un sniegto informāciju par TELECAST). Abos 3. fāzes pētījumos, lietojot etilotelotristatu pa 250 mg trīs reizes dienā, tika novērots statistiski nozīmīgs u5-HIAA samazinājums, salīdzinot ar placebo.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Telotristata efektivitāte un drošums karcinoīdā sindroma ārstēšanā SSA terapiju saņemošiem pacientiem ar metastātiskiem neiroendokrīniem audzējiem pierādīts 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, randomizētā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā ar pieaugušiem pacientiem; pētījums ietvēra 36 nedēļas ilgu pētījuma pagarinājumu, kura laikā visi pacienti saņēma nemaskētu telotristata terapiju (pētījums TELESTAR).

Kopumā efektivitāti vērtēja 135 pacientiem. Vidējais vecums bija 64 gadi (diapazons no 37 līdz 88 gadiem); 52% bija vīrieši, un 90% bija balta ādas krāsa. Visiem pacientiem bija labi diferencēti metastātiski neiroendokrīni audzēji un karcinoīdais sindroms. Viņi saņēma SSA terapiju, un vēdera izejas reižu skaits dienā viņiem bija ≥ 4 .

Pētījums ietvēra 12 nedēļu ilgu dubultmaskētās terapijas (DMT) periodu, kura laikā pacienti sākotnēji saņēma placebo (n = 45), 250 mg etiltelotristata (n = 45) vai lielāku devu (500 mg etiltelotristata; n = 45) trīs reizes dienā. Šajā pētījumā pacientiem bija atļauts lietot glābējzāles (īslaicīgas darbības SSA terapiju) un pretcaurejas līdzekļus simptomātiskam atvieglojumam, taču DMT periodā viņiem bija jāsaņem ilgstošas darbības SSA terapija ar stabilām devām. Xermelo lietoja 15 minūšu laikā pirms vai 1 stundas laikā pēc ēšanas.

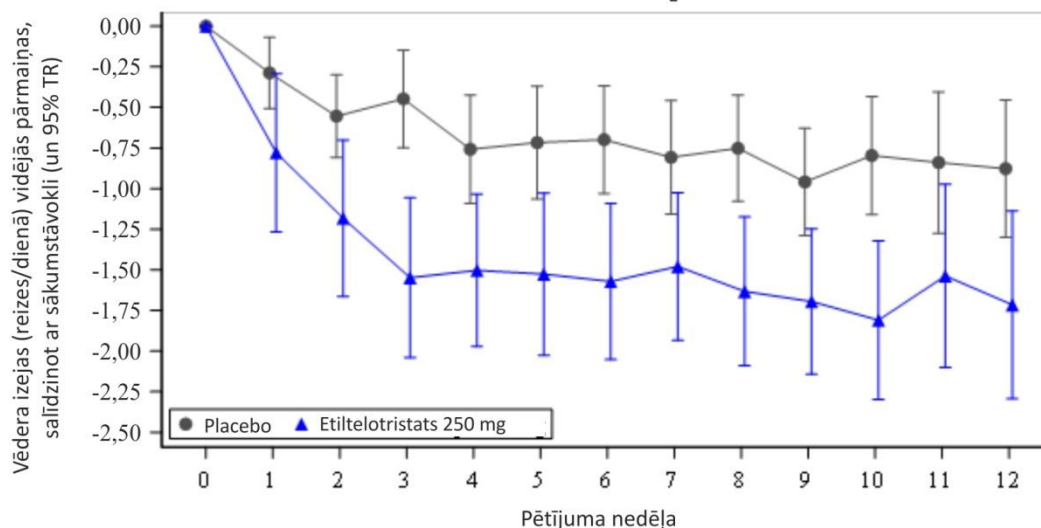
2. tabula. Vēdera izejas reakcija (pētījums TELESTAR)

	Raksturlielums	Placebo	Etiltelotristats 250 mg trīs reizes dienā
Vēdera izejas (VI) reižu skaits dienā pētījuma sākumā	Pacientu skaits	45	45
	Sākotnējā vidējā vērtība (SN)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primārais mērķa kritērijs: vēdera izejas reižu skaita dienā izmaiņas 12 nedēļu laikā salīdzinājumā ar sācumstāvokli	Pacientu skaits	45	45
	Vidējās izmaiņas 12 nedēļu laikā: vidējā vērtība (SN)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Mazāko kvadrātu vidējā starpība	---	-0,6
	97,5% TR atšķirībai	---	-1,16, -0,06
	p vērtība	---	0,01
Pacientu, kam ir noturīga reakcija, procentuālais daudzums^b	Pacientu skaits	45	45
	Pacienti ar atbildes reakciju, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
VI = vēdera izeja; TR = ticamības robeža; SN = standartnovirze.			
a. Kovariācijas analīzē kā fiksētie efekti tika iekļauta stratifikācija pēc ārstēšanas grupas un 5-HIAA urīnā randomizācijas laikā, bet kā fiksētais kovariāts - sākotnējais VI reižu skaits.			
b. Definē kā daļu no pacientiem ar atbildes reakciju, kam VI reižu skaits dienā $\geq 50\%$ no dubultmaskētās ārstēšanas perioda laika samazinājies par $\geq 30\%$.			
c. p=0,01			

Kad novēro pilnu telotristata efektu (pēdējo 6 DMT nedēļu laikā), tādu pētāmo personu ar atbildes reakciju īpatsvars, kurām VI reižu skaits samazinājies par 30%, bija 51% (23/45) 250 mg grupā un 22% (10/45) placebo grupā (*post-hoc* analīze).

