

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xermelo 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje telotristati etipras odpovídající ethylis telotristas 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 168 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé oválné potahované tablety (přibližně 17 mm dlouhé a 7,5 mm široké) na jedné straně s vyraženým „T-E“ a na druhé straně s vyraženým „250“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xermelo je indikován k léčbě průjmu při karcinoidovém syndromu, a to v kombinaci s léčbou analogem somatostatinu (somatostatin analogue, SSA) u dospělých, u kterých není léčba SSA dostatečná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 250 mg třikrát denně.

Dostupné údaje naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 12 týdnů léčby. Pokud je pacient během této doby bez odpovědi, doporučuje se přehodnotit přínos pokračování v léčbě.

Na základě pozorované vysoké interindividuální variability nelze vyloučit kumulaci u skupiny pacientů s karcinoidovým syndromem. Proto se nedoporučuje užívání vyšších dávek (viz bod 5.2).

Vynechané dávky

Pokud pacient vynechá dávku, má užít další dávky v následující plánovanou dobu. Pacienti nesmějí užívat dvojitou dávku, aby nahradili vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů nejsou dostupná žádná zvláštní doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin, kteří nevyžadují dialýzu (viz bod 5.2), se nevyžaduje úprava dávky. Jako preventivní opatření se doporučuje, aby pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin byli sledováni s ohledem na známky snížené tolerance.

Užívání přípravku Xermelo u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu vyžadujícím dialýzu (eGFR < 15 ml/min vyžadující dialýzu) se nedoporučuje, protože účinnost a bezpečnost přípravku Xermelo u těchto pacientů nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) může být podle snášenlivosti nutné snížit dávku na 250 mg dvakrát denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) může být podle snášenlivosti nutné snížení dávky na 250 mg jednou denně. Podávání telotristatu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití telotristatu v indikaci karcinoidového syndromu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Xermelo se má užívat s jídlem (viz bod 5.1 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšení jaterních enzymů

V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení jaterních enzymů (viz bod 4.8). Podle klinické potřeby se doporučuje laboratorní sledování jaterních enzymů před léčbou a během léčby telotristatem.

U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje kontinuální sledování s ohledem na nežádoucí účinky a zhoršení funkce jater.

U pacientů, u kterých se vyvinou příznaky naznačující poruchu funkce jater, je nutné testování jaterních enzymů a při podezření na poškození jater je nutno telotristat vysadit. V léčbě telotristatem nelze pokračovat, pokud se poškození jater nevysvětlí jinou příčinou.

Zácpa

Telotristat snižuje frekvenci defekací (bowel movement, BM). U pacientů užívajících vyšší dávku (500 mg) byla hlášena zácpa. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky zácpy. Pokud se rozvine zácpa, je nutno přehodnotit podávání telotristatu a další současné léčby ovlivňující motilitu střev.

Depresivní poruchy

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly u některých pacientů léčených telotristatem hlášeny deprese, depresivní nálada nebo snížení zájmu (viz bod 4.8). Pacienty je nutno poučit, aby svým lékařům hlásili všechny příznaky deprese, depresivní nálady nebo sníženého zájmu.

Pomocné látky

Laktosa

Přípravek Xermelo obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek Xermelo

Krátkodobě působící oktreotid

Současné podávání krátkodobě působícího oktreotidu s přípravkem Xermelo významně snížilo systémovou expozici ethyl-telotristátu a telotristatu, jeho aktivnímu metabolitu (viz bod 5.2). Pokud se současně s užíváním přípravku Xermelo vyžaduje léčba krátkodobě působícím oktreotidem, má být krátkodobě působící oktreotid podán nejméně 30 minut po podání přípravku Xermelo.

Inhibitory karboxylesterázy 2 (CES2)

Hodnota IC₅₀ pro inhibici metabolismu ethyl-telotristátu prostřednictvím CES2 loperamidem byla 5,2 μM (viz bod 5.2). V klinických studiích fáze 3 byl telotristat běžně kombinován s loperamidem, přičemž nebylo prokázáno snížení bezpečnosti.

Účinek přípravku Xermelo na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP2B6

In vitro telotristat indukoval CYP2B6 (viz bod 5.2). Současné užívání přípravku Xermelo může snížit účinnost léčivých přípravků, které jsou substráty CYP2B6 (např. kyseliny valproové, bupropionu, sertralinu) tím, že sníží jejich systémovou expozici. Doporučuje se monitorování suboptimální účinnosti.

Substráty CYP3A4

Současné podávání přípravku Xermelo může snížit účinnost léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4 (např. midazolamu, everolimu, sunitinibu, simvastatinu, ethinylestradiolu, amlodipinu, cyklosporinu...) snížením jejich systémové expozice (viz bod 5.2). Doporučuje se monitorování suboptimální účinnosti.

Substráty karboxylesterázy 2 (CES2)

Souběžné použití přípravku Xermelo může změnit expozici léčivým přípravkům, které jsou substráty CES2 (např. prasugrel, irinotekan, kapecitabin a flutamid) (viz bod 5.2). Pokud je souběžné podávání nevyhnutelné, sledujte pro suboptimální účinnost a nežádoucí účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku

Ženám v plodném věku se má doporučit, aby během léčby telotristatem používaly odpovídající antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání ethyl-telotristátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Xermelo se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se ethyl-telotristát a jeho metabolit vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Přípravek Xermelo se nemá užívat v období kojení.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinku telotristatu na plodnost u lidí. Ve studiích na zvířatech neměl telotristat vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xermelo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání telotristatu se může objevit únava. Pacientům, kteří pociťují únavu, se má doporučit, aby se vyhnuli řízení nebo obsluhování strojů, dokud příznaky neustoupí (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených telotristatem byly bolest břicha (26 %), zvýšení gamaglutamyltransferázy (11 %) a únava (10 %). Obecně byly mírné nebo střední intenzity. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem vedoucím k vysazení telotristatu byla bolest břicha u 7,1 % pacientů (5/70).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v souhrnném souboru bezpečnostních údajů u 70 pacientů s karcinoidovým syndromem, léčených ethyl-telotristátem v dávce 250 mg třikrát denně v kombinaci s léčbou SSA v placebem kontrolovaných klinických studiích. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle četnosti za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 – nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Xermelo

