

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Xermelo 250 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje telotristát-etiprát, čo zodpovedá 250 mg etyltelotristátu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 168 mg laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele až takmer biele, filmom obalené, oválne tablety (približne 17 mm dlhé a 7,5 mm široké) s vyrytým „T-E“ na jednej strane a „250“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Xermelo je indikované na liečbu hnačky pri karcinoidovom syndróme v kombinácii s liečbou somatostatínovými analógmi (SSA) u dospelých nedostatočne kontrolovaných liečbou SSA.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 250 mg trikrát denne.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Odporúča sa prehodnotiť prínos pokračujúcej liečby u pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu v priebehu uvedenej doby.

Na základe pozorovanej vysokej interindividuálnej variability, sa akumulácia v podskupine pacientov s karcinoidovým syndrómom nedá vylúčiť. Preto sa užívanie vyšších dávok neodporúča (pozri časť 5.2).

#### *Vynechané dávky*

V prípade vynechanej dávky by pacienti mali užiť nasledovnú dávku podľa naplánovaného dávkovacieho režimu. Pacienti by nemali užiť dvojitú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

#### *Špeciálna populácia*

##### *Starší ľudia*

Nie sú k dispozícii špecifické odporúčania na dávkovanie pre starších pacientov (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov, ktorí nevyžadujú dialýzu (pozri časť 5.2), s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna zmena dávky. Ako preventívne opatrenie sa

odporúča, aby pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek boli monitorovaní na príznaky zníženej znášanlivosti.

Použitie Xermela sa neodporúča u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia vyžadujúcich dialýzu (eGFR < 15 ml/min), pretože účinnosť a bezpečnosť Xermela u týchto pacientov neboli stanovené.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) môže byť potrebné znížiť dávku na 250 mg dvakrát denne podľa znášanlivosti. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) môže byť potrebné znížiť dávku na 250 mg jedenkrát denne podľa znášanlivosti.

Použitie telotristátu nie je odporúčané pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Neexistuje relevantný dôvod použitia telotristátu v pediatrickej populácii v indikácii karcinoidového syndrómu.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie

Xermelo by malo byť podávané s jedlom (pozri časť 5.1 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Zvýšenie hepatálnych enzýmov

V klinických štúdiách boli pozorované zvýšenia hepatálnych enzýmov (pozri časť 4.8). Ak je to klinicky indikované, laboratórne sledovanie hepatálnych enzýmov sa odporúča pred a počas liečby telotristátom. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča pravidelné sledovanie nežiaducich reakciách a zhoršenia pečenejších funkcií.

Pacientom, u ktorých sa vyvinú príznaky naznačujúce hepatálnu dysfunkciu, by sa mali vyšetriť pečenejšie enzýmy a podávanie telotristátu by malo byť prerušené, ak sa predpokladá poškodenie pečene. Liečba telotristátom sa nemá znovu začať, ak sa poškodenie pečene nedá vysvetliť inou príčinou.

#### Zápcha

Telotristát znižuje frekvenciu defekácií (bowel movement, BM). Zápcha bola hlásená u pacientov užívajúcich vyššiu dávku (500 mg). Pacienti by mali byť sledovaní na prejavy a príznaky zápch. Ak vznikne zápcha, použitie telotristátu a ďalších súbežných terapií ovplyvňujúcich motilitu čreva, by malo byť prehodnotené.

#### Depresívne poruchy

Depresia, depresívna nálada a znížený záujem boli uvádzané v klinických štúdiách a z post- marketingového sledovania u niektorých pacientov liečených telotristátom (pozri časť 4.8). Pacienti by mali zvážiť nahlásenie akýchkoľvek príznakov depresie, depresívnej nálady a zníženého záujmu svojmu lekárovi.

## Pomocné látky

### *Laktóza*

Xermelo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorbciou nesmú užívať tento liek.

### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok iných liekov na Xermelo

#### *Krátkodobo pôsobiaci oktreotid*

Súbežné podávanie krátkodobo pôsobiaceho oktreotidu so Xermelom významne znížilo systémovú expozíciu etyltelotristátu a telotristátu, aktívneho metabolitu (pozri časť 5.2). Krátkodobo pôsobiaci oktreotid by mal byť podaný najmenej 30 minút po podaní Xermela, ak je liečba krátkodobo pôsobiacim oktreotidom potrebná v kombinácii so Xermelom.

#### *Inhibítory karboxylesterázy 2 (CES2)*

Hodnota IC<sub>50</sub> pre inhibíciu metabolizmu etyltelotristátu prostredníctvom CES2 loperamidom bola 5,2 µM (pozri časť 5.2). V klinických štúdiách vo fáze 3 bol telotristát bežne kombinovaný s loperamidom bez dôkazu bezpečnostných rizík.

### Účinok Xermela na iné lieky

#### *Substráty CYP2B6*

Telotristát *in vitro* indukoval CYP2B6 (pozri časť 5.2). Súbežné použitie Xermela môže znížiť účinnosť liekov, ktoré sú substrátmi CYP2B6 (napr. kyselina valproová, bupropión, sertralín) znížením ich systémovej expozície. Odporúča sa sledovanie kvôli zníženému účinku.

#### *Substráty CYP3A4*

Súbežné použitie Xermela môže znížiť účinnosť liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatín, etinylestradiol, amlodipín, cyklosporín...) znížením ich systémovej expozície. Odporúča sa sledovanie kvôli zníženému účinku.

#### *Substráty karboxylesterázy 2 (CES2)*

Súbežné použitie Xermela môže zmeniť expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi CES2 (napr. prasugrel, irinotekan, kapecitabín a flutamid) (pozri časť 5.2). Ak je nevyhnutné súbežné podávanie, sledujte suboptimálnu účinnosť a nežiaduce reakcie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v plodnom veku

Ženám v plodnom veku by malo byť odporúčané užívať adekvátnu antikoncepciu počas liečby telotristátom.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití telotristátu etyl u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Užívanie Xermela sa neodporúča počas gravidity a u žien v plodnom veku bez použitia antikoncepcie.

### Dojčenie

Nie je známe, či sú etyltelotristát a jeho metabolit vylučované do materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené. Xermelo sa nemá užívať počas dojčenia.

## Fertilita

Neboli uskutočnené žiadne štúdie účinku telotristátu na ľudskú fertilitu. Telotristát nemal žiadny účinok na fertilitu v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Xermelo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní telotristátu sa môže prejavovať únava, pacientom s únavou treba odporučiť, aby sa zdržali vedenia vozidla alebo obsluhy strojov, kým symptómy neustúpia. (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie uvádzanými nežiaducimi účinkami u pacientov liečených telotristátom boli bolesť brucha (26 %), zvýšenie gamaglutamyltransferázy (11 %) a únava (10 %). Vo všeobecnosti boli miernej až stredne silnej intenzity. Najčastejšie uvádzanou nežiaducou reakciou vedúcou k prerušeniu liečby telotristátom bola bolesť brucha u 7,1 % pacientov (5/70).

### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Nežiaduce účinky uvádzané v súhrnnom súbore bezpečnostných údajov u 70 pacientov s karcinoidovým syndrómom liečených etyltelotristátom 250 mg trikrát denne v kombinácii s liečbou SSA v placebom kontrolovanom klinických sú štúdiách sú uvedené v Tabuľke 1. Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovných konvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1 – Nežiaduce účinky hlásené u pacientov liečených s Xermelom**

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla	
Psychické poruchy		Depresia, depresívna nálada	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha <sup>a</sup> , nauzea	Abdominálna distenzia, zápcha, flatulencia	Fekalóm <sup>c</sup> , intestinálna obštrukcia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie gamaglutamyltransferázy <sup>b</sup>	Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) zvýšenie alkalickej fosfatázy (ALP) v krvi	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Periférny edém, pyrexia	

<sup>a</sup> Bolesť brucha (vrátane bolesti v hornej a dolnej časti brucha)

<sup>b</sup> Zvýšenie gamaglutamyltransferázy (preferované výrazy zahŕňajú zvýšenie gamaglutamyltransferázy, gamaglutamyltransferázu a testy pečeňových funkcií mimo normy/zvýšenie pečeňových enzýmom kvôli ktorým bola zvýšená gamaglutamyltransferáza).