Pētījuma 12 nedēļas ilgajā DMT periodā VI biežuma vidējo samazinājumu nedēļā telotristata grupā, salīdzinot ar placebo, novēroja jau pēc 3 nedēļām, un lielākais samazinājums bija vērojams pēdējo 6 DMT nedēļu laikā (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. VI biežuma vidējās izmaiņas katrā pētījuma nedēļā dubultmaskētās terapijas periodā salīdzinājumā ar sākumstāvokli ārstēt paredzēto pacientu populācijā



Pieburde. Šis līknes atspoguļo aritmētiskos vidējos rādītājus un 95% ticamības robežvērtības (TR) (izmantojot standarta noapaļošanu) vēdera izejas reižu skaita dienā izmaiņām salīdzinājumā ar sākumstāvokli, norādot katras nedēļas vidējo līmeni.

Pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par ikdienas VI biežuma samazinājumu, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (vidēji 12 nedēļu laikā), bija:

- pacienti ar vidējo samazinājumu vismaz par 1 VI dienā: 66,7% (250 mg etilelotristata) un 31,1% (placebo);
- pacienti ar vidējo samazinājumu vismaz par 1,5 VI dienā: 46,7% (250 mg etilelotristata) un 20,0% (placebo);
- pacienti ar vidējo samazinājumu vismaz par 2 VI dienā: 33,3% (250 mg etilelotristata) un 4,4% (placebo).

3. tabula. u5-HIAA izvadīšana pētījuma sākumā un 12. nedēļā (pētījums TELESTAR)

	Raksturlielums	Placebo	Etilelotristats 250 mg trīs reizes dienā
u5-HIAA izvadīšana (mg/24 stundās) pētījuma sākumā	Pacientu skaits	44	42
	Sākotnējā vidējā vērtība ^a (SN)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
u5-HIAA izvadīšanas (mg/24 stundās) procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai	Pacientu skaits	28	32
	Procentuālās izmaiņas 12. nedēļā: vidējā vērtība (SN)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Prognozējamās atšķirības starp terapijas veidiem (95% TR) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)

TR = ticamības robeža; SN = standartnovirze; u5-HIAA = 5-hidroksiindoletīkskābe urīnā.

- a. Sākotnējie dati, pamatojoties uz visiem pacientiem, par kuriem bija dati pētījuma sākumā.
- b. Statistiskā analīze veikta, izmantojot bloķētu 2 paraugu Vilksona *Rank Sum* statistikas testu (van Elteren testu), stratificējot pēc u5-HIAA rādītāja randomizācijas laikā. TR vērtības bija balstītas uz Hodžesa-Lēmāna saistītās starpības mediānas vērtību.
- c. $p < 0,001$

Starptautiskās ārstēšanas grupām nebija būtisku atšķirību, vērtējot tādus mērķa kritērijus kā pietvīkums un sāpes vēderā.

Post-hoc analīzē tika konstatēts, ka dienas vidējais īsas darbības SSA injekciju skaits, ko izmantoja glābējzāļu terapijā 12 nedēļas ilgajā DMT periodā, etiltelotristata 250 mg un placebo grupās bija attiecīgi 0,3 un 0,7.

Tika veikts iepriekš noteikts pacientu "izejas" interviju apakšpētījums, lai vērtētu simptomu samazinājuma nozīmīgumu un klīnisku lietderību 35 pacientiem. Maskētiem dalībniekiem tika uzdoti jautājumi, lūdzot viņiem sīkāk raksturot pētījuma laikā pieredzēto izmaiņu pakāpi. 12 pacienti bija "ļoti apmierināti", un viņi visi lietoja telotristatu. Tādu pacientu īpatsvars, kuri bija "ļoti apmierināti", bija 0/9 (0%) placebo grupā, 5/9 (56%) grupā, kurā lietoja etiltelotristatu pa 250 mg trīs reizes dienā, un 7/15 (47%) grupā, kurā lietoja lielāku etiltelotristata devu.

Kopumā 18 pacienti (13,2%) priekšlaicīgi izstājās no pētījuma DMT periodā: 7 pacienti placebo grupā, 3 pacienti etiltelotristata 250 mg grupā un 8 lielākas devas grupā. Noslēdzoties 12 nedēļas ilgajam DMT periodam, 115 pacienti (85,2%) iesaistījās 36 nedēļas ilgā nemaskētā pētījuma pagarinājuma periodā, kurā visiem pacientiem terapija tika titrēta, lai saņemtu lielāku etiltelotristata devu (500 mg) trīs reizes dienā.

Līdzīga plānojuma 3. fāzes pētījumā (TELECAST) efektivitāti kopumā vērtēja 76 pacientiem. Vidējais vecums bija 63 gadi (diapazons no 35 līdz 84 gadiem); 55% bija vīrieši, un 97% bija balta ādas krāsa. Visiem pacientiem bija labi diferencēti metastātiski neiroendokrīni audzēji ar karcinoīdo sindromu. Lielākajai daļai pacientu (92,1%) VI biežums bija mazāks par 4 reizēm dienā, un visi pacienti, izņemot 9, saņēma SSA terapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija u5-HIAA procentuālās izmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākumstāvokli. Vidējais izvadītais u5-HIAA daudzums pētījuma sākumā bija 69,1 mg/24 stundās 250 mg grupā ($n = 17$) un 84,8 mg/24 stundās placebo grupā ($n = 22$). Izvadītā u5-HIAA daudzuma izmaiņas 12. nedēļā bija +97,7% placebo grupā un -33,2% 250 mg grupā.

Dienas vidējais VI reižu skaits pētījuma sākumā placebo grupā ($n = 25$) un 250 mg grupā ($n = 25$) bija attiecīgi 2,2 un 2,5. Dienas vidējā VI biežuma izmaiņas placebo un 250 mg grupā bija attiecīgi + 0,1 un - 0,5. Etiltelotristata 250 mg grupā salīdzinājumā ar placebo bija vērojams izkārnījumu konsistences uzlabojums, vērtējot pēc Bristoles izkārnījumu formas skalas. Etiltelotristata 250 mg grupā bija 40% pacientu (10/25) ar noturīgu atbildes reakciju (kā noteikts 2. tabulā), savukārt placebo grupā šādu pacientu īpatsvars bija 0% (0/26) ($p = 0,001$).

Telotristata drošums un panesamība ilgtermiņā tika vērtēta nepivotālā (nerandomizētā) 3. fāzes, daudzcentru, atklātā, ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā. Pacienti, kas piedalījās jebkurā Xermelo 2. vai 3. fāzes karcinoīdā sindroma pētījumā, varēja tikt iekļauti pētījumā ar tādu pašu devu un lietošanas režīmu, kāds noteikts viņu sākotnējā pētījumā, vismaz 84 ārstēšanas nedēļas. Netika identificēti jauni būtiski drošuma signāli.

Šī pētījuma sekundārais mērķis bija novērtēt pacientu dzīves kvalitātes (QOL) izmaiņas 84. nedēļā. QOL kopumā pētījuma laikā bija stabila.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Xermelo karcinoīdā sindroma ārstēšanai visās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Etiltelotristata un tā aktīvā metabolīta farmakokinētika vērtēta veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar karcinoīdo sindromu.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem etiltelotristats ātri uzsūcās un gandrīz pilnībā tika pārveidots aktīvajā metabolītā. Etiltelotristata maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 0,53 līdz 2,00 stundu laikā, bet aktīvā metabolīta maksimālā koncentrācija plazmā tika sasniegta 1,50 līdz 3,00 stundas pēc perorālas lietošanas. Pēc vienreizējas 500 mg etiltelotristata devas (divreiz pārsniedzot ieteicamo devu) tukšā dūšā veseliem indivīdiem etiltelotristata vidējā C_{max} un AUC_{0-inf} bija attiecīgi 4,4 ng/ml un 6,23 ng • hr/ml. Telotristata vidējais C_{max} un AUC_{0-inf} bija attiecīgi 610 ng/ml un 2320 ng • hr/ml.

Pacientiem ar karcinoīdo sindromu, kuri saņēma ilgstošas darbības SSA terapiju, arī bija vērojama etiltelotristata ātra pārveidošanās aktīvajā metabolītā. Vispārējā FK novērots augsts etiltelotristata un tā aktīvā metabolīta raksturlielumu mainīgums (% CV diapazons no 18% līdz 99%). Laikā no 24. līdz 48. nedēļai etiltelotristata un aktīvā metabolīta vidējie FK raksturlielumi saglabājās nemainīgi, kas liecina, ka līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pirms 24. nedēļas.

Uztura ietekme

Uztura ietekmes pētījumā 500 mg etiltelotristata lietošana kopā ar maltīti, kurai bija augsts tauku saturs, izraisīja lielāku sākotnējā savienojuma kopējo iedarbību ($C_{maks.}$, $AUC_{0-tpēd.}$ un $AUC_{0-∞}$ vērtības bija attiecīgi par 112%, 272% un 264% lielākas nekā tad, ja zāles lietoja tukšā dūšā), kā arī lielāku aktīvā metabolīta kopējo iedarbību ($C_{maks.}$, $AUC_{0-tpēd.}$ un $AUC_{0-∞}$ vērtības bija attiecīgi par 47%, 32% un 33% lielākas nekā tad, ja zāles lietoja tukšā dūšā).

Izkliede

> 99% etiltelotristata un tā aktīvā metabolīta saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Pēc perorālas lietošanas notiek etiltelotristata hidrolīze karboksilesterāžu ietekmē, un tas pārveidojas par aktīvo un galveno metabolītu. Vienīgais telotristata (aktīvā metabolīta) metabolīts, kura daudzums konsekventi bija > 10% no kopējā ar zālēm saistītā materiāla plazmā, bija telotristata oksidatīvais dekarboksilētais deaminētais metabolīts LP-951757. LP-951757 sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 35% no telotristata (aktīvā metabolīta) sistēmiskās iedarbības masas līdzsvara pētījumā. LP-951757 bija farmakoloģiski neaktīvs pie TPH1 *in vitro*.

Mijiedarbība

Citohromi

CYP2B6

In vitro telotristats (aktīvais metabolīts) izraisīja koncentrācijas atkarīgu CYP2B6 mRNS līmeņa pieaugumu (> 2 reizes pieaugumu un > 20% no pozitīvās kontroles ar maksimāli novēroto efektu, kas līdzīgs pozitīvajai kontrolei), kas liecina par iespējamu CYP2B6 indukciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4

Etiltelotristats un tā aktīvais metabolīts sistemātiski nozīmīgās koncentrācijās neinducēja CYP3A4, pamatojoties uz *in vitro* atradēm. Etiltelotristata kā CYP3A4 induktora potenciāls netika novērtēts pie koncentrācijas, kas sagaidāma zarnu līmenī, jo tam ir zema šķīdība *in vitro*.

In vitro etiltelotristats iesaistās allostēriskā mijiedarbībā ar CYP3A4, vienlaikus samazinot midazolāma pārvēršanos par 1'-OH-MDZ, un palielinot pārvēršanos par 4-OH-MDZ.

In vivo zāļu klīniskās mijiedarbības (ZKM) pētījumā ar midazolānu (jutīgs CYP3A4 substrāts) pēc vairāku etiltelotristata devu lietošanas bija būtiski samazināta vienlaicīgi lietota midazolāma sistēmiskā iedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pēc tam, kad 5 dienu garumā trīs reizes dienā bija lietoti 500 mg etiltelotristata (šī deva ir divas reizes lielāka par ieteikto), vienlaicīgi lietojot 3 mg midazolāma perorāli, midazolāma vidējās C_{max} un AUC_{0-zem.} vērtības bija attiecīgi par 25% un 48% zemākas nekā tad, ja midazolāmu lietoja vienu pašu. Attiecīgi par 34% un 48% zemākas bija arī aktīvā metabolīta 1'-hidroksimidazolāma vidējās C_{max} un AUC_{0-zem.} vērtības.

Citi CYP enzīmi

Pamatojoties uz *in vitro* atradēm, nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citiem citohroma P450 enzīmiem.

Karboksilesterāzes

Loperamīda inhibīcijas IC₅₀ uz etiltelotristata metabolismu ar CES2 bija 5,2 μM (skatīt 4.5. apakšpunktu). *In vitro* etiltelotristats inhibēja CES2, un IC₅₀ bija aptuveni 0,56 μM.

Transporta proteīni

P-glikoproteīns (P-gp) un ar rezistenci pret vairākām zālēm saistītais proteīns 2 (MRP-2)

In vitro etiltelotristats inhibēja P-gp, bet tā aktīvais metabolīts klīniski nozīmīgās koncentrācijās nerādīja tādu efektu.

Etiltelotristats inhibēja MRP2 mediēto transportu (98% inhibīcija).

Īpašā KZM klīniskā pētījumā feksofenadīna (P-gp un MRP-2 substrāts) C_{max} un AUC vērtības palielinājās par 16%, ja vienreizēju 180 mg lielu feksofenadīna devu perorāli lietoja vienlaicīgi ar 5 dienu garumā lietotu etiltelotristatu 500 mg devā trīs reizes dienā (divreiz pārsniedzot ieteicamo devu). Pamatojoties uz novēroto nelielo palielinājumu, klīniski nozīmīga mijiedarbība ar P-gp un MRP-2 substrātiem ir maz ticama.

Krūts vēža rezistences proteīns (BCRP)

In vitro etiltelotristats inhibēja BCRP (IC₅₀ = 20 μM), bet tā aktīvais metabolīts telotristats neuzrādīja nozīmīgu BCRP aktivitātes inhibīciju (IC₅₀ > 30 μM). *In vivo* zāļu mijiedarbības potenciāls BCRP inhibīcijas rezultātā ir uzskatāms par zemu.

Citi transporta proteīni

Pamatojoties uz *in vitro* atradēm, nav paredzama klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citiem transporta proteīniem.

Īslaicīgas darbības oktreotīds

Pētījumā, kurā veseliem brīvprātīgajiem vērtēja īslaicīgas darbības oktreotīda (3 devas pa 200 mikrogramiem, injicējot subkutāni ar 8 stundu starplaiku) ietekmi uz vienreizējas etiltelotristata 500 mg devas farmakokinētiku, tika konstatēts etiltelotristata ģeometriski vidējās C_{max} un AUC_{0-īlast} samazinājums attiecīgi par 86% un 81% (skatīt 4.5. apakšpunktu). 12 nedēļu ilgā dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, randomizētā daudzcentru klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pieauguši pacienti ar karcinoīdo sindromu, kuri saņēma ilgstošas darbības SSA terapiju, nenovēroja kopējās iedarbības samazināšanos.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā mijiedarbība

Kuņģa skābes sekrēcijas inhibitori

Telotristata etiprāta (Xermelo, telotristata etilhippurāta sāls) vienlaicīga lietošana ar kuņģa skābes sekrēcijas inhibitoriem (omeprazolu un famotidīnu) parādīja, ka etiltelotristata AUC palielinājās 2-3 reizes, bet aktīvā metabolīta (telotristata) AUC nemainījās. Tā kā etiltelotristats tiek ātri pārvērsts par tā aktīvo metabolītu, kas ir > 25 reizes aktīvāks nekā etiltelotristats, deva nav jāpielāgo, lietojot Xermelo kopā ar kuņģa skābes sekrēcijas inhibitoriem.

Eliminācija

Pēc vienreizējas 500 mg lielas ¹⁴C-etiltelotristata devas lietošanas tika atgūti aptuveni 93% no devas. Lielākā daļa tika izvadīta ar fēcēm.

Pēc perorālas lietošanas tikai neliela daļa etiltelotristata un telotristata tiek izvadīta caur nierēm (no urīna tiek atgūts mazāk par 1% no lietotās devas).

Pēc vienreizējas perorālas 250 mg lielas etiltelotristata devas veseliem brīvprātīgajiem, etiltelotristata koncentrācija urīnā bija tuvu kvantitatīvās noteikšanas robežai (< 0,1 ng/ml) vai zem tās. Telotristata nieru klīrenss bija 0,126 l/h.

Veseliem brīvprātīgajiem etiltelotristata šķietamais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas 500 mg lielas ¹⁴C-etiltelotristata devas perorālas lietošanas bija aptuveni 0,6 stundas, bet aktīvā metabolīta pusperiods bija 5 stundas. Pēc 500 mg devas lietošanas trīs reizes dienā šķietamais terminālais pusperiods bija aptuveni 11 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Pacientiem, kuri lietoja devu 250 mg trīs reizes dienā, tika novērota neliela telotristata uzkrāšanās, un uzkrāšanās attiecības mediāna, pamatojoties uz AUC_{0-4h}, bija 1,55 [minimāli 0,25; maksimāli 5,00; n = 11; 12. nedēļa] ar izteiktām individuālajām atšķirībām (%CV = 72%). Pacientiem, kuri lietoja devu 500 mg trīs reizes dienā (divreiz pārsniedzot ieteicamo devu), tika novērota neliela telotristata uzkrāšanās, un uzkrāšanās attiecības mediāna, pamatojoties uz AUC_{0-4h}, bija 1,095 [minimāli 0,274; maksimāli 11,46; n = 16; 24. nedēļa] ar izteiktām individuālajām atšķirībām (%CV = 141,8%). Ņemot vērā novērotās izteiktās individuālās atšķirības, nevar izslēgt uzkrāšanos pacientu apakšgrupā ar KS.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Vecuma ietekme uz etiltelotristata un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku nav pilnībā izvērtēta. Īpašs pētījums ar gados vecākiem pacientiem nav veikts.

Nieru darbības traucējumi

Tika veikts pētījums, lai izpētītu nieru darbības traucējumu ietekmi uz vienas 250 mg etiltelotristata devas farmakokinētiku. Šajā pētījumā tika iekļauti astoņi pacienti ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav nepieciešama dialīze [eGFR ≤ 33 ml/min skrīningā un ≤ 40 ml/min dienā pirms devas ievadīšanas] un astoņi veseli pacienti vai pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem [eGFR ≥ 88 ml/min skrīningā un ≥ 83 ml/min dienā pirms devas ievadīšanas]. Pacientiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērots etiltelotristata C_{max} palielinājums (1,3 reizes) un aktīvā metabolīta telotristata AUC un C_{max} pieaugums (< 1,52 reizes) salīdzinājumā ar veseliem pacientiem vai pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem. Galveno plazmas LP-778902 PK parametru mainīgums bija lielāks pacientiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, CV% svārstījās no 53,3% C_{max} līdz 77,3% AUC, salīdzinot ar 45,4% C_{max} un 39,7% AUC veseliem pacientiem vai pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem.

Vienreizējas 250 mg devas lietošana bija labi panesama pacientiem ar smagiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Kopumā smagi vai vidēji smagi nieru nieru darbības traucējumi neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas PK profilā vai etiltelotristata un tā metabolīta telotristata drošumā. Tādēļ pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem nav nepieciešama dialīze, devas pielāgošana nav nepieciešama. Ņemot vērā novēroto lielo mainīgumu, piesardzības nolūkā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams kontrolēt samazinātas panesamības pazīmes.

Nav pierādīta efektivitāte un drošums pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama dialīze (eGFR < 15 ml/min/1,73 m², kuriem nepieciešama dialīze).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu pētījums tika veikts pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un veseliem cilvēkiem Lietojot vienreizēju 500 mg devu, sākotnējā savienojuma un tā aktīvā metabolīta kopējā iedarbība (pamatojoties uz AUC_{0-pēd.}) bija lielāka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi 2,3 un 2,4 reizes) un pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumi (attiecīgi 3,2 un 3,5 reizes), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Vienreizēja 500 mg deva bija labi panesama. Atkarībā no zāļu panesamības var būt nepieciešama devas samazināšana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A un B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nākamais aknu darbības traucējumu pētījums tika veikts cilvēkiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un veseliem cilvēkiem. Lietojot vienreizēju 250 mg devu, sākotnējā savienojuma (AUC_t un C_{max}) iedarbība bija attiecīgi 317,0% un 529,5% un tā aktīvā metabolīta (AUC_t, AUC_{inf} un C_{max}) – attiecīgi 497%, 500% un 217% pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Turklāt aktīvā metabolīta pusperiods pieauga, t.i., vidējais eliminācijas pusperiods bija 16,0 stundas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar 5,47 stundām veseliem cilvēkiem. Balstoties uz šiem atklājumiem, telotristata etiprātu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Žurkām novērota zemāka serotonīna (5-HT) koncentrācija galvas smadzenēs, perorāli lietojot ≥ 1 000 mg/kg telotristata etiprāta dienā. Lietojot jebkuru no pārbaudītajām etiltelotristata devām, 5-HIAA koncentrācija galvas smadzenēs nemainījās. Tas atbilst aptuveni 14 reizu lielākai aktīvā metabolīta LP-778902 kopējai iedarbībai (kopējais AUC) nekā cilvēkiem, lietojot maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu (MCID) 750 mg dienā.

26 nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar žurkām tika noteikts, ka līmenis, pie kāda nenovēro nevēlamu iedarbību (*NOAEL*; *No-Observed Adverse Effect Level*), ir 50 mg/kg dienā. Tas atbilst aptuveni 0,4 reizu lielākai aktīvā metabolīta LP-778902 kopējai iedarbībai (kopējais AUC) nekā cilvēkiem, lietojot MCID 750 mg dienā. Lietojot devas 200 un 500 mg/kg dienā, novēroja kuņģa nesekretējošo un/vai sekretējošo daļu deģenerāciju vai nekrozi un/vai pastiprinātu proteīnu pilienu veidošanos sekretējošajās daļās. Šīs mikroskopiskās pārmaiņas kuņģa-zarnu traktā izzuda 4 nedēļas ilgajā atveseļošanās periodā. Šo gastrointestinālo atražu nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

Suņiem novēroja zemāku 5-HT un 5-HIAA koncentrāciju galvas smadzenēs, perorāli lietojot attiecīgi 200 mg/kg un 30 mg/kg telotristata etiprāta dienā. Tas atbilst aptuveni 21 reizi lielākai aktīvā

metabolīta LP-778902 kopējai iedarbībai (kopējais AUC) nekā cilvēkiem, lietojot MCID 750 mg dienā. Pēc aktīvā metabolīta intravenozas ievadīšanas nenovēroja 5-HT un 5-HIAA koncentrācijas pazemināšanos galvas smadzenēs. Nav zināms, cik klīniski nozīmīga ir 5-HIAA koncentrācijas galvas smadzenēs pazemināšanās apvienojumā ar vienlaicīgu 5-HT koncentrācijas galvas smadzenēs pazemināšanos vai bez tās.

39 nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar suņiem tika noteikts, ka NOAEL ir 300 mg/kg dienā. Klīniskās pazīmes, lietojot jebkuru devu, aprobežojās ar šķidru izkārnījumu biežuma pieaugumu. Tas atbilst aptuveni 20 reizi lielākai aktīvā metabolīta LP-778902 kopējai iedarbībai (kopējais AUC) nekā cilvēkiem, lietojot MCID 750 mg dienā.

Telotristata etiprāta kancerogēnais potenciāls tika pētīts transgēnām pelēm (26 nedēļas) un žurkām (104 nedēļas). Šie pētījumi apstiprināja, ka telotristats nepalielināja audzēju sastopamību gan sugās, gan dzimumos, lietojot devas, kas atbilst aptuveni 10 līdz 15 reizes un 2 līdz 4,5 reizes spēcīgākai iedarbībai attiecīgi pelēm un žurkām, salīdzinot ar prognozējamo iedarbību cilvēka organismā, ja lieto aktīvo metabolītu MCID.

Žurkām nebija vērojama nevēlama ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti. Prenatālo attīstību žurkām un trušiem ietekmēja palielināta prenatālā mirstība (palielināts agrīnu un vēlīnu augļa uzsūkšanās gadījumu biežums), savukārt nevēlamu ietekmi uz postnatālo attīstību žurkām nekonstatēja. Parentālās/ maternālās/ prenatālās un postnatālās toksicitātes kontekstā NOAEL žurkām ir 500 mg/kg dienā, kas atbilst 3 līdz 4 reizes spēcīgākai aktīvā metabolīta LP-778902 iedarbībai, salīdzinot ar prognozējamo iedarbību cilvēka organismā (AUC_{0-24}), ja lieto MCID. Trušiem maternālās un prenatālās toksicitātes kontekstā NOAEL ir 125 mg/kg dienā, kas atbilst 1,5 līdz 4 reizes spēcīgākai aktīvā metabolīta LP-778902 iedarbībai, salīdzinot ar prognozējamo iedarbību cilvēka organismā (AUC_{0-24}), ja lieto MCID.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350 (E1521)
Talks (E553b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE/PVH/Al blisteris

Blisteri ir iepakoti kartona kastītē.

Iepakojumu lielums ir 90 un 180 apvalkoto tablešu. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši nosacījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SERB SAS

40 Avenue George V

75008 Paris

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 14. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Francija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xermelo 250 mg apvalkotās tabletes
ethyltelotristatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur telotristata etiprātu, kas atbilst 250 mg etiltelotristata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xermelo

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods ar unikālu identifikatoru.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xermelo 250 mg apvalkotās tabletes
ethyltelotristatum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

SERB SAS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xermelo 250 mg apvalkotās tabletes *ethyltelotristatum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāji šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xermelo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xermelo lietošanas
3. Kā lietot Xermelo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xermelo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xermelo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Xermelo

Šo zāļu aktīvā viela ir etiltelotristats.

Kādam nolūkam lieto Xermelo

Šīs zāles lieto pieaugušajiem ar stāvokli, ko sauc par "karcinoīdo sindromu". Tas ir tad, kad audzējs, ko sauc par "neiroendokrīnu audzēju", izdala asinsritē vielu serotonīnu.

Ārsts šīs zāles izrakstīs, ja Jums caureja netiek pienācīgi kontrolēta ar citu zāļu, ko sauc par "somatostatīna analogiem" (lanreotīds vai oktreotīds), injekcijām. Lietojot Xermelo, Jums jāturpina veikt šīs citu zāļu injekcijas.

Kā darbojas Xermelo

Kad audzējs asinsritē izdala pārāk daudz serotonīna, Jums var rasties caureja.

Šīs zāles darbojas, samazinot audzēja veidotā serotonīna daudzumu. Tās mazinās caureju.

2. Kas Jums jāzina pirms Xermelo lietošanas

Nelietojiet Xermelo šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret telotristatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xermelo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi. Tas nepieciešams tāpēc, ka šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Ārsts var lemt samazināt Jums lietojamo Xermelo dienas devu gadījumos, kad aknu darbības traucējumi tiek uzskatīti par viegliem vai vidēji smagiem. Ārsts kontrolēs arī Jūsu aknu darbību..

- ja Jums ir nieru slimība beigu stadijā vai Jums tiek veikta dialīze, konsultējieties ar ārstu. Tas nepieciešams tāpēc, ka šīs zāles nav pārbaudītas pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama dialīze.

Pievērsiet uzmanību blakusparādībām

Nekavējoties informējiet ārstu, ja pamanāt jebkuru no šādām pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par iespējamiem aknu darbības traucējumiem:

- slikta dūša vai vemšana (neizskaidrojama slikta dūša vai vemšana), patoloģiski tumšs urīns, dzeltena āda vai acu krāsa, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā. Ārsts veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas, un izlems, vai Jums jāturpina lietot šīs zāles.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja šo zāļu lietošanas laikā jūtat skumjas, nomāktību vai neizjūtat interesi vai patiku veikt parastās aktivitātes, jo ir saņemti ziņojumi par depresiju, nomāktu garastāvokli un samazinātu interesi ar telotristatu ārstētiem pacientiem;
- ja Jums ir aizcietējuma pazīmes, jo telotristats samazina vēdera izejas biežumu.

Pārbaudes

- Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un to lietošanas laikā ārsts Jums var veikt asinsanalīzes. To dara, lai pārliecinātos par normālu aknu darbību.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem vecumā līdz 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Xermelo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka Xermelo var ietekmēt dažu citu zāļu darbību, vai citas zāles var ietekmēt Xermelo darbību. Tas var nozīmēt, ka ārstam jāmaina deva(-s), kādu(-as) Jūs lietojat. Jums jāinformē ārsts par visām zālēm. Tas attiecas uz:

- zālēm caurejas ārstēšanai. Xermelo un šīs zāles samazina vēdera izejas biežumu un, lietotas kopā, var izraisīt stipru aizcietējumu. Ārstam var nākties mainīt Jūsu zāļu devu;
- zālēm epilepsijas ārstēšanai, piemēram, valproiskābi;
- zālēm neiroendokrīnā audzēja ārstēšanai, piemēram, sunitinibu vai everolimu;
- zālēm depresijas ārstēšanai, piemēram, bupropionu vai sertralīnu;
- zālēm transplantāta atgrūšanas novēršanai, piemēram, ciklosporīnu;
- zālēm holesterīna līmeņa pazemināšanai, piemēram, simvastatīnu;
- perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, piemēram, etinilestradiolu;
- zālēm paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, amlodipīnu;
- zālēm dažu vēža tipu ārstēšanai, piemēram, irinotekānu, kapecitabīnu un flutamīdu;
- zālēm trombu veidošanās mazināšanai, piemēram, prasugrelu;
- oktreotīdu. Ja Jums nepieciešama ārstēšana ar oktreotīda subkutānajām injekcijām, Jums jāievada tās vismaz 30 minūtes pēc Xermelo lietošanas.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat grūtniece vai ja Jums var iestāties grūtniecība, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Nav zināms, kā telotristats var ietekmēt bērnu.

Sievietēm šo zāļu lietošanas laikā jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Xermelo lietošanas laikā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo šīs zāles var nonākt bērna organismā un nodarīt bērnam kaitējumu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xermelo var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus. Ja jūtaties noguris, Jums pirms transportlīdzekļa vadīšanas, jebkādu instrumentu lietošanas vai mehānismu apkalpošanas jānogaida, līdz jūtaties labāk.

Xermelo satur laktozi

Xermelo satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Xermelo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Xermelo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu lietot

Ieteicamā deva ir viena tablete (250 mg) trīs reizes dienā. Xermelo maksimālā deva ir 750 mg 24 stundu laikā.

Jūsu ārsts izlems, cik ilgi Jums jālieto Xermelo.

Ja Jums ir aknu darbības traucējumi, ārsts var lemt samazināt Xermelo dienas devu.

Šo zāļu lietošana

- Vienmēr lietojiet šīs zāles ēdienreižu laikā vai kopā ar uzturu.
- Lietojot Xermelo, Jums jāturpina veikt somatostatīna analogu (lanreotīda vai oktreotīda) injekcijas.

Ja esat lietojis Xermelo vairāk nekā noteikts

Jums var būt slikta dūša vai vemšana, caureja vai sāpes vēderā. Konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdz zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Xermelo

Ja esat aizmirsis lietot zāļu devu, lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā, aizmirsto devu izlaižot. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Xermelo

Nepārtrauciet lietot Xermelo, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam:

- slikta dūša vai vemšana, patoloģiski tumšs urīns, dzeltena ādas vai acu krāsa, sāpes vēdera labajā pusē augšdaļā. Tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes. Par tiem var liecināt arī izmaiņas asinsanalīžu rezultātos, piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis: gamma glutamiltransferāzes

līmenis (ļoti bieži, var būt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), transamināžu un sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (bieži, var būt līdz 1 no 10 cilvēkiem).

Citas blakusparādības

Ja Jums ir jebkuras no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai:

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Sāpes vēderā
- Noguruma vai vājuma sajūta (nespēks)
- Slikta dūša

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Meteorisms
- Drudzis
- Galvassāpes
- Aizcietējums
- Uzpūties vēders
- Samazināta ēstgriba
- Pietūkums (šķidruma uzkrāšanās organismā)
- Depresija, Jums var rasties pazemināts pašnovērtējums, motivācijas trūkums, skumjas vai slikts garastāvoklis

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- cieti izkārnījumi (zarnu nosprostošanās, fekaloma), Jums var rasties aizcietējums, ūdeņaina caureja, bāla āda (anēmija), slikta dūša, vemšana, svara zudums, muguras sāpes vai sāpes vēderā, īpaši pēc ēšanas vai pavājinātas šķidruma izvades (urinēšanas).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

- elpošanas problēmas, ātra sirdsdarbība, drudzis, nesaturēšana (nekontrolējama urinācija), apjukums, reibonis vai uzbudinājums.

Ja Jums ir jebkura no iepriekš minētajām blakusparādībām, pastāstiet to ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xermelo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xermelo satur

- Aktīvā viela ir etiltelotristāts. Katra apvalkotā tablete satur telotristata etiprātu, kas atbilst 250 mg etiltelotristāta.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodolā: laktoze (skatīt 2. punktā, zem virsraksta "Xermelo satur laktozi"), hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts un koloidāls silīcija dioksīds.
Apvalkā: polivinilspirts(E1203), titāna dioksīds (E171), makrogols 3350 (E1521) un talks (E553b).

Xermelo ārējais izskats un iepakojums

Baltas līdz gandrīz baltas, apvalkotas un ovālas formas tabletes. Katra tablete ir aptuveni 17 mm gara, aptuveni 7,5 mm plata, un tai ir iespiedums "T-E" vienā pusē un "250" otrā pusē. Tabletes iepakotas PVH/PHTFE/PVH/Al blisterī. Blisteri ir iepakoti kartona kastītē.

Iepakojumā ir 90 un 180 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francija

Ražotājs

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Francija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.