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu	

Psychiatrické poruchy		Deprese, depresivní nálada	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha ^a , nauzea	Břišní distenze, zácpa, flatulence	Fekalom ^c , střevní obstrukce
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení gamaglutamyltransferázy ^b	Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT), zvýšení aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení alkalické fosfatázy (ALP) v krvi	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Periferní edém, pyrexie	

^a Bolest břicha (včetně bolesti v horní a dolní části břicha)

^b Zvýšení gamaglutamyltransferázy (včetně preferovaných termínů zvýšení gamaglutamyltransferázy, gamaglutamyltransferáza, a abnormální funkční jaterní test/ zvýšení jaterních enzymů kvůli nimž byla gamaglutamyltransferáza zvýšena).

^c Fekalom byl pozorován pouze v klinické studii při dávkování 500 mg třikrát denně (dvojnásobek doporučené dávky).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení jaterních enzymů

U pacientů léčených telotristatem byla hlášena zvýšení ALT >3násobek horního limitu normálu (ULN) nebo ALP >2násobek ULN, většina případů byla hlášena při vyšší dávce (500 mg). Tato zvýšení nebyla spojena se současnými zvýšeními celkového sérového bilirubinu. Zvýšení byla převážně reverzibilní po vysazení nebo snížení dávky, popřípadě při udržovací léčbě stejnou dávkou vymizela. Ohledně klinické léčby zvýšených jaterních enzymů viz bod 4.4.

Gastrointestinální poruchy

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených ethyl-telotristátem v dávce 250 mg 3krát denně byla bolest břicha (25,7 %; 18/70) oproti placebo (19,7 %; 14/71). Břišní distenze byla hlášena u 7,1 % pacientů (5/70), kteří dostávali ethyl-telotristát 250 mg 3krát denně, oproti 4,2 % pacientů ve skupině s placebem (3/71). Flatulence byla pozorována u 5,7 % pacientů (4/70), kteří dostávali ethyl-telotristát 250 mg a u 1,4 % pacientů ve skupině s placebem (1/71). Většina příhod byla mírných nebo středně závažných a léčbu hodnoceným léčivem neomezovala. Zácpa byla hlášena u 5,7 % pacientů (4/70) ve skupině léčené ethyl-telotristátem v dávce 250 mg a u 4,2 % pacientů (3/71) ve skupině léčené placebem. V celé populaci sledované s ohledem na bezpečnost (239 pacientů) byla těžká zácpa pozorována u 3 pacientů léčených vyšší dávkou (500 mg).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

Příznaky

S předávkováním telotristatem u lidí jsou jen omezené klinické zkušenosti. U zdravých subjektů, které užily jednu dávku 1500 mg ve studii fáze 1 byly hlášeny gastrointestinální poruchy včetně nauzey, průjmů, bolesti břicha, zácpy a zvracení.

Léčba

Léčba předávkování má zahrnovat obecnou léčbu příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX15

Mechanismus účinku

Jak proléčivo (ethyl-telotristát), tak aktivní metabolit (telotristat) jsou inhibitory L-tryptofan hydroxyláz (TPH1 a TPH2, což jsou enzymy limitující rychlost syntézy serotoninu). Serotonin hraje rozhodující roli při regulaci několika významných fyziologických procesů, včetně sekrece, motility, zánětu a citlivosti v gastrointestinálním traktu, přičemž u pacientů s karcinoidovým syndromem je jeho sekrece nadměrná. Inhibicí periferní TPH1 snižuje telotristat tvorbu serotoninu a tím mírní příznaky spojené s karcinoidovým syndromem.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích fáze 1 vedlo podávání ethyl-telotristátu zdravým subjektům (dávkovací rozmezí: 100 mg jednou denně až 500 mg třikrát denně) v porovnání s placebem ke statisticky významným snížením výchozích hodnot celkového serotoninu v krvi a kyseliny 5-hydroxyindolové (u5-HIAA) v moči za 24 hodin.

U pacientů s karcinoidovým syndromem vedl telotristat ke snížení u5-HIAA (viz tabulka 3 týkající se studie TELESTAR a informací o studii TELECAST). V obou studiích fáze 3 bylo statisticky významné snížení u5-HIAA v porovnání s placebem pozorováno u ethyl-telotristátu v dávce 250 mg třikrát denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost telotristatu při léčbě karcinoidového syndromu u pacientů s metastazujícími neuroendokrinními nádory léčených SSA byla stanovena ve 12týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované, multicentrické studii fáze 3 u dospělých pacientů, která zahrnovala 36týdenní prodloužení, během něhož byli všichni pacienti léčeni telotristatem v open-label režimu (studie TELESTAR).

Celkem 135 pacientů bylo hodnoceno s ohledem na účinnost. Průměrný věk byl 64 let (rozmezí 37 až 88 let), 52 % byli muži a 90 % byli běloši. Všichni pacienti měli dobře diferencované metastazující neuroendokrinní nádory a karcinoidový syndrom. Byli léčeni SSA a měli ≥ 4 BM denně.

Studie zahrnovala 12týdenní období dvojitě zaslepené léčby (double-blind treatment, DBT), kdy pacienti zpočátku dostávali placebo (n=45), ethyl-telotristát 250 mg (n=45) nebo vyšší dávku (ethyl-telotristát 500 mg; n=45) třikrát denně. Během studie bylo pacientům povoleno použití záchranného

léčivého přípravku (krátkodobě působící SSA) a protiprůjmové léky k symptomatické úlevě, nicméně bylo požadováno, aby v průběhu DBT byli na stabilní dávce dlouhodobě působícího SSA. Přípravek Xermelo se užíval v době 15 minut před jídlem nebo do 1 hodiny po jídle.

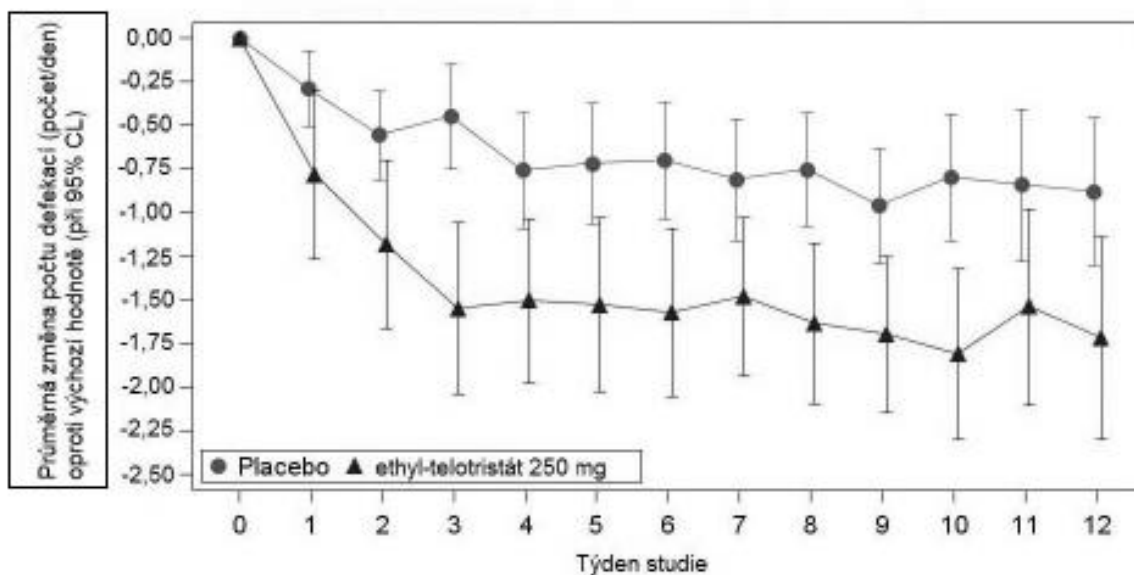
Tabulka 2: odpověď měřená defekací (studie TELESTAR)

	Parametr	Placebo	ethyl-telotristát 250 mg 3x denně
Výchozí počet defekací/den	Počet pacientů	45	45
	Výchozí průměr (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primární cílový parametr: změna počtu defekací/den v průměru za 12 týdnů	Počet pacientů	45	45
	Průměrná změna za 12 týdnů: průměr (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Průměrný rozdíl metodou nejmenších čtverců	---	-0,6
	97,5% CL pro rozdíl	---	-1,16; -0,06
	Hodnota p	---	0,01
Procento pacientů s trvalou odpovědí^b	Počet pacientů	45	45
	Respondéři, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
CL=konfidenční limit; SD=standardní odchylka. a. Analýza kovariance zahrnující stratifikaci podle léčebné skupiny a 5-HIAA v moči při randomizaci jako fixní efekt, a výchozí počet defekací jako fixní kovariát. b. Definováno jako podíl respondérů s $\geq 30\%$ snížením denního počtu defekací po $\geq 50\%$ doby DBT. c. $p=0,01$			

Tam, kde je pozorován plný účinek telotristátu (během posledních 6 týdnů DBT), byl podíl respondérů s nejméně 30% snížením počtu defekací 51 % (23/45) ve skupině léčené 250 mg v porovnání s 22 % (10/45) ve skupině léčené placebem (*post-hoc* analýza).

Ve 12týdenním období DBT studie bylo průměrné týdenní snížení četnosti defekací při léčbě telotristátem pozorováno již po 3 týdnech, přičemž k největšímu snížení v porovnání s placebem došlo během posledních 6 týdnů DBT období (viz obrázek 1).

Obrázek 1 – Průměrná změna počtu defekací oproti výchozí hodnotě podle týdne trvání studie v průběhu DBT, populace intent-to-treat



Poznámka: Tento obrázek znázorňuje aritmetický průměr změn počtu defekací (počet/den) oproti výchozí hodnotě při 95% CL (založené na normálním odhadu) spočítaný pro každý týden.

Podíly pacientů hlásících snížení četnosti defekací za den oproti výchozím hodnotám (průměr za 12 týdnů) byly:

- Pacienti s průměrným snížením nejméně o 1 defekaci denně: 66,7 % (ethyl-telotristát 250 mg) a 31,1 % (placebo);
- Pacienti s průměrným snížením nejméně o 1,5 defekace denně: 46,7 % (ethyl-telotristát 250 mg) a 20,0 % (placebo);
- Pacienti s průměrným snížením nejméně o 2 defekace denně: 33,3 % (ethyl-telotristát 250 mg) a 4,4 % (placebo).

Tabulka 3: výchozí hodnoty vylučování u5-HIAA a hodnoty ve 12. týdnu (studie TELESTAR)

	Parametr	Placebo	Ethyl-telotristát 250 mg 3x denně
Výchozí hodnota vylučování u5-HIAA (mg/24 hodin)	Počet pacientů	44	42
	Výchozí průměr ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Procento změny výchozích hodnot exkrece u5-HIAA (mg/24 hodin) po 12 týdnech	Počet pacientů	28	32
	Procento změny po 12 týdnech: průměr (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Odhad rozdílu v léčbě (95% CL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32; -38,79)

CL=konfidenční limit; SD=standardní odchylka; u5-HIAA = kyselina 5-hydroxyindoloctová v moči.

a. Výchozí údaje pro všechny pacienty na začátku sledování

b. Statistické testy použily blokovaný dvouvýběrový Wilcoxonův test (Van Elterenův test) stratifikovaný podle stratifikace u5-HIAA při randomizaci. Hodnoty CL byly založeny na Hodges-Lehmannově odhadu k mediánu párovanému rozdílu.

c. p<0,001

Mezi léčebnými skupinami nebyl v cílových parametrech zrudnutí a bolesti břicha žádný významný rozdíl.

Post-hoc analýza prokázala, že průměrný denní počet injekcí krátkodobě působících SSA použitých jako záchranná léčba v průběhu 12týdenního DBT období byl 0,3 ve skupině léčené ethyl-telotristátem v dávce 250 mg a 0,7 ve skupině léčené placebem.

Byla provedena předem specifikovaná podstudie spočívající ve výstupním rozhovoru s pacienty, která u 35 pacientů hodnotila relevanci a klinický smysl zlepšení příznaků. Otázky byly kladeny účastníkům zaslepené studie s cílem dále charakterizovat stupeň změny zaznamenané v průběhu studie. 12 pacientů bylo „velmi spokojeno“, přičemž všichni užívali telotristat. Podíly pacientů, kteří byli „velmi spokojeni“, byly 0/9 (0 %) u placeba, 5/9 (56 %) u ethyl-telotristátu 250 mg třikrát denně a 7/15 (47 %) u vyšší dávky ethyl-telotristátu.

Celkem 18 pacientů (13,2 %) předčasně ukončilo účast ve studii během DBT období, z toho 7 pacientů bylo ze skupiny léčené placebem, 3 ze skupiny léčené ethyl-telotristátem v dávce 250 mg a 8 ze skupiny léčené vyšší dávkou. Na konci 12týdenního DBT období vstoupilo 115 pacientů (85,2 %) do 36týdenní open-label prodloužené fáze, kdy všichni pacienti byli titrováni na vyšší dávku ethyl-telotristátu (500 mg) třikrát denně.

Ve studii fáze 3 s podobným uspořádáním (TELECAST) bylo celkem 76 pacientů hodnoceno na účinnost. Průměrný věk byl 63 let (rozmezí 35 až 84 let), 55 % byli muži a 97 % byli běloši. Všichni pacienti měli dobře diferencovaný metastazující neuroendokrinní nádor s karcinoidovým syndromem. Většina pacientů (92,1 %) měla méně než 4 defekace za den a všichni s výjimkou 9 byli léčeni SSA.

Primární cílovým parametrem hodnocení bylo procento změny výchozích hodnot u5-HIAA za 12 týdnů. Průměrná výchozí hodnota vylučování u5-HIAA byla 69,1 mg/24 hodin ve skupině léčené 250 mg (n=17) a 84,8 mg/24 hodin ve skupině léčené placebem (n=22). Procento změny výchozích hodnot vylučování u5-HIAA po 12 týdnech bylo +97,7 % ve skupině léčené placebem versus -33,2 % ve skupině léčené 250 mg.

Průměrná výchozí hodnota počtu defekací za den byla 2,2 ve skupině léčené placebem (n=25) a 2,5 ve skupině léčené 250 mg (n=25). Změna výchozích hodnoty počtu defekací za den po 12 týdnech byla v průměru +0,1 ve skupině léčené placebem a -0,5 ve skupině léčené 250 mg. U ethyl-telotristátu v dávce 250 mg bylo prokázáno, že konzistence stolice měřená pomocí bristolské škály typů stolice se v porovnání s placebem zlepšila. Ve skupině léčené ethyl-telotristátem v dávce 250 mg mělo přetrvávající odpověď (definovanou v tabulce 2) 40 % pacientů (10/25) v porovnání s 0 % ve skupině léčené placebem (0/26) (p=0,001).

Dlouhodobá bezpečnost a snášenlivost telotristatu byla hodnocena v nepivotní (nerandomizované), multicentrické, otevřené, dlouhodobě prodloužené studii fáze 3. Pacienti, kteří se zúčastnili kterékoli studie fáze 2 nebo 3 pro přípravek Xermelo týkající se karcinoidového syndromu mohli vstoupit do studie při stejné dávce a režimu, jaký byl určen v jejich původní studii, po dobu léčby nejméně 84 týdnů. Nebyly identifikovány žádné nové významné bezpečnostní signály. Sekundárním cílem této studie bylo vyhodnotit změny v kvalitě života pacientů (QOL) do 84. týdne léčby. QOL byla v průběhu studie obecně stabilní.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xermelo u všech podskupin pediatrické populace při léčbě karcinoidového syndromu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ethyl-telotristátu a jeho aktivního metabolitu byla charakterizována u zdravých dobrovolníků a pacientů s karcinoidovým syndromem.

Absorpce

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům se ethyl-telotristát rychle absorboval a byl téměř úplně přeměněn na aktivní metabolit. Maximální plasmatické koncentrace ethyl-telotristátu byly dosaženy za 0,53 až 2,00 hodiny po perorálním podání a maximální plasmatické koncentrace aktivního metabolitu za 1,50 až 3,00 hodiny po perorálním podání. Po podání jednotlivé dávky 500 mg ethyl-telotristátu (dvojnásobek doporučené dávky) nalačno zdravým subjektům byla pro ethyl-telotristát průměrná hodnota C_{max} 4,4 ng/ml a AUC_{0-inf} 6,23 ng.h/ml. Pro telotristat byla průměrná hodnota C_{max} 610 ng/ml a AUC_{0-inf} 2320 ng.h/ml.

U pacientů s karcinoidovým syndromem léčených dlouhodobě působícím SSA rovněž došlo k rychlé konverzi ethyl-telotristátu na jeho aktivní metabolit. V rámci celkové farmakokinetiky byla pozorována vysoká variabilita (% rozmezí CV 18 až 99 %) parametrů ethyl-telotristátu a jeho aktivního metabolitu. Průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů ethyl-telotristátu a aktivního metabolitu se mezi 24. a 48. týdnem zdály nezměněné, což naznačuje, že rovnovážného stavu bylo dosaženo ve 24. týdnu nebo dříve.

Vliv potravy

Ve studii vlivu potravy vedlo podávání ethyl-telotristátu v dávce 500 mg s vysoce tučným jídlem k vyšší expozici mateřské látky (v porovnání se stavem nalačno bylo C_{max} vyšší o 112 %, $AUC_{0-tlast}$ o 272 % a $AUC_{0-\infty}$ o 264 %) a jejímu aktivnímu metabolitu (v porovnání se stavem nalačno bylo C_{max} vyšší o 47 %, $AUC_{0-tlast}$ o 32 % a $AUC_{0-\infty}$ o 33 %).

Distribuce

Jak ethyl-telotristát, tak jeho aktivní metabolit jsou z > 99 % navázány na proteiny lidské plasmy.

Biotransformace

Po perorálním podání prochází ethyl-telotristát hydrolyzou na aktivní a hlavní metabolit zprostředkovanou karboxylesterázami. Jediným metabolitem telotristátu (aktivní metabolit), který trvale tvořil > 10 % celkové plasmatické koncentrace látek vztahujících se k léčivu, byl jeho oxidační dekarboxylovaný deaminovaný metabolit LP-951757. Ve studii rovnováhy činila systémová expozice LP-951757 okolo 35 % systémové expozice telotristátu (aktivního metabolitu). *In vitro* byl LP-951757 farmakologicky inaktivní ve vztahu k TPH1.

Interakce

Cytochromy

CYP2B6

In vitro telotristat (aktivní metabolit) způsoboval v závislosti na koncentraci zvýšení hladin CYP2B6 mRNA (>2násobné zvýšení a > 20 % oproti pozitivní kontrole, maximální pozorovaný účinek byl podobný jako u pozitivní kontroly), což naznačuje možnou indukci CYP2B6 (viz bod 4.5).

CYP3A4

Na základě zjištění *in vitro* nebylo prokázáno, že by ethyl-telotristát a jeho aktivní metabolit byly induktory CYP3A4 při systémově významných koncentracích. Vzhledem k nízké rozpustnosti *in vitro*

nebyl potenciál ethyl-telotristátu jako induktoru CYP3A4 hodnocen při koncentracích očekávaných na úrovni střeva.

In vitro se ethyl-telotristát účastní allosterické interakce s CYP3A4, což má za následek současnou sníženou přeměnu midazolamu na 1'-OH-MDZ a zvýšenou přeměnu na 4-OH-MDZ.

V klinické studii lékových interakcí (drug-drug interaction, DDI) provedené *in vivo* s midazolamem (citlivý substrát CYP3A4) po opakovaném podání ethyl-telotristátu byla systémová expozice současně podávaného midazolamu signifikantně snížena (viz bod 4.5). Po současném perorálním podání 3 mg midazolamu po 5 dnech léčby ethyl-telotristátem v dávce 500 mg 3krát denně (dvojnásobek doporučené dávky) se průměrná hodnota C_{max} midazolamu snížila o 25 % a AUC_{0-inf} midazolamu o 48 %, v porovnání s podáním samotného midazolamu. Průměrné hodnoty C_{max} pro aktivní metabolit, 1'-hydroxymidazolam, se také snížily, a to o 34 %, a AUC_{0-inf} o 48 %.

Ostatní CYP

Na základě zjištění *in vitro* se neočekávají žádné klinicky relevantní interakce s ostatními cytochromy P450.

Karboxylesterázy

Hodnota IC_{50} pro inhibici metabolismu ethyl-telotristátu prostřednictvím CES2 loperamidem byla 5,2 μM (viz bod 5.2).

In vitro ethyl-telotristát inhiboval CES2, přičemž IC_{50} byla přibližně 0,56 μM .

Nosiče

P-glykoprotein (P-gp) a multi-drug resistance associated protein 2 (MRP-2)

In vitro ethyl-telotristát inhiboval P-gp, ale jeho aktivní metabolit v klinicky relevantních koncentracích nepůsobil inhibiči.

Ethyl-telotristát inhiboval transport zprostředkovaný MRP-2 (98% inhibice).

Ve specifické DDI studii se po podání jednotlivé perorální dávky 180 mg fexofenadinu současně s dávkou 500 mg ethyl-telotristátu 3krát denně (dvojnásobek doporučené dávky) podávanou po dobu 5 dní hodnoty C_{max} a AUC fexofenadinu (substrátu P-gp a MRP-2) zvýšily o 16 %. Na základě pozorovaného malého zvýšení nejsou klinicky významné interakce se substráty P-gp a MRP-2 pravděpodobné.

Breast cancer resistance protein (BCRP)

In vitro ethyl-telotristát inhiboval BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), ale jeho aktivní metabolit telotristát neprokázal významnou inhibiči aktivity BCRP ($IC_{50} > 30 \mu M$). Potenciál *in vivo* interakce přes inhibiči BCRP se považuje za nízký.

Ostatní nosiče

Na základě zjištění *in vitro* se neočekávají žádné klinicky relevantní interakce s ostatními nosiči.

Krátkodobě působící oktreatid

Studie zkoumající účinek krátkodobě působícího oktreatidu (3 dávky 200 mikrogramů injikované subkutánně po 8 hodinách) na jednodávkovou farmakokinetiku dávky 500 mg ethyl-telotristátu u normálních zdravých dobrovolníků ukázala 86%, respektive 81% snížení geometrického průměru C_{max} a $AUC_{0-tlast}$ ethyl-telotristátu (viz bod 4.5). Ve dvojitě zaslepené, kontrolované placebem, randomizované multicentrické klinické studii trávající 12 týdnů u dospělých pacientů s karcinoidovým syndromem léčených dlouhodobě působícím SSA nebylo pozorováno snížení expozice.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Látky snižující aciditu

Ukázalo se, že při současném užívání telotristat-etiprátu (Xermelo, hippurová sůl ethyl-telotristátu) a látek snižujících aciditu (omeprazol a famotidin) došlo k 2-3násobnému zvýšení AUC ethyl-telotristátu, zatímco AUC aktivního metabolitu (telotristatu) se nezměnila. Protože se ethyl-telotristát rychle přeměňuje na aktivní metabolit, který má > 25krát vyšší aktivitu než ethyl-telotristát, při současném užívání přípravku Xermelo s látkami snižujícími aciditu se nevyžaduje úprava dávky.

Eliminace

Po jedné perorální dávce 500 mg ¹⁴C-ethyl-telotristátu bylo zachyceno přibližně 93 % dávky. Většina byla eliminována do stolice.

Ethyl-telotristát a telotristat vykazují nízkou míru renální eliminace po perorálním podání (močí se vylučuje méně než 1 % dávky).

Po jedné perorální dávce 250 mg ethyl-telotristátu u zdravých dobrovolníků byly koncentrace ethyl-telotristátu v moči blízko hranice nebo pod hranicí kvantifikace (<0,1 ng/ml). Renální clearance telotristatu byla 0,126 l/h.

Zdánlivý biologický poločas ethyl-telotristátu u normálních zdravých dobrovolníků byl po jedné perorální dávce 500 mg ¹⁴C-ethyl-telotristátu přibližně 0,6 hodiny a zdánlivý biologický poločas jeho aktivního metabolitu byl 5 hodin. Po podávání 500 mg třikrát denně byl zdánlivý terminální biologický poločas přibližně 11 hodin.

Linearita/nelinearita

U pacientů léčených dávkou 250 mg 3krát denně byla pozorována slabá akumulace hladin telotristatu s mediánem míry akumulace, stanoveným na základě AUC_{0-4h}, 1,55 [minimum, 0,25; maximum, 5,00; n=11; 12. týden], s vysokou interindividuální variabilitou (% CV = 72 %). U pacientů léčených dávkou 500 mg 3krát denně (dvojnásobek doporučené dávky) byl pozorován medián míry akumulace, stanovený na základě AUC_{0-4h}, 1,095 [minimum, 0,274; maximum, 11,46; n=16; 24. týden], s vysokou interindividuální variabilitou (% CV = 141,8 %).

Na základě pozorované vysoké interindividuální variability nelze vyloučit kumulaci u skupiny pacientů s karcinoidovým syndromem.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Vliv věku na farmakokinetiku ethyl-telotristátu a jeho aktivního metabolitu nebyl jednoznačně vyhodnocen. U starších osob nebyla provedena žádná specifická studie.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena studie, která měla zjistit vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku jedné dávky 250 mg ethyl-telotristátu. Do studie bylo zařazeno 8 osob se závažnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu [eGFR ≤ 33 ml/min při screeningu a ≤40 ml/min v den před podáním dávky] a 8 osob s žádnou až lehkou poruchou funkce ledvin [eGFR ≥ 88 ml/min při screeningu a ≥83 ml/min v den před podáním dávky].

U osob se závažnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno zvýšení (1,3násobné) maximální expozice C_{max} ethyl-telotristátu a zvýšení (<1,52násobné) plazmatické expozice (AUC) a C_{max} jeho aktivního metabolitu telotristatu v porovnání s osobami zdravými nebo s lehkou poruchou funkce ledvin.

Variabilita hlavních plazmatických farmakokinetických parametrů LP-778902 byla vyšší u osob se závažnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin, přičemž hodnota CV% se pohybovala u osob

se závažnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin od 53,3 % pro C_{max} do 77,3 % pro AUC v porovnání s hodnotami 45,4 % pro C_{max} a 39,7 % pro AUC u osob s žádnou až lehkou poruchou.

Podání jedné dávky 250 mg bylo u osob se závažnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin dobře tolerováno.

Závažná až středně závažná porucha funkce ledvin celkově nevedla ke klinicky významné změně farmakokinetického profilu nebo bezpečnosti ethyl-telotristátu a jeho metabolitu telotristátu. U pacientů s lehkou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin, kteří nevyžadují dialýzu, proto není nutná úprava dávky. Vzhledem k pozorované vysoké variabilitě se jako preventivní opatření doporučuje, aby osoby se závažnou poruchou funkce ledvin byly sledovány s ohledem na známky snížené tolerance.

Účinnost a bezpečnost u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu vyžadujícím dialýzu ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vyžadující dialýzu) nebyly stanoveny.

Porucha funkce jater

Studie poruchy funkce jater byla provedena u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater a u zdravých subjektů. Po podání jednorázové dávky 500 mg byly expozice mateřské látky a jejímu aktivnímu metabolitu (založeno na AUC_{0-last}) v porovnání se zdravými subjekty u pacientů s lehkou poruchou funkce jater vyšší (2,3 a 2,4násobně) a se středně těžkou poruchou funkce jater vyšší (3,2 a 3,5násobně). Podání jedné 500mg dávky bylo dobře snášeno. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) může být nutné snížení dávky podle snášenlivosti (viz bod 4.2).

Další studie poruchy funkce jater byla provedena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u zdravých subjektů. Při jednorázové dávce 250 mg byla u pacientů s těžkou poruchou funkce jater expozice mateřské látky (AUC_t a C_{max}) zvýšena o 317,0 %, respektive 529,5 %, a expozice aktivnímu metabolitu (AUC_t , AUC_{inf} a C_{max}) byla zvýšena o 497 %, 500 % a 217 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Kromě toho byl prodloužen poločas aktivního metabolitu, tj. průměrný poločas byl 16,0 hodin u subjektů s těžkou poruchou jater v porovnání s hodnotou 5,47 hodin u zdravých subjektů. Na základě těchto zjištění se použití telotristat-etiprátu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nedoporučuje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů byl při perorálních dávkách telotristat-etiprátu $\geq 1000 \text{ mg/kg/den}$ pozorován pokles serotoninu (5-HT) v mozku. Hladiny 5-HIAA v mozku byly při všech hodnocených dávkách ethyl-telotristátu nezměněny. Jde o přibližně 14násobek expozice u člověka (celková AUC) při maximální doporučené dávce pro člověka (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 750 mg/den pro aktivní metabolit LP-778902.

Ve 26týdenní studii opakovaných dávek na potkanech byla hladina žádného pozorovaného nežádoucího účinku (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL) stanovena ve výši 50 mg/kg/den. Jde o přibližně 0,4násobek expozice u člověka (celková AUC) při MRHD 750 mg/den pro aktivní metabolit LP-778902. Při dávkách 200 a 500 mg/kg/den byla pozorována degenerace/nekróza v neglandulárních a/nebo glandulárních částech žaludku a/nebo zvýšený výskyt proteinových kapiček v glandulárních částech. Mikroskopické změny v gastrointestinálním traktu se během 4 týdnů rekonvalescence vrátily do původního stavu. Relevance těchto nálezů v gastrointestinálním traktu pro člověka není známa.

U psů byly při perorální dávce telotristat-etiprátu 200 mg/kg/den a 30 mg/kg/den, v uvedeném pořadí, pozorovány poklesy hladin 5-HT a 5-HIAA v mozku. Jde o přibližně 21násobek expozice u člověka (celková AUC) při MRHD 750 mg/den pro aktivní metabolit LP-778902. Po intravenózním podání aktivního metabolitu nebyly žádné poklesy hladin 5-HT a 5-HIAA v mozku pozorovány. Klinický význam poklesu 5-HIAA v mozku se současným poklesem 5-HT v mozku nebo bez něj není znám.

Ve 39týdenní studii toxicity opakovaných dávek u psů byla NOAEL, stanovena ve výši 300 mg/kg/den. Klinické známky byly omezeny na zvýšení četnosti tekuté stolice při všech dávkách. Jde o přibližně 20násobek expozice u člověka (celková AUC) při MRHD 750 mg/den pro aktivní metabolit LP-778902.

Kancerogenní potenciál telotristat-etiprátu byl studován u transgenních myší (26 týdnů) a potkanů (104 týdnů). Tyto studie potvrdily, že telotristat nezvyšuje výskyt nádorů u obou druhů a pohlaví v dávkách odpovídajících expozici aktivnímu metabolitu u myší přibližně 10-15násobně vyšší a u potkanů přibližně 2-4,5násobně vyšší než je expozice u člověka při MRHD.

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na samčí ani samičí fertilitu. Prenatální vývoj potkanů a králíků byl ovlivněn zvýšenou prenatální letalitou (zvýšení časně a pozdní resorpce plodu), nicméně nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na postnatální vývoj u potkanů. Hodnota NOAEL pro parentální/ maternální/ prenatální a postnatální toxicitu je u potkanů 500 mg/kg/den, což odpovídá 3 až 4násobku odhadované expozice aktivnímu metabolitu LP-778902 u člověka (AUC_{0-24}) při MRHD. U králíků je hodnota NOAEL pro maternální a prenatální toxicitu 125 mg/kg/den, což odpovídá 1,5 až 4násobku odhadované expozice aktivnímu metabolitu LP-778902 u člověka (AUC_{0-24}) při MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa
Hyprolosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Mastek (E553b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/PVC/Al blistr

Blistry jsou baleny v papírové krabičce.

Velikosti balení po 90 a 180 potahovaných tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 14. červen 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobceů odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xermelo 250 mg potahované tablety
ethylis telotristas

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje telotristati etipras odpovídající ethylis telotristas 250 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

90 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad z něj musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

xermelo

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xermelo 250 mg potahované tablety
ethylis telotristas

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

SERB SAS

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B.PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xermelo 250 mg potahované tablety ethylis telotristas

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xermelo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xermelo užívat
3. Jak se přípravek Xermelo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xermelo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xermelo a k čemu se používá

Co je přípravek Xermelo

Tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku ethyl-telotristát.

K čemu se přípravek Xermelo používá

Tento léčivý přípravek se používá u dospělých se stavem nazývaným „karcinoidový syndrom“. Ten nastává, když nádor nazývaný „neuroendokrinní nádor“ do krevního řečiště uvolňuje látku nazývanou serotonin.

Lékař Vám tento léčivý přípravek předepíše, jestliže se průjem nedá zvládat injekcemi jiných léků nazývaných „analogy somatostatinu“ (lanreotid nebo oktreetid). Během užívání přípravku Xermelo byste měl(a) nadále dostávat injekce těchto jiných léků.

Jak přípravek Xermelo funguje

Pokud nádor uvolňuje do krevního řečiště příliš velká množství serotoninu, můžete mít průjem. Tento léčivý přípravek funguje tak, že snižuje množství serotoninu vytvářené nádorem. To omezí průjem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xermelo užívat

Neužívejte přípravek Xermelo

- jestliže jste alergický(á) na telotristat nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Xermelo se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte onemocnění jater. To je proto, že tento přípravek se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. V případě, že se Vaše potíže s játry považují za lehké nebo středně těžké,

Váš lékař může rozhodnout, že Vám sníží denní dávku přípravku Xermelo. Lékař bude také sledovat Vaše játra.

- jestliže máte onemocnění ledvin v konečném stadiu nebo jste na dialýze, poraďte se se svým lékařem. To je proto, že tento přípravek nebyl studován u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadujícím dialýzu.

Sledujte nežádoucí účinky

Svého lékaře ihned informujte, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, které naznačují, že Vaše játra nemusí fungovat správně:

- pocit nevolnosti nebo nevolnost (nevysvětlitelný pocit na zvracení nebo zvracení), abnormálně tmavá moč, žlutá kůže nebo bělmo očí, bolesti v pravé horní části břicha.

Lékař provede krevní testy, aby zkontroloval játra, a rozhodne, zda máte pokračovat v užívání léku.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže se během užívání tohoto léku cítíte sklesle, deprimován(a) nebo pokud nemáte zájem o běžné činnosti nebo pokud Vám nedělají radost, protože u pacientů užívajících telotristat byly hlášeny deprese, depresivní nálada a snížený zájem.
- jestliže máte známky zácpy, protože telotristat snižuje frekvenci chození na stolicí.

Testy

- Váš lékař Vám může před tím, než začnete užívat tento lék, provést krevní testy, a může je provádět i během doby, kdy jej budete užívat. Bude je provádět kvůli kontrole normální funkce jater.

Děti a dospívající

Tento přípravek se nedoporučuje u pacientů mladších 18 let. To proto, že nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Xermelo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že přípravek Xermelo může mít vliv na způsob, jakým některé jiné léky fungují, a další léky mohou ovlivnit účinek přípravku Xermelo. To by mohlo znamenat, že lékař bude muset změnit dávku(dávky), které užíváte. Svého lékaře informujte o všech lécích. Ty zahrnují:

- léky na průjem. Přípravek Xermelo a tyto léky snižují frekvenci chození na stolicí a pokud se užívají současně, mohou vyvolat silnou zácpu. Lékař Vám bude možná muset změnit dávku léků.
- léky používané k léčbě epilepsie, jako je kyselina valproová.
- léky používané k léčbě neuroendokrinního nádoru, jako je sunitinib nebo everolimus.
- léky používané k léčbě depresí, jako je bupropion nebo sertralin.
- léky používané k zamezení odmítnutí transplantátu, jako je cyklosporin.
- léky používané ke snížení hladin cholesterolu, jako je simvastatin.
- perorální antikoncepce, jako je ethinylestradiol.
- léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku, jako je amlodipin.
- léky používané k léčbě některých typů rakoviny, jako je irinotekan, kapecitabin a flutamid.
- léky používané ke snížení pravděpodobnosti tvorby krevních sraženin, jako je prasugrel.
- oktreotid. Jestliže potřebujete léčbu podkožními injekcemi oktreotidu, musíte tuto injekci dostat nejméně 30 minut po užití přípravku Xermelo.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná nebo pokud byste mohla otěhotnět, nesmíte užívat tento lék. Není známo, jaký vliv by telotristat mohl mít na Vaše dítě.

Ženy musí během užívání tohoto přípravku užívat spolehlivou antikoncepci.

Pokud užíváte přípravek Xermelo, nesmíte kojit, protože tento lék se může dostat do těla dítěte a může dítě poškodit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xermelo může mít malý vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje. Pokud cítíte únavu, musíte předtím, než budete řídit dopravní prostředky nebo používat nástroje nebo obsluhovat stroje, vyčkat, dokud se nebudete cítit lépe.

Přípravek Xermelo obsahuje laktosu.

Přípravek Xermelo obsahuje laktosu (typ cukru). Pokud Vám Váš lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Xermelo obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Xermelo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Kolik přípravku máte užívat

Doporučená dávka je jedna tableta (250 mg) třikrát denně. Maximální dávka přípravku Xermelo je 750 mg za 24 hodin.

Váš lékař rozhodne jak dlouho budete přípravek Xermelo užívat.

Jestliže máte potíže s játry, lékař může rozhodnout, že Vám sníží denní dávku přípravku Xermelo.

Jak se přípravek užívá

- Přípravek vždy užívejte s jídlem.
- Během užívání přípravku Xermelo byste měl(a) nadále dostávat injekce analogů somatostatinu (lanreotidu nebo oktreotidu).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xermelo, než jste měl(a)

Můžete mít pocit nevolnosti nebo nevolnost, můžete mít průjem nebo bolest žaludku. Poradte se s lékařem. Balení léku vezměte s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xermelo

Jestliže zapomenete užít dávku, užíjte další v obvyklou dobu a zapomenutou dávku vynechejte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xermelo

Nepřestávejte užívat přípravek Xermelo bez rady s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

- pocit nevolnosti nebo nevolnost, abnormálně tmavá moč, žlutá kůže nebo bělmo očí, bolest v pravé horní části břicha. Může jít o známky toho, že játra nefungují správně. To lze rovněž prokázat změněnými výsledky krevních testů, jako je zvýšení jaterních enzymů: gamaglutamyltransferázy (velmi časté, mohou postihnout více než 1 z 10 osob), aminotransferáz a alkalické fosfatázy v krvi (časté, mohou postihnout až 1 z 10 osob).

Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest břicha
- pocit únavy nebo slabosti
- pocit na zvracení (nauzea)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- plynatost
- horečka
- bolest hlavy
- zácpa
- nafouklé břicho
- snížení chuti k jídlu
- otok (hromadění tekutin v těle)
- deprese, můžete pociťovat snížené sebevědomí, nedostatek motivace, smutek nebo špatnou náladu

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- tuhá spečená stolice (nepřůchodnost střev, fekalom), můžete pociťovat zácpu, vodnatý průjem, bledou kůži (anemie), pocit na zvracení, zvracení, ztrátu tělesné hmotnosti, bolest v zádech nebo bolesti žaludku, zejména po jídle, nebo snížení množství odcházející vody (snížení močení).

Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

- Potíže s dýcháním, rychlý srdeční tep, horečka, inkontinence (nekontrolovaný odchod moči), zmatenost, závrať nebo neklid.

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xermelo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xermelo obsahuje

- Léčivou látkou je ethylis telotristas. Jedna potahovaná tableta obsahuje telotristati etipras odpovídající ethylis telotristas 250 mg.
- Dalšími složkami jsou:
Jádro tablety: laktosa (viz bod 2 pod nadpisem „Přípravek Xermelo obsahuje laktosu“), hyprolosa, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.
Potahová vrstva: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521) a mastek (E553b).

Jak přípravek Xermelo vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety jsou bílé až téměř bílé, potahované, oválného tvaru. Každá tableta je přibližně 17 mm dlouhá a 7,5 mm široká, na jedné straně s vyraženým „T-E“ a na druhé s vyraženým „250“. Tablety jsou baleny v blistrech z PVC/PCTFE/PVC/Al. Blistry jsou baleny v papírové krabičce.

Papírové krabičky po 90 a 180 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francie

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.