<sup>c</sup> Fekalóm bol pozorovaný len v klinickej štúdii v nárazovej dávke 500 mg (dvojnásobok odporúčanej dávky)

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### Zvýšenie pečeňových enzýmov

Zvýšenie ALT > 3 x hornej hranice normálnej hodnoty (ULN) alebo ALP > 2 ULN bolo hlásené u pacientov liečených telotristátom, najviac prípadov bolo hlásených pri vyššej dávke (500 mg). Neboli spojené so sprievodnými zvýšeniami v celkovom sérovom bilirubíne. Zvýšenia boli väčšinou reverzibilné po prerušení alebo znížení dávky, alebo sa upravili keď bola liečba udržiavaná na rovnakej dávke. Pre klinické opatrenia zvýšených pečeňových enzýmov, pozri časť 4.4.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Najčastejšie hláseným nežiaducim účinkom u pacientov liečených etyltelotristátom 250 mg trikrát denne bola bolesť brucha (25,7 %; 18/70) oproti placebo (19,7 %; 14/71). Abdominálna distenzia bola hlásená u 7,1 % pacientov (5/70) užívajúcich etyltelotristát 250 mg trikrát denne oproti 4,2 % v skupine na placebe (3/71). Flatulencia bola pozorovaná u 5,7 % pacientov (4/70) a 1,4 % (1/71) v skupinách s etyltelotristátom 250 mg a placebom v uvedenom poradí. Väčšina príhod bola miernej alebo strednej intenzity a liečba v štúdií nebola obmedzená.

Zápcha bola hlásená u 5,7 % pacientov (4/70) v skupine s etyltelotristátom 250 mg a u 4,2 % pacientov (3/71) v skupine na placebe. Závažná zápcha bola pozorovaná u 3 pacientov liečených vyššou dávkou (500 mg) v celej populácii sledovanej s ohľadom na bezpečnosť (239 pacientov).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

S predávkovaním telotristátom u ľudí sú obmedzené klinické skúsenosti. Po podaní jednorazovej dávky 1 500 mg zdravým osobám vo fáze 1 štúdie, boli hlásené gastrointestinálne poruchy zahŕňajúce nauzeu, hnačku, bolesť brucha, zápchu a vracanie.

### Liečba

Liečba predávkovania by mala zahŕňať všeobecnú liečbu príznakov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus: Rôzne liečivá tráviaceho traktu a metabolizmu, ATC kód: A16AX15

#### Mechanizmus účinku

Prodrug forma liečiva (etyltelotristát) aj jeho aktívny metabolit (telotristát) sú inhibítormi L-tryptofánhydroxyláz (TPH1 a TPH2, čo sú enzýmy limitujúce rýchlosť biosyntézy sérotonínu). Sérotonín zohráva významnú úlohu v regulácii viacerých hlavných fyziologických procesoch, zahŕňajúcich sekréciu, motilitu, zápal a citlivosť gastrointestinálneho traktu, a je nadmerne vylučovaný u pacientov s karcinoidovým syndrómom. Prostredníctvom inhibície periférnej TPH1 telotristát znižuje produkciu sérotonínu, a tým zmierňuje symptómy spojené s karcinoidovým syndrómom.

#### Farmakodynamické účinky

V štúdiách fázy 1 viedlo podávanie etyltelotristátu zdravým osobám (dávkovacie rozmedzie: 100 mg raz denne až 500 mg trikrát denne) v porovnaní s placebom ku štatisticky významnému zníženiu východiskových hodnôt celkového sérotonínu v krvi a kyseliny 5-hydroxyindolctovej (u5-HIAA) v moči za 24 hodín.

U pacientov s karcinoidovým syndrómom viedol telotristát ku zníženiu u5-HIAA (pozri Tabuľku 3 týkajúcu sa štúdie TELESTAR a informácie o štúdiu TELECAST). V oboch štúdiách fázy 3 bolo štatisticky významné zníženie u5-HIAA v porovnaní s placebom pozorované pri etyltelotristáte v dávke 250 mg trikrát denne.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť telotristátu v liečbe karcinoidového syndrómu u pacientov s metastazujúcimi neuroendokrinnými nádormi liečených SSA, bola stanovená v 12-týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej, multicentrickej štúdiu fázy 3 u dospelých pacientov, ktorá zahŕňala 36-týždňové predĺženie, počas ktorého boli všetci pacienti liečení telotristátom v otvorenom usporiadaní (štúdia TELESTAR).

Celkom 135 pacientov bolo hodnotených s ohľadom na účinnosť. Priemerný vek bol 64 rokov (rozmedzie 37 až 88 rokov), 52 % boli muži a 90 % boli pacienti bielej rasy. Všetci pacienti mali dobre diferencované metastazujúce neuroendokrinné nádory a karcinoidový syndróm. Boli liečení SSA a mali  $\geq 4$  defekácie denne.

Štúdia zahŕňala 12-týždňové obdobie dvojito zaslepenej liečby (double-blind treatment, DBT), v ktorom pacienti na začiatku dostávali placebo (n = 45), etyltelotristát 250 mg (n = 45) alebo vyššiu dávku (etyltelotristát 500 mg; n = 45) trikrát denne. Počas štúdie bolo pacientom dovolené použitie záchranného lieku (krátkodobo pôsobiaci SSA) a lieky proti hnačke na úľavu od príznakov, bolo však požadované, aby v priebehu DBT boli na stabilnej dávke dlhodobo pôsobiaceho analógu somatostatínu. Xermelo sa užívalo v čase 15 minút pred jedlom alebo do 1 hodiny po jedle.

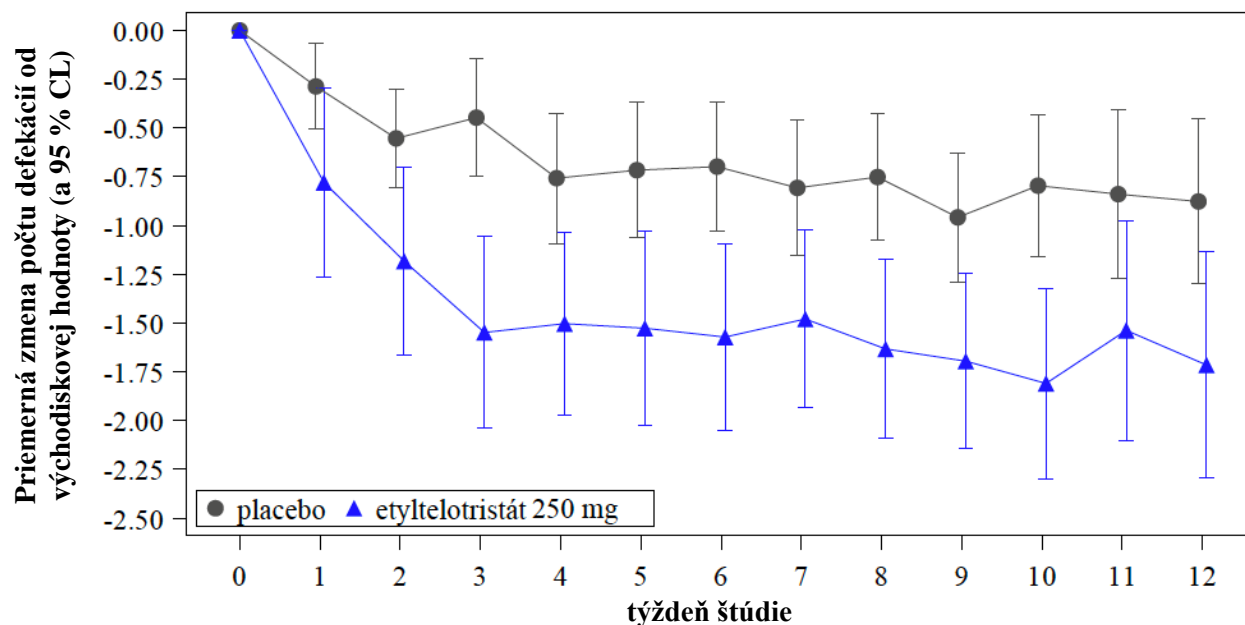
**Tabuľka 2: Odpoveď meraná defekáciou (BM) (štúdia TELESTAR)**

	Parameter	Placebo	Etyltelotristát 250 mg tid
<b>Východiskový počet defekácií/deň</b>	Počet pacientov	45	45
	Východisková priemerná hodnota (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
<b>Primárny klinický ukazovateľ: zmena počtu defekácií/deň v priemere za 12 týždňov</b>	Počet pacientov	45	45
	Priemerná zmena za 12 týždňov: stredná hodnota (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
<b>ANCOVA<sup>a</sup></b>	Priemerná hodnota rozdielu metódou najmenších štvorcov	---	-0,6
	97,5% CL pro rozdiel	---	-1,16, -0,06
	Hodnota p	---	0,01
<b>Percento pacientov s trvalou odpoveďou<sup>b</sup></b>	Počet pacientov	45	45
	Respondéri, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) <sup>c</sup>
BM – bowel movement; počet defekácií; CL = konfidenčný limit; tid = trikrát denne; SD = štandardná odchýlka			
<sup>a</sup> Analýza kovariancie zahŕňajúca stratifikáciu podľa liečebnej skupiny a 5-HIAA v moči pri randomizácii ako fixný efekt a východiskový počet defekácií ako fixný kovariát.			
<sup>b</sup> Definované ako podiel respondérov s $\geq 30$ % znížením počtu denných defekácií pre $\geq 50$ % času trvania DBT.			
<sup>c</sup> p = 0,01			

Keď sa pozoroval úplný účinok telotristátu (počas posledných 6 týždňov DBT), podiel respondérov s najmenej 30 % znížením počtu defekácií bol 51 % (23/45) v skupine liečenej 250 mg v porovnaní s 22 % (10/45) v skupine na placebo (*post-hoc* analýza).

V 12-týždňovom období štúdie DBT bolo priemerné zníženie počtu defekácií pri liečbe telotristátom pozorované už po 3 týždňoch, pričom k najvýraznejšiemu zníženiu v porovnaní s placebom došlo počas posledných 6 týždňov dvojito zaslepeného obdobia (pozri Obrázok 1).

**Obrázok 1 – Priemerná hodnota zmeny východiskových hodnôt počtu defekácií podľa týždňa trvania štúdie v priebehu DBT, populácia všetkých zaradených pacientov**



Poznámka: tento obrázok znázorňuje aritmetický priemer zmien počtu defekácií (počet/deň) oproti východiskovej hodnote pri 95 % CL (založené na normálnom odhade) spočítaný pre každý týždeň.

Podiely pacientov hlásiacich zníženie počtu defekácií oproti východiskovým hodnotám (priemer za 12 týždňov) boli:

- Pacienti s priemerným znížením najmenej o 1 defekáciu denne: 66,7 % (etyltelotristát 250 mg) a 31,1 % (placebo);
- Pacienti s priemerným znížením najmenej o 1,5 defekácie denne: 46,7 % (etyltelotristát 250 mg) a 20,0 % (placebo);
- Pacienti s priemerným znížením najmenej o 2 defekácie denne: 33,3 % (etyltelotristát 250 mg) a 4,4 % (placebo).

**Tabuľka 3: východiskové hodnoty vylučovania u5-HIAA a hodnoty v 12. týždni (štúdia TELESTAR)**

	Parameter	Placebo	Etyltelotristát 250 mg tid
<b>Východisková hodnota vylučovania u5-HIAA (mg/24 hodín)</b>	Počet pacientov	44	42
	Východisková priemerná hodnota <sup>a</sup> (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
<b>Percento zmeny východiskových hodnôt vylučovania u5-HIAA</b>	Počet pacientov	28	32
	Percento zmeny po 12 týždňoch: stredná hodnota (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)



Parameter	Placebo	Etyltelotristát 250 mg tid
<b>(mg/24 hodín) po 12 týždňoch</b>	Odhad rozdielu v liečbe (95 % CL) <sup>b</sup>	-53,4 <sup>c</sup> (-69,32; -38,79)
CL = konfidenčný limit; tid = trikrát denne; SD = štandardná odchýlka; u5-HIAA = kyselina 5-hydroxyindolactová v moči.		
<sup>a</sup> Východiskové údaje získané od všetkých pacientov na začiatku sledovania.		
<sup>b</sup> Štatistické testy použitím blokovaného dvojvýberového Wilcoxonovho testu (Wilcoxon Rank Sum statistic; van Elterenov test) stratifikovaný podľa stratifikácie u5-HIAA pri randomizácii. Hodnoty CL boli založené na Hodgesovom-Lehmannovom estimátore k mediánu párovanému rozdielu.		
<sup>c</sup> p < 0,001		

V klinických ukazovateľoch sčervenenie a bolesť brucha nebol zistený žiadny významný rozdiel medzi liečenými skupinami.

*Post-hoc* analýza preukázala, že priemerný počet denných injekcií krátkodobo pôsobiacich SSA použitých ako záchranná liečba počas 12-týždňového dvojito zaslepeného obdobia bol 0,3 v skupine liečenej etyltelotristátom v dávke 250 mg a 0,7 v skupine na placebo.

Bola vykonaná vopred špecifikovaná podštúdia spočívajúca vo výstupnom rozhovore s pacientmi, ktorá u 35 pacientov hodnotila relevanciu a klinický význam zlepšenia príznakov. Otázky boli kladené zaslepeným účastníkom s cieľom ďalej charakterizovať stupeň zmeny zaznamenananej v priebehu štúdie. 12 pacientov bolo „veľmi spokojných“, pričom všetci užívali telotristát. Podiely pacientov, ktorí boli „veľmi spokojní“, boli 0/9 (0 %) pri placebe, 5/9 (56 %) pri etyltelotristáte 250 mg trikrát denne a 7/15 (47 %) pri vyššej dávke etyltelotristátu.

Celkom 18 pacientov (13,2 %) predčasne ukončilo účasť v štúdiu počas obdobia dvojito zaslepenej liečby, z toho 7 pacientov bolo zo skupiny liečenej placebo, 3 zo skupiny liečenej etyltelotristátom v dávke 250 mg a 8 zo skupiny liečenej vyššou dávkou. Na konci 12-týždňového dvojito zaslepeného obdobia vstúpilo 115 pacientov (85,2 %) do 36-týždňovej otvorenej predĺženej fázy, v ktorej boli všetci pacienti titrovaní na vyššiu dávku etyltelotristátu (500 mg) trikrát denne.

V štúdiu fázy 3 s podobným usporiadaním (TELECAST) bolo celkom 76 pacientov hodnotených na účinnosť. Priemerný vek bol 63 rokov (rozmedzie 35 až 84 rokov), 55 % boli muži a 97 % boli pacienti bielej rasy.

Všetci pacienti mali dobre diferencovaný metastazujúci neuroendokrinný nádor s karcinoidovým syndrómom. Väčšina pacientov (92,1 %) mala menej ako 4 defekácie za deň a všetci s výnimkou 9 boli liečení analógom somatostatínu.

Primárny klinický ukazovateľ bolo percento zmeny východiskových hodnôt u5-HIAA za 12 týždňov. Priemerná hodnota východiskovej hodnoty vylučovania u5-HIAA bola 69,1 mg/24 hodín v skupine liečenej 250 mg (n = 17) a 84,8 mg/24 hodín v skupine na placebo (n = 22). Percento zmeny východiskových hodnôt vylučovania u5-HIAA po 12 týždňoch bolo +97,7 % v skupine na placebo oproti -33,2 % v skupine liečenej 250 mg.

Priemerná hodnota východiskovej hodnoty počtu defekácií za deň bola 2,2 v skupine na placebo (n = 25) a 2,5 v skupine liečenej 250 mg (n = 25). Zmena východiskovej hodnoty počtu defekácií za deň po 12 týždňoch bola v priemere +0,1 v skupine na placebo a -0,5 v skupine liečenej 250 mg. Pri etyltelotristáte v dávke 250 mg bolo preukázané, že konzistencia stolice meraná pomocou bristolskej stupnice typov stolice sa v porovnaní s placebo zlepšila. V skupine liečenej etyltelotristátom v dávke 250 mg malo pretrvávajúcu odpoveď (definovanú v Tabuľke 2) 40 % pacientov (10/25) v porovnaní s 0 % v skupine na placebo (0/26) (p = 0,001).

Dlhodobá bezpečnosť a znášateľnosť telotristátu sa hodnotila v nepivotnej (nerandomizovanej) fáze 3, multicentrickej, otvorenej, dlhodobej extenzívnej štúdií. Pacienti, ktorí sa zúčastnili na akejkoľvek štúdií karcinoidného syndrómu, Xermelo fázy 2 alebo fázy 3, boli spôsobilí vstúpiť do štúdie pri rovnakej hodnote dávky a režime, aký bol určený v ich pôvodnej štúdií, najmenej 84 týždňov liečby. Neboli zistené žiadne nové významné bezpečnostné signály. Sekundárnym cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť zmeny v kvalite života pacientov (KŽP) do 84. týždňa. KŽP bola v priebehu štúdie spravidla stabilná.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Xermelo vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe karcinoidového syndrómu (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika etyltelotristátu a jeho aktívneho metabolitu bola popísaná u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s karcinoidovým syndrómom.

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom bol etyltelotristát rýchlo absorbovaný a takmer úplne konvertovaný na aktívny metabolit. Maximálne plazmatické koncentrácie etyltelotristátu boli dosiahnuté za 0,53 až 2 hodiny a pri aktívnom metabolite za 1,50 až 3,00 hodiny po perorálnom podaní.

Po podaní jednotlivej dávky 500 mg etyltelotristátu (dvojnásobok odporúčanej dávky) za podmienok nalačno u zdravých osôb priemerné  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  boli 4,4 ng/ml a 6,23 ng.h/ml v uvedenom poradí pre etyltelotristát. Priemerné  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  boli 610 ng/ml a 2 320 ng.h/ml v uvedenom poradí pre telotristát.

U pacientov s karcinoidovým syndrómom liečených dlhodobo pôsobiacimi SSA takisto došlo k rýchlej konverzii etyltelotristátu na aktívny metabolit. V rámci celkovej farmakokinetiky bola pozorovaná vysoká variabilita (v rozmedzí CV 18 % až 99 %) parametrov etyltelotristátu a jeho aktívneho metabolitu. Priemerné hodnoty farmakokinetických parametrov etyltelotristátu a jeho aktívneho metabolitu sa medzi 24. a 48. týždňom javili nezmenené, čo naznačuje, že rovnovážny stav bol dosiahnutý v 24. týždni alebo skôr.

#### Vplyv potravy

V štúdií vplyvu potravy viedlo podanie etyltelotristátu 500 mg s jedlom s vysokým obsahom tuku k vyššej expozícii materskému liečivu ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  a  $AUC_{0-∞}$  boli v porovnaní so stavom nalačno o 112 %; 272 % a o 264 % vyššie v uvedenom poradí) a jeho aktívnemu metabolitu ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  a  $AUC_{0-∞}$  boli v porovnaní so stavom nalačno o 47 %; 32 % a o 33 % vyššie v uvedenom poradí).

#### Distribúcia

Viac ako 99 % etyltelotristátu a jeho aktívneho metabolitu sa viaže na ľudské plazmatické proteíny.

#### Biotransformácia

Po perorálnom podaní podstupuje etyltelotristát hydrolyzu na aktívny a hlavný metabolit sprostredkovaný karboxylesterázami. Jediným metabolitom telotristátu (aktívny metabolit), ktorý tvoril viac ako 10 % celkovej plazmatickej koncentrácie látok vzniknutých z liečiva, bol jeho oxidačný dekarboxylovaný deaminovaný metabolit LP-951757. V štúdií hmotnostnej rovnováhy bola systémová expozícia LP-951757 okolo 35 % systémovej expozície telotristátu (aktívneho metabolitu). *In vitro* bol LP-951757 farmakologicky inaktívny vo vzťahu k TPH1 (tryptofánhydroxyláza typu 1).

## Interakcie

### Cytochrómy

#### CYP2B6

*In vitro* telotristát (aktívny metabolit) spôsobil v závislosti na koncentrácii zvýšenie hladín CYP2B6 mRNA (> 2-násobné zvýšenie a > 20 % oproti pozitívnej kontrole, maximálny pozorovaný účinok bol podobný ako pri pozitívnej kontrole), čo naznačuje možnú indukciu CYP2B6 (pozri časť 4.5).

#### CYP3A4

Na základe zistení *in vitro* nebolo preukázané, že by etyltelotristát a jeho aktívny metabolit boli induktormi CYP3A4 pri systémovo významných koncentráciách. Vzhľadom na nízku rozpustnosť *in vitro* potenciál etyltelotristátu ako induktora CYP3A4 nebol hodnotený pri koncentráciách očakávaných na úrovni čreva.

*In vitro* etyltelotristát sa podieľa na alosterickej interakcii s CYP3A4, čo má zároveň za následok zníženú konverziu midazolamu na 1'-OH-MDZ a zvýšenú konverziu na 4-OH-MDZ.

V klinickej štúdii liekových interakcií (drug-drug interaction, DDI) uskutočnenej *in vivo* s midazolamom (citlivý substrát CYP3A4) po opakovanom podaní etyltelotristátu bola systémová expozícia súbežne podávaného midazolamu signifikantne znížená (pozri časť 4.5). Po súbežnom podaní 3 mg midazolamu po 5 dňoch liečby etyltelotristátom v dávke 500 mg trikrát denne (dvojnásobok odporúčanej dávky) sa priemerná hodnota  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  midazolamu znížila o 25 % a o 48 % v uvedenom poradí, v porovnaní s podaním samotného midazolamu. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  pre aktívny metabolit, 1'-hydroxymidazolam, sa takisto znížili, a to o 34 % a o 48 % v uvedenom poradí.

### Iné cytochrómy

Na základe zistení *in vitro* sa neočakáva žiadna klinicky významná interakcia s inými cytochrómami P450.

### Karboxylesterázy

Hodnota  $IC_{50}$  pre inhibíciu metabolizmu etyltelotristátu prostredníctvom CES2 loperamidom bola 5,2  $\mu M$  (pozri časť 4.5).

*In vitro* etyltelotristát inhiboval CES2, pričom  $IC_{50}$  bola približne 0,56  $\mu M$ .

### Transportéry

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

*In vitro* etyltelotristát inhiboval P-gp, ale jeho aktívny metabolit v klinicky významných koncentráciách nepôsobil inhibične.

Etyltelotristát inhiboval transport sprostredkovaný MRP-2 (98 % inhibícia).

V špecifickej klinickej štúdii DDI sa po podaní jednotlivej dávky 180 mg fexofenadínu súbežne s dávkou 500 mg etyltelotristátu dvakrát denne (dvojnásobok odporúčanej dávky) podávanej po dobu 5 dní sa hodnoty  $C_{max}$  a AUC fexofenadínu (substrátu P-gp a MRP-2) zvýšili o 16 %. Na základe pozorovaného malého zvýšenia nie sú klinicky významné interakcie so substrátmi P-gp a MRP-2 pravdepodobné.

#### Proteín rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP)

*In vitro* etyltelotristát inhiboval BCRP ( $IC_{50} = 20 \mu M$ ), ale jeho aktívny metabolit telotristát nevykazoval žiadnu významnú inhibíciu aktivity BCRP ( $IC_{50} > 30 \mu M$ ). Potenciál *in vivo* interakcie prostredníctvom inhibície BCRP sa považuje za nízky.

### Ostatné transportéry

Na základe zistení *in vitro* sa neočakáva žiadna klinicky relevantná interakcia s ostatnými transportnými bielkovinami.

### *Krátkodobo pôsobiaci oktreotid*

Štúdia skúmajúca účinok krátkodobo pôsobiaceho oktreotidu (3 dávky 200 µg injekčne subkutánne po 8 hodinách) na farmakokinetiku jednorazovej dávky telotristátu ehylenu 500 mg u zdravých dobrovoľníkov preukázala 86 % a 81 % zníženie geometrického priemeru  $C_{max}$  a AUC etyltelotristátu (pozri časť 4.5). V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej multicentrickej klinickej štúdiu trvajúcej 12 týždňov u dospelých pacientov s karcinoidovým syndrómom liečených dlhodobo pôsobiacimi SSA nebolo pozorované zníženie expozície.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

#### *Látky znižujúce aciditu*

Súčasné užívanie telotristát etiprátu (Xermelo, hippurátová soľ etyltelotristátu) s látkami znižujúcimi aciditu (omeprazol a famotidín) ukázali, že AUC etyltelotristátu sa zvýšila 2-3-násobne, zatiaľ čo AUC aktívneho metabolitu (telotristátu) nebola zmenená. Keďže etyltelotristát sa rýchlo premieňa na svoj aktívny metabolit, ktorý je > 25-násobne aktívnejší ako etyltelotristát, nie je potrebná úprava dávky pri použití lieku Xermelo s látkami znižujúcimi aciditu.

#### Eliminácia

Po jednorazovej perorálnej dávke 500 mg  $^{14}C$ -etyltelotristátu sa zachytilo približne 93 % dávky. Väčšina bola vylúčená v stolici.

Etyltelotristát a telotristát majú po perorálnom podaní nízku renálnu elimináciu (menej ako 1 % dávky získanej z moču).

Po jednorazovej perorálnej dávke 250 mg etyltelotristátu u zdravých dobrovoľníkov boli koncentrácie etyltelotristátu v moči blízko alebo pod hranicou kvantifