

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xermelo 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа телотристат етипрат (telotristat etiprate), еквивалентен на 250 mg телотристат етил (telotristat ethyl).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 168 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели филмирани овални таблетки (приблизително 17 mm дълги и 7,5 mm широки) с вдлъбнато релефно означение „Т-Е“ от едната страна и „250“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xermelo е показан за лечение на диария при карциноиден синдром в комбинация с терапия със соматостатинов аналог (somatostatin analogue, SSA) при възрастни с неадекватен контрол при лечение със SSA.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 250 mg три пъти дневно.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор, обикновено, се постига в рамките на 12 седмици лечение.

Препоръчва се извършване на повторна оценка на ползата от продължаването на лечението при пациент, при който не се получава отговор в рамките на този времеви период.

Въз основа на наблюдаваната висока интериндивидуална вариабилност не може да се изключи кумулиране при подгрупа от пациенти с карциноиден синдром. Поради това, приемът на по-високи дози не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Пропуснати дози

В случай на пропусната доза пациентите трябва да приемат следващата си доза в следващото планирано време. Пациентите не трябва да вземат двойна доза, за да компенсират пропуснатата доза.

Специални популации

Старческа възраст (на и над 65 години)

Няма специфични препоръки относно дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, при които не е необходима диализа (вж. точка 5.2). Препоръчва се, като предпазна мярка, пациентите с тежко бъбречно увреждане да се проследяват за признаци на намалена поносимост.

Използването на Xermelo не се препоръчва при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, при които е необходима диализа (eGFR < 15 ml/min, налагащо диализа), тъй като ефикасността и безопасността на Xermelo не са установени при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh клас А) може да е необходимо намаление на дозата до 250 mg два пъти дневно в зависимост от поносимостта. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh клас В) може да е необходимо намаление на дозата до 250 mg веднъж дневно в зависимост от поносимостта. Употребата на телотристан не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас С) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на телотристан в педиатричната популация за показанието карциноиден синдром.

Начин на приложение

Перорално приложение
Xermelo трябва да се приема с храна (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повишения на чернодробните ензими

Наблюдавани са повишения на чернодробните ензими в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Препоръчва се лабораторно проследяване на чернодробните ензими преди и по време на лечението с телотристан според клиничните показания. При пациентите с чернодробно увреждане се препоръчва непрекъснато проследяване за нежелани реакции и влошаване на чернодробната функция.

При пациентите, които получат симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, трябва да се изследват чернодробните ензими и телотристан трябва да се прекрати при подозрение за чернодробно увреждане. Терапията с телотристан не трябва да се възобновява, освен ако чернодробното увреждане не може да се обясни с друга причина.

Констипация

Телотристар намалява честотата на дефекацията. Съобщава се за констипация при пациенти, използващи по-висока доза (500 mg). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на констипация. Ако се появи констипация, употребата на телотристар и други съпътстващи лечения, повлияващи чревната перисталтика, трябва да се преоцени.

Депресивни нарушения

В клинични проучвания и в постмаркетинговия период се съобщава за депресия, депресивно настроение и намален интерес при някои пациенти, лекувани с телотристар (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават на лекарите си всички симптоми на депресия, депресивно настроение и намален интерес.

Помощни вещества

Лактоза

Хермело съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху Хермело

Краткодействащ октреотид

Съпътстващо приложение на краткодействащ октреотид със Хермело значимо понижава системната експозиция на телотристар етил и активния метаболит телотристар (вж. точка 5.2). Краткодействащ октреотид трябва да се прилага поне 30 минути след приложение на Хермело, ако е необходимо лечение с краткодействащ октреотид в комбинация със Хермело.

Инхибитори на карбоксилестераза 2 (CES2)

Инхибиращата концентрация IC₅₀ на лоперамид за инхибиране на метаболизма на телотристар етил от CES2 е 5,3 μM (вж. точка 5.2). В клинични проучвания фаза 3 телотристар рутинно е комбиниран с лоперамид без доказателства за опасения относно безопасността.

Ефект на Хермело върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP2B6

Телотристар индуцира CYP2B6 *in vitro* (вж. точка 5.2). Съпътстваща употреба на Хермело може да намали ефикасността на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP2B6 (напр. валпроева киселина, бупропион, сертралин) чрез намаляване на тяхната системна експозиция. Препоръчва се проследяване за субоптимална ефикасност.

Субстрати на CYP3A4

Съпътстваща употреба на Хермело може да намали ефикасността на лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 (напр. мидазолам, еверолимус, сунитиниб, симвастатин, етинилоестрадиол, амлодипин, циклоспорин и др.) чрез намаляване на тяхната системна експозиция (вж. точка 5.2). Препоръчва се проследяване за субоптимална ефикасност.

Субстрати на карбоксилестераза 2 (CES2)

Съпътстваща употреба на Хермело може да промени експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати за CES2 (напр. празугрел, иринотекан, капецитабин и флутамид) (вж. точка

5.2). Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се следи за субоптимална ефикасност и нежелани реакции.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция по време на лечението с телотристат.

Бременност

Липсват данни от употребата на телотристат етил при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Хермело не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали телотристат етил и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Пациентките не трябва да кърмят по време на лечението с телотристат. Хермело не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на телотристат върху фертилитета при хора. Телотристат не оказва ефект върху фертилитета в проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Хермело повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на телотристат може да се наблюдава умора, като пациентите, изпитали умора трябва да бъдат посъветвани да се въздържат от шофиране или работа с машини, докато симптомите отшумят (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациентите, лекувани с телотристат, са коремна болка (26%), повишаване на гама-глутамилтрансфераза (11%) и умора (10%). Като цяло тези реакции са леки или умерени по интензивност. Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до прекратяване приема на телотристат, са коремна болка 7,1% от пациентите (5/70).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени в сборен набор данни за безопасност за 70 пациенти с карциноиден синдром, получаващи телотристат етил 250 mg три пъти дневно в комбинация с терапия със SSA в плацебо-контролирани клинични проучвания, са изброени в таблица 1. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и честота, дефинирана чрез използване на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност

Таблица 1 – Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Xermelo

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит	
Психични нарушения		Депресия, депресивно настроение	
Нарушения на нервната система		Главоболие	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка ^a , гадене	Раздуване на корема, констипация, флатуленция	Фекалом ^c , чревна обструкция
Хепатобилиарни нарушения	Повишена гама-глутамилтрансфераза ^b	Повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена алкална фосфатаза в кръвта (ALP)	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Периферен оток, пирексия	

^a Коремна болка (включително в горната и долната част)

^b Повишена гама-глутамилтрансфераза (включително термините повишена гама-глутамилтрансфераза, гама-глутамилтрансфераза и необичайни резултати от изследвания на чернодробната функция/повишени чернодробни ензими, за които гама-глутамилтрансфераза е повишена).

^c Фекалом е наблюдаван само в клинично проучване при доза от 500 mg tid (два пъти препоръчителната доза).

Описание на избрани нежелани реакции

Повишения на чернодробните ензими

Съобщава се за повишения на ALT > 3 × горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) или ALP ≥ 2 ULN при пациенти, получаващи терапия с телотрилат, като повечето случаи са съобщени при по-висока доза (500 mg). Те не се свързват със съпътстващи повишения на общия серумен билирубин. Повишенията по принцип са обратими при прекъсване на приема или намаляване на дозата или се наблюдава възстановяване, докато се поддържа лечение със същата доза. За клиничното лечение на повишените чернодробни ензими вижте точка 4.4.

Стомашно-чревни нарушения

Най-често съобщаваното нежелано събитие при пациентите, получаващи телотрилат етил 250 mg три пъти дневно, е коремна болка (25,7%; 18/70) спрямо плацебо (19,7%; 14/71). Раздуване на корема се съобщава при 7,1% от пациентите (5/70), получаващи телотрилат етил 250 mg три пъти дневно, спрямо 4,2% в групата на плацебо (3/71). Флатуленция се наблюдава при съответно 5,7% от пациентите (4/70) и 1,4% (1/71) групата на телотрилат етил 250 mg и групата на плацебо. Повечето събития са леки или умерени и не ограничават проучваното лечение.

Констипация се съобщава при 5,7% от пациентите (4/70) в групата на телотрилат етил 250 mg и при 4,2% от пациентите (3/71) в групата на плацебо. Тежка констипация се наблюдава при 3 пациенти, лекувани с по-висока доза (500 mg) в общата популация за безопасност (239 пациенти).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Клиничният опит при предозиране на телотрилат при хора е ограничен. Стомашно-чревни нарушения, включително гадене, диария, коремна болка, констипация и повръщане се съобщават при здрави доброволци, приемащи единична доза 1 500 mg в проучване фаза 1.

Лечение

Лечението при предозиране трябва да включва обща симптоматична терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, Различни продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, АТС код: A16AX15

Механизъм на действие

Както предлекарството (телотрилат етил), така и неговият активен метаболит (телотрилат) са инхибитори на L-триптофан хидроксилази (ТРН1 и ТРН2 – скорост-лимитиращи етапи в биосинтезата на серотонин). Серотонин има роля с критично значение в регулирането на няколко важни физиологични процеси, включително секрецията, перисталтиката, възпалението и чувствителността на стомашно-чревния тракт и се свръхсекретира при пациенти с карциноиден синдром. Чрез инхибиране на периферния ТРН1, телотрилат намалява производството на серотонин и по този начин облекчава симптомите, свързани с карциноиден синдром.

Фармакодинамични ефекти

В проучвания фаза 1 при прилагането на телотрилат етил на здрави доброволци (дозов диапазон: 100 mg веднъж дневно до 500 mg три пъти дневно) се наблюдават статистически значими намаления от изходното ниво на серотонин в цяла кръв и на 5-хидроксииндолацетна киселина (urinary 5-hydroxyindoleacetic acid, u5-HIAA) в 24-часова урина в сравнение с плацебо. При пациенти с карциноиден синдром телотрилат води до намаления на u5-HIAA (вижте таблица 3 за TELESTAR и информацията, предоставена за TELECAST). Статистически значими намаления на u5-HIAA се наблюдават за телотрилат етил 250 mg три пъти дневно в сравнение с плацебо в двете проучвания фаза 3.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на телотрилат за лечение на карциноиден синдром при пациенти с метастатични невроендокринни тумори, получаващи терапия със SSA, са установени в 12-седмично, двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3 при възрастни пациенти, което включва 36-седмично

продължение по време, на което всички пациенти са лекувани по открит протокол с телотристар (проучване TELESTAR).

Общо 135 пациенти са оценени за ефикасност. Средната възраст е 64 години (диапазон 37 до 88 години), 52% са мъже, а 90% са от европеидната раса. Всички пациенти са с добре диференцирани метастатични невроендокринни тумори и карциноиден синдром. Пациентите получават терапия със SSA и имат ≥ 4 дефекации дневно.

Проучването включва 12-седмичен, двойносляп период на лечение (ДСТ), в който пациентите първоначално получават плацебо (n = 45), телотристар етил 250 mg (n = 45) или по-висока доза (телотристар етил 500 mg; n = 45) три пъти дневно. По време на проучването е разрешено пациентите да използват лекарствен продукт за спасителна терапия (терапия с кратко действащ SSA) и средства против диария за симптоматично облекчение, но се изисква да са на установена доза дългодействащ SSA за ДСТ периода. Xermelo е приеман в рамките на 15 минути преди или до 1 час след хранене.

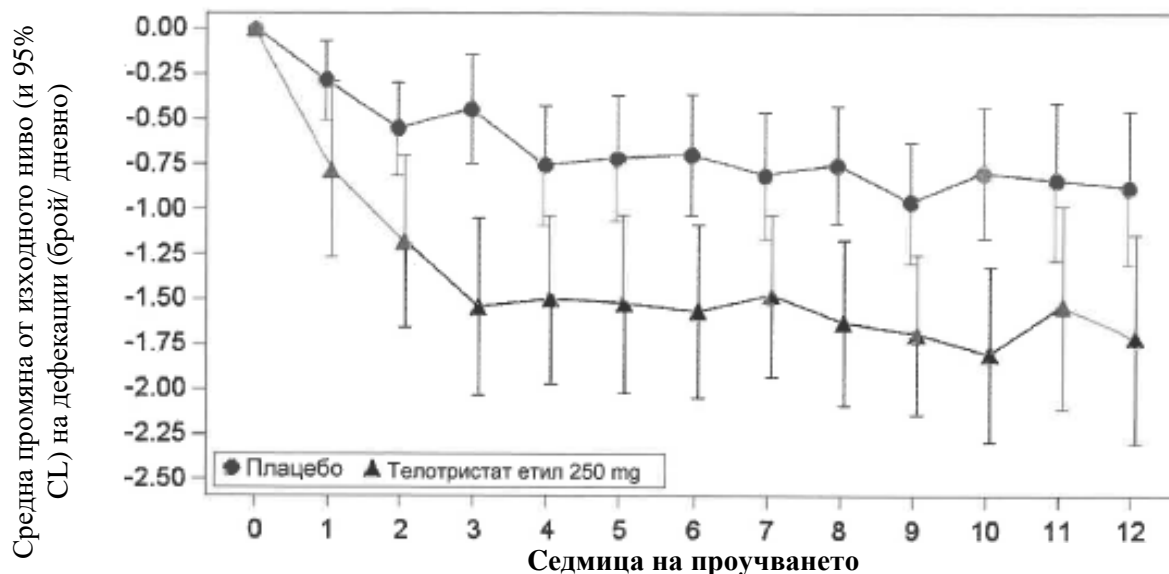
Таблица 2: Отговор по отношение на изхожданията (проучване TELESTAR)

	Параметър	Плацебо	Телотристар етил 250 mg tid
ВМ/ден на изходното ниво	Брой пациенти	45	45
	Средно изходно (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Първична крайна точка: промяна от изходното ниво по отношение на дефекациите/ден, усреднени за 12 седмици	Брой пациенти	45	45
	Усреднена промяна за 12 седмици: средно (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Разлика между средните стойности по метода на най-малките квадрати	---	-0,6
	97,5% CL за разликата	---	-1,16, -0,06
	p-стойност	---	0,01
Процент пациенти с траен отговор^б	Брой пациенти	45	45
	Пациент с отговор, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^в
<p>ВМ = изхождане; CL = доверителна граница; tid=три пъти дневно; SD=стандартно отклонение. а. Ковариационен анализ, включващ терапевтична група и стратификация по количество на 5-НІАА в урината при рандомизирането като фиксирани ефекти, и изходен брой на дефекациите като фиксирана ковариата. б. Дефинирани като частта от пациентите с отговор с $\geq 30\%$ намаление на броя на дневните дефекации за $\geq 50\%$ от времето на ДСТ период. в. p = 0,01</p>			

Когато се наблюдава пълният ефект на телотристар (през последните 6 седмици на период на ДСТ) процентът на пациентите с отговор с поне 30% намаление на дефекациите е 51% (23/45) в групата на 250 mg спрямо 22% (10/45) в групата на плацебо (*post-hoc* анализ).

През 12-седмичния ДСТ период на проучването средните седмични намаления на честотата на дефекациите при телотристар са наблюдавани на 3 седмици, като най-големите намаления са през последните 6 седмици на ДСТ период в сравнение с плацебо (вижте фигура 1).

Фигура 1 – Средна промяна от изходното ниво по отношение на дефекациите по седмица на проучването по време на ДСТ период, подлежаща на лечение (Intent-to-Treat) популация



Забележка: Тази фигура показва средната аритметична и 95% доверителна граница (CL) (основан на нормална апроксимация) на средната промяна от изходното ниво на броя на дневни дефекации (брой/дневно) усреднено за всяка седмица.

Процентите на пациентите, съобщаващи намаление в дневната честота на изхожданията от изходно ниво (средно над 12 седмици) са:

- Пациенти със средно намаление от поне 1 дефекация на ден: 66,7% (телотристар етил 250 mg) и 31,1% (плацебо):
- Пациентите със средно намаление от поне 1,5 дефекации де на ден: 46,7% (телотристар етил 250 mg) и 20,0% (плацебо):
- Пациентите със средно намаление от поне 2 дефекации на ден: 33,3% (телотристар етил 250 mg) и 4,4% (плацебо):

Таблица 3: Екскреция на u5-Н1АА на изходното ниво и на седмица 12 (проучване TELESTAR)

Параметър	Плацебо	Телотристар етил 250 mg tid	
Екскреция на u5-Н1АА (mg/24 часа) на изходното ниво	Брой пациенти	44	
	Средна стойност на изходното ниво ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Процент промяна от изходното ниво в екскрецията на u5-Н1АА (mg/24 часа) на седмица 12	Брой пациенти	28	32
	Процент промяна на седмица 12: Средно (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Оценка на терапевтичната разлика (95% CL) ^b	---	-53,4 ^B (-69,32, -38,79)

CL=доверителна граница; tid=три пъти дневно; SD=стандартно отклонение; u5-НИАА = 5-хидроксииндолоцетна киселина в урината.

- а. Данни на изходното ниво, базирани на всички пациенти с данни на изходното ниво.
- б. При статистическите тестове е използван тест на Wilcoxon за две зависимы променливи (тест на van Elteren), стратифициран по u5-НИАА стратификация при рандомизирането. CL са базирани на оценка по Hodges-Lehmann на медианата на двойки разлики.
- в. $p < 0,001$

Не се наблюдава значима разлика между терапевтичните групи за крайните точки на зачервяване и коремна болка.

Post-hoc анализът показва, че средният брой на дневните инжекции с кратко действащ SSA, използвани като спасително лечение през 12-седмичния ДСТ период, е съответно 0,3 и 0,7 в групите на телотристан етил 250 mg и плацебо.

Проведено е подпроучване с предварително определено интервю при излизане от проучването за оценка на значимостта и клиничното значение на подобренията на симптомите при 35 пациенти. На заслепени участници са задавани въпроси с цел допълнително охарактеризиране на наблюдаваната промяна по време на проучването. 12 пациенти са „много удовлетворени“, като те всичките са на телотристан. Процентите на пациентите, които са „много удовлетворени“, са 0/9 (0%) на плацебо, 5/9 (56%) на телотристан етил 250 mg три пъти дневно и 7/15 (47%) на по-висока доза телотристан етил.

Като цяло, 18 пациенти (13,2%) преждевременно са оттеглени от проучването през ДСТ периода, 7 пациенти в групата на плацебо, 3 в групата на телотристан етил 250 mg и 8 в групата на по-висока доза. При завършването на 12-седмичния ДСТ период, 115 пациенти (85,2%) се включват в 36-седмичното открито продължение, при което всички пациенти са титрирани да получават по-висока доза телотристан етил (500 mg) три пъти дневно.

В проучване фаза 3 с подобен дизайн (TELECAST) общо 76 пациенти са оценени за ефикасност. Средната възраст е 63 години (диапазон 35 до 84 години), 55% са мъже, а 97% са от европейската раса.

Всички пациенти са с добре диференциран метастатичен невроендокринен тумор с карциноиден синдром. Повечето пациенти (92,1%) имат по-малко от 4 изхождания на ден и всички, с изключение на 9, са получавали терапия със SSA.

Първичната крайна точка е процентът промяна от изходното ниво на u5-НИАА на седмица 12. Средната екскреция на u5-НИАА на изходното ниво е 69,1 mg/24 часа в групата на 250 mg ($n = 17$) и 84,8 mg/24 часа в групата на плацебо ($n = 22$). Процентът промяна от изходното ниво на екскрецията на u5-НИАА на седмица 12 е +97,7% в групата на плацебо спрямо -33,2% в групата на 250 mg.

Средният брой на дневните изхождания на изходното ниво е съответно 2,2 и 2,5 в групата на плацебо ($n = 25$) и групата на 250 mg ($n = 25$). Промяната от изходното ниво в дневните изхождания, усреднени за 12 седмици е съответно +0,1 и -0,5 в групата на плацебо и групата на 250 mg. Консистенцията на изпражненията, определена по Бристолска скала за форма на изпражненията (Bristol Stool Form Scale), е подобрена при телотристан етил 250 mg в сравнение с плацебо. Има 40% пациенти (10/25) с траен отговор (както е дефинирано в таблица 2) в групата на телотристан етил 250 mg спрямо 0% в групата на плацебо (0/26) ($p = 0,001$).

Дългосрочната безопасност и поносимост на телотристан са оценени в неосновно (нерандомизирано) фаза 3, мултицентрово, открито, дългосрочно продължение на проучване. Пациенти, участвали в някое от проучванията фаза 2 или фаза 3 за Хермело при карциноиден синдром, са били подходящи за включване в проучването при същите дозови нива и схема, като тези в предходното проучване, в което са участвали, за период на лечение от поне 84 седмици. Не са идентифицирани нови значими сигнали относно безопасността.

Вторичната цел на това проучване е да се оценят промените в качеството на живот (Quality of Life, QOL) на пациентите до седмица 84. QOL е като цяло стабилно по време на проучването.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xermelo във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на карциноиден синдром (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на телотрилат етил и неговия активен метаболит е охарактеризирана при здрави доброволци и пациенти с карциноиден синдром.

Абсорбция

След перорално приложение на здрави доброволци телотрилат етил се абсорбира бързо и почти напълно се преобразува до неговия активен метаболит. Пиковите плазмени нива на телотрилат етил се достигат след 0,53 до 2,00 часа, а тези на активния метаболит след 1,50 до 3,00 часа след перорално приложение. След приложение на здрави доброволци на единична доза 500 mg телотрилат етил (два пъти препоръчителната доза) на гладно, средната C_{max} и AUC_{0-inf} са 4,4 ng/ml и 6,23 ng•hr/ml, съответно за телотрилат етил. Средните C_{max} и AUC_{0-inf} са 610 ng/ml и 2 320 ng•hr/ml, съответно за телотрилат.

При пациентите с карциноиден синдром, получаващи терапия с дългодействащ SSA, също така се наблюдава бързо преобразуване на телотрилат етил до неговия активен метаболит. Наблюдава се висока вариабилност (% CV диапазон от 18% до 99%) на параметрите на телотрилат етил и неговия активен метаболит в рамките на цялостната фармакокинетика. Средните фармакокинетични параметри за телотрилат етил и активния метаболит изглеждат непроменени между седмица 24 и седмица 48, предполагайки достигане на условия на стационарно състояние на или преди седмица 24.

Ефект на храната

При проучване за ефекта на храната приложението на телотрилат етил 500 mg с храни, богати на мазнини, води до по-висока експозиция на основното съединение (C_{max} , AUC_{0-last} , и $AUC_{0-\infty}$ са съответно 112%, 272% и 264% по-високи в сравнение с тези при прием на гладно) и неговия активен метаболит (C_{max} , AUC_{0-last} , и $AUC_{0-\infty}$ са съответно 47%, 32% и 33% по-високи в сравнение с тези при състояние на гладно).

Разпределение

Телотрилат етил и неговият активен метаболит са > 99% свързани с човешки плазмени протеини.

Биотрансформация

След перорално приложение телотрилат етил претърпява хидролиза *чрез* карбоксилестерази до неговия активен и основен метаболит. Единственият метаболит на телотрилат (активен метаболит), представляващ консистентно > 10% от всички вещества, свързани с лекарството в плазмата, е неговият оксидативен декарбоксилиран деаминиран метаболит LP951757. Системната експозиция на LP-951757 е около 35% от системната експозиция на телотрилат (активен метаболит) в проучването за баланса на масите. LP-951757 е фармакологично неактивен спрямо TRH1 *in vitro*.

Взаимодействия

Цитохроми

CYP2B6

In vitro телотристенат (активен метаболит) предизвиква, зависещо от концентрацията, повишение на нивата на CYP2B6 мРНК (> 2-кратно повишение и 20% от позитивния контрол, с максимален наблюдаван ефект, подобен на позитивния контрол), предполагащо възможна CYP2B6 индукция (вж. точка 4.5).

CYP3A4

Не е доказано, че телотристенат етил и неговият активен метаболит са индуктори на CYP3A4 при системно значими концентрации въз основа на *in vitro* находките. Потенциалът на телотристенат етил не е оценен като индуктор на CYP3A4 при очакваните концентрации на ниво тънки черва, поради ниската му разтворимост *in vitro*.

In vitro телотристенат етил участва в алостерично взаимодействие с CYP3A4, което в същото време води до намалено превръщане на мидазолам в 1'-ОН-MDZ и увеличено превръщане в 4-ОН-MDZ.

В *in vivo* клинично проучване на лекарствените взаимодействия с мидазолам (чувствителен субстрат на CYP3A4) след прилагане на многократни дози телотристенат етил, системната експозиция на съпътстващо приложението мидазолам е значително намалена (вижте точка 4.5).

Когато 3 mg мидазолам се прилага едновременно перорално след 5-дневно лечение с телотристенат етил 500 mg три пъти дневно (два пъти препоръчителната доза), средната C_{max} и AUC_{0-inf} на мидазолам намаляват съответно с 25% и 48% в сравнение със самостоятелното приложение на мидазолам. Средната C_{max} и AUC_{0-inf} за активния метаболит, 1'-хидроксимидазолам, също намаляват съответно с 34% и 48%.

Други CYP изоензими

Въз основа на *in vitro* находките не се очаква клинично значимо взаимодействие с други цитохроми P450.

Карбоксилестерази

Инхибиращата концентрация IC_{50} на лоперамид за инхибиране на метаболизма на телотристенат етил от CES2 е 5,2 μM (вж. точка 4.5).

In vitro, телотристенат етил инхибира CES2 при IC_{50} приблизително 0,56 μM .

Транспортери

P-гликопротеин (P-gp) и Протеин 2 за множествена лекарствена резистентност (MRP-2)

In vitro телотристенат етил инхибира P-gp, но не и неговия активен метаболит в клинично значими концентрации.

Телотристенат етил инхибира MRP2-медирания транспорт (98% инхибиране).

В специфично клинично проучване за лекарствените взаимодействия C_{max} и AUC на фексофенадин (P-gp и MRP-2 субстрат) се повишават с 16%, когато единична доза 180 mg фексофенадин се прилага едновременно перорално с доза телотристенат етил 500 mg, приложена три пъти дневно (два пъти препоръчителната доза) за 5 дни. Въз основа на наблюдаваното слабо повишение, клинично значими взаимодействия със субстрати на P-gp и MRP-2 са малко вероятни.

Протеин на резистентност на рака на гърдата (BCRP)

In vitro телотристенат етил инхибира BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), но неговият активен метаболит телотристенат не показва значимо инхибиране на активността на BCRP ($IC_{50} > 30 \mu M$).

Потенциалът за *in vivo* лекарствени взаимодействия посредством инхибиране на BCRP е считан за нисък.

Други транспортери

Въз основа на *in vitro* находките не се очаква клинично значимо взаимодействие с други транспортери.

Краткодействащ октреотид

Проучване, изследващо ефекта на кратко действащ октреотид (3 дози 200 микрограма, инжектирани подкожно през 8 часа) върху фармакокинетиката на телотрилат етил 500 mg при нормални здрави доброволци, показват съответно 86% и 81% намаление на средно геометричната C_{max} и AUC_{0-last} на телотрилат етил (вижте точка 4.5). Намалени експозиции не се наблюдават при 12-седмично двойнослепо, плацебо-контролирано, рандомизирано, многоцентрово клинично проучване при възрастни пациенти с карциноиден синдром, получаващи терапия с дългодействащ SSA.

Фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия

Средства, понижаващи стомашната киселинност

При съпътстваща употреба на телотрилат етилат (Xermelo, сол на телотрилат етил и хипурова киселина) и средства, понижаващи стомашната киселинност (омепразол и фамотидин), AUC на телотрилат етил се повишава 2-3 пъти, а AUC на активния метаболит (телотрилат) не се променя. Понеже телотрилат етил бързо се преобразува до неговия активен метаболит, който е > 25x по-активен от телотрилат етил, не са необходими промени в дозата, когато Xermelo се прилага заедно със средства, понижаващи стомашната киселинност.

Елиминиране

След единична перорална доза 500 mg ^{14}C -телотрилат етил, приблизително 93% от дозата се открива. По-голямата част се елиминира с изпражненията.

Телотрилат етил и телотрилат са със слабо бъбречно елиминиране след перорално приложение (по-малко от 1% от дозата се открива в урината).

След перорално приложение на 250 mg единична доза телотрилат етил на здрави доброволци концентрациите на телотрилат етил в урината са близки до или под границата на количественото определяне (< 0,1 ng/ml). Бъбречният клирънс на телотрилат е 0,126 l/h.

Привидният полуживот на телотрилат етил при нормални здрави доброволци след единична перорална доза 500 mg ^{14}C -телотрилат етил е приблизително 0,6 часа, а на неговия активен метаболит – 5 часа. След приложение на 500 mg три пъти дневно явният терминален полуживот е приблизително 11 часа.

Линейност/нелинейност

При пациентите, лекувани с 250 mg три пъти дневно, се наблюдава слабо кумулиране с медиана на коефициента на кумулиране въз основа на AUC_{0-4h} от 1,55 [минимум, 0,25; максимално, 5,00; n = 11; седмица 12], с висока вариабилност между участниците (%CV = 72%). При пациентите, лекувани с 500 mg три пъти дневно (два пъти препоръчителната доза), се наблюдава медиана на съотношението на акумулиране въз основа на AUC_{0-4h} от 1,095 [минимално, 0,274; максимално, 11,46; n = 16; седмица 24], с висока вариабилност между участниците (%CV = 141,8%).

Въз основа на наблюдаваната висока вариабилност между участниците не може да се изключи кумулирането при подгрупа от пациенти с карциноиден синдром.

Специални популации

Старческа възраст

Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на телотристен етил и неговия активен метаболит не е категорично оценено. Не е провеждано специфично проучване при популация в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Проведено е проучване за изследване влиянието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на единична доза телотристен етил от 250 mg. Осем участници с тежко до умерено бъбречно увреждане, които не се нуждаят от диализа [$eGFR \leq 33$ ml/min при скрининг и ≤ 40 ml/min в деня преди прилагане на дозата] и осем участници, които са здрави или с леко бъбречно увреждане [$eGFR \geq 88$ ml/min при скрининг и ≥ 83 ml/min в деня преди прилагане на дозата] са включени в изпитването.

При участниците с тежко до умерено бъбречно увреждане се наблюдава повишение (1,3-пъти) на C_{max} на пиковата експозиция на телотристен етил и повишение ($< 1,5$ -пъти) на плазмената експозиция (AUC) и C_{max} на неговия активен метаболит телотристен в сравнение с участниците, които са здрави или с леко бъбречно увреждане.

Вариабилността на основните плазмени LP-778902 PK параметри е по-голяма при участниците с тежко до умерено бъбречно увреждане, като CV% варира от 53,3% за C_{max} до 77,3% за AUC в сравнение със съответно 45,4% за C_{max} и 39,7% за AUC при участниците, които са здрави или с леко бъбречно увреждане.

Прилагането на единична доза от 250 mg се понася добре от участници с тежко до умерено бъбречно увреждане.

Като цяло, тежкото до умерено бъбречно увреждане не води до клинично значима промяна на фармакокинетичния профил или безопасността на телотристен етил и неговия метаболит телотристен. Следователно не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, при които не е необходима диализа. Предвид наблюдаваната голяма вариабилност, се препоръчва като предпазна мярка пациентите с тежко бъбречно увреждане да се проследяват за признаци на намалена поносимост.

Ефикасността и безопасността при пациентите с терминален стадий на бъбречна болест, при които е необходима диализа ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m², налагащо диализа), не са установени.

Чернодробно увреждане

Проведено е проучване за чернодробно увреждане, при участници с леко и умерено чернодробно увреждане и при здрави участници. При единична доза от 500 mg, експозициите на изходното вещество и неговия активен метаболит (въз основа AUC_{0-last}) са по-високи при пациенти с леко чернодробно увреждане (съответно 2,3- и 2,4-пъти) и при пациентите с умерено чернодробно увреждане (съответно 3,2- и 3,5-пъти) в сравнение със здрави участници. Приложението на единична доза 500 mg се понася добре. Може да е необходимо намаляване на дозата при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас A и B, съответно), в зависимост от поносимостта (вж. точка 4.2).

Допълнително е проведено проучване за чернодробно увреждане при участници с тежко чернодробно увреждане и при здрави участници. При единична доза от 250 mg експозицията на основното съединение (AUC_t и C_{max}) е увеличена съответно 317,0% и 529,5%, а на активния метаболит (AUC_t, AUC_{inf}, и C_{max}) съответно 497%, 500% и 217% при участниците с тежко чернодробно увреждане в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Освен това, полуживотът на активния метаболит е увеличен, т.е. средният полуживот е 16,0 часа при участниците с тежко чернодробно увреждане, в сравнение с 5,47 часа при здравите участници. Въз основа на тези находки, употребата на телотристен етипат не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh клас C) (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал.

При плъхове намалението на серотонин в мозъка (5-НТ) се наблюдава при перорални дози > 1 000 mg/kg/ден телотристат етипрат. Нивата на 5-Н1АА в мозъка са непроменени при всички изследвани дози на телотристат етил. Това е приблизително 14 пъти експозицията при хора (обща АUC) при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 750 mg/ден за активния метаболит LP-778902.

В 26-седмично проучване за токсичността при многократно прилагане при плъхове е определено ниво без наблюдавани нежелани реакции (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 50 mg/kg/ден. Това е приблизително 0,4 пъти експозицията при хора (обща АUC) при MRHD 750 mg/ден за активния метаболит LP-778902. При дози от 200 и 500 mg/kg/ден се наблюдават дегенерация/некроза в нежлезисти и/или жлезисти части на стомаха и/или увеличение на капчици протеини в glandуларните части. Микроскопските промени в стомашно-чревния тракт са обратими с 4-седмичен период на възстановяване. Значимостта на тези стомашно-чревни находки при хора е неизвестна.

При кучета понижени нива на 5-НТ и 5-Н1АА в мозъка се наблюдават при перорална доза съответно 200 mg/kg/ден и 30 mg/kg/ден телотристат етипрат. Това е приблизително 21 пъти експозицията при хора (обща АUC) при MRHD от 750 mg/ден за активния метаболит LP-778902. Не се наблюдават понижени нива на 5-НТ и 5-Н1АА в мозъка след интравенозно приложение на активния метаболит. Клиничната значимост на намалението на 5-Н1АА в мозъка със или без съпътстващо намаление в мозъка на 5-НТ е неизвестна.

В 39-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане при кучета е определено NOAEL 300 mg/kg/ден. Клиничните признаци са ограничени до повишаване на честотата на течните изпражнения при всички дози. Това е приблизително 20 пъти експозицията при хора (обща АUC) при MRHD 750 mg/ден за активния метаболит LP-778902.

Канцерогенният потенциал на телотристат етипрат е проучен при трансгенни мишки (26 седмици) и плъхове (104 седмици). Тези проучвания потвърждават, че телотристат не предизвиква повишаване на честотата на тумори и при двата вида и пола, в дози, съответстващи на експозиция на приблизително 10- до 15 пъти и на 2- до 4,5 пъти експозицията при хора на активния метаболит при MRHD, съответно при мишки и плъхове.

При плъхове няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски индивиди. Пренаталното развитие при плъхове и зайци се повлиява, като води до повишена пренатална смъртност (повишени ранни и късни резорбции), но не се наблюдават нежелани ефекти върху постнаталното развитие при плъхове. NOAEL за родителска/майчина/пренатална и постнатална токсичност е 500 mg/kg/ден при плъхове, съответстващо на 3 до 4 пъти изчислената експозиция при хора (AUC₀₋₂₄) на активния метаболит LP-778902 при MRHD. При зайци NOAEL за майчината и пренаталната токсичност е 125 mg/kg/ден, съответстващо на 1,5 до 4 пъти изчислената експозиция при хора (AUC₀₋₂₄) на активния метаболит LP-778902 при MRHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза
Хидроксипропилцелулоза

Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Колоиден, безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350 (E1521)
Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PCTFE/PVC/Al блистер
Блистерите са опаковани в картонена опаковка.

Опаковки от 90 и 180 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2017 г.
Дата на последно подновяване: 14 юни 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партиди

Tjoorack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Холандия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хермело 250 mg филмирани таблетки
телотристен етил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа телотристен етилат, еквивалентен на 250 mg телотристен етил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

90 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

xermelo

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xermelo 250 mg филмирани таблетки
телотрилат етил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SERB SAS

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xermelo 250 mg филмирани таблетки телотрилат етил (telotristat ethyl)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xermelo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xermelo
3. Как да приемате Xermelo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xermelo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xermelo и за какво се използва

Какво представлява Xermelo

Това лекарство съдържа активното вещество телотрилат етил.

За какво се използва Xermelo

Това лекарство се използва при възрастни със заболяване, наречено „карциноиден синдром“. Този синдром се получава, когато тумор, наречен „невроендокринен тумор“, отделя вещество, наречено серотонин, в кръвообръщението Ви.

Вашият лекар ще Ви предпише това лекарство, ако диарията не се контролира добре с инжекции с други лекарства, наречени „соматостатинови аналози“ (ланреотид или октреотид). Трябва да продължите да получавате инжекции с тези други лекарства, когато приемате Xermelo.

Как действа Xermelo

Когато туморът отдели твърде много серотонин в кръвообръщението Ви, може да получите диария.

Това лекарство действа, като намалява количеството на серотонин, произведено от тумора. Това ще намали диарията.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xermelo

Не приемайте Xermelo

- ако сте алергични към телотрилат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Xermelo:

- ако имате чернодробни проблеми. Това е необходимо, тъй като лекарството не се препоръчва за употреба при пациенти с тежки чернодробни проблеми. Вашият лекар може

да реши да намали дневната Ви доза Хегмело, ако проблемите Ви с черния дроб се считат за леки или умерени. Вашият лекар ще проследява функциите на черния Ви дроб.

- ако имате краен стадий на бъбречно заболяване или сте на диализа, говорете с Вашия лекар. Това е необходимо, тъй като лекарството не е изследвано при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, с необходимост от диализа.

Следете за нежелани реакции

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някои от следните признаци и симптоми, които предполагат, че черният Ви дроб не функционира правилно:

- гадене или повръщане (необяснено гадене или повръщане), необичайно тъмна урина, жълта кожа или очи, болка в горната дясна част на корема.

Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери черния Ви дроб, и ще реши дали трябва да продължите да приемате това лекарство.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт:

- ако не се чувствате добре, депресирани сте или ако чувствате, че нямате интерес или не получавате удоволствие от нормалните Ви занимания, докато приемате това лекарство, тъй като при пациенти, лекувани с телотристант, се съобщава за депресия, депресивно настроение и намален интерес.
- ако имате признаци на запек, тъй като телотристант намалява броя на изхожданията.

Изследвания

- Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, преди да започнете приема, както и докато приемате това лекарство. Това е с цел да се провери дали черният Ви дроб функционира нормално.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва при пациенти под 18 години. Това е така, тъй като лекарството не е проучвано при тази възрастова група.

Други лекарства и Хегмело

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, тъй като Хегмело може да окаже влияние върху действието на някои други лекарства или други лекарства може да окажат влияние върху действието на Хегмело. Това може да означава, че Вашият лекар трябва да промени дозата(ите), които приемате. Трябва да информирате Вашия лекар за всяко лекарство. Това включва:

- лекарства против диария. Хегмело и тези други лекарства намаляват броя на изхожданията и при едновременен прием могат да предизвикат тежък запек. Може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата на Вашите лекарства.
- лекарства, използвани за лечение на епилепсия, като валпроева киселина.
- лекарства, използвани за лечение на Вашия невроендокринен тумор, като сунитиниб или еверолимус.
- лекарства за лечение на депресия, като бупропион или сертралин.
- лекарства, използвани за избягване на отхвърляне на трансплантант, като циклоспорин.
- лекарства, използвани за понижаване на нивата на холестерол, като симвастатин.
- перорални контрацептиви, като етинилестрадиол.
- лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане, като амлодипин.
- лекарства, използвани за лечение на някои видове рак, като иринотекан, капецитабин и флутамид.
- лекарства, използвани за намаляване на възможността за образуване на кръвен съсирек, като празугрел.
- октеотрид. Ако се нуждаете от лечение с подкожни инжекции октреотид, инжекцията трябва да Ви бъде направена най-малко 30 минути след приема на Хегмело.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да приемате това лекарство, ако сте бременна или може да забременеете. Не е известно какъв може да е ефектът на телотристарт върху детето.

Жените трябва да използват ефективни методи на контрацепция, докато приемат това лекарство.

Не трябва да кърмите, ако приемате Xermelo, тъй като това лекарство може да се предаде на Вашето бебе и може да му навреди.

Шофиране и работа с машини

Xermelo може да повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с инструменти или машини. Ако се усещате изморени, трябва да изчакате, докато се почувствате по-добре, преди да шофирате или да работите с инструменти или машини.

Xermelo съдържа лактоза

Xermelo съдържа лактоза (вид захар). Ако сте били информирани от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

Xermelo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Xermelo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е една таблетка (250 mg) три пъти на ден. Максималната доза Xermelo е 750 mg за 24 часа.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Xermelo.

Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да реши да намали дневната Ви доза Xermelo.

Прием на това лекарство

- Винаги приемайте това лекарство по време на хранене или с някаква храна.
- Трябва да продължите да получавате инжекции със соматостатинови аналози (ланреотид или октреотид), когато приемате Xermelo.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xermelo

Може да усещате гадене или повръщане, да имате диария или коремна болка. Говорете с лекар. Вземете опаковката на лекарството с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Xermelo

Ако забравите да приемете доза, приемете следващата си доза, както е планирана, като пропуснете забравената доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Xermelo

Не спирайте приема на Xermelo, без да говорите с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

- гадене или повръщане, необичайно тъмна урина, жълта кожа или очи, болка в горната дясна част на корема. Те може да са признаци, че Вашият черен дроб не функционира правилно. Това може да се прояви и чрез промени в резултатите от кръвни изследвания, като повишение на чернодробните ензими: гама-глутамилтрансфераза (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души), трансаминази и алкална фосфатаза в кръвта (честа, може да засегне до 1 на 10 души).

Други нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някои от следните нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- коремна болка
- умора или слабост
- позиви за повръщане (гадене)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- газове в червата
- треска
- главоболие
- запек
- подуване на корема
- намален апетит
- оток (натрупване на течност в организма)
- депресия, може да имате понижена самооценка, липса на мотивация, тъга или депресивно настроение

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Изключително твърди фекалии (чревна обструкция, фекалом), може да получите запек, водниста диария, бледа кожа (анемия), гадене, повръщане, загуба на тегло, болки в гърба или стомашни болки, особено след хранене или намалено количество урина.

Незабавно информирайте Вашия лекар ако получите някои от следните нежелани реакции:

- Проблеми с дишането, учестен сърдечен ритъм, треска, инконтиненция (неконтролирано изпускане на урина), объркване, замаяност или възбуда.

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xermelo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и на блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xermelo

- Активното вещество е телотристат етил. Всяка филмирана таблетка съдържа телотристат етипрат, еквивалентен на 250 mg телотристат етил.
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: лактоза (вижте точка 2, „Xermelo съдържа лактоза“),
хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, колоиден, безводен силициев диоксид.
Филмово покритие: поли(винилов алкохол) (E1203), титанов диоксид (E171), макрогол 3350 (E1521) и талк (E553b).

Как изглежда Xermelo и какво съдържа опаковката

Таблетките са бели до почти бели, филмирани и с овална форма. Всяка таблетка е приблизително 17 mm дълга и 7,5 mm широка с вдлъбнато релефно означение „Т-Е“ от едната страна и „250“ от другата. Таблетките са опаковани в PVC/PCTFE/PVC/Al блистер. Блистерите са опаковани в картонена опаковка.

Картонени опаковки от 90 и 180 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Франция

Производител

Tjoorack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Холандия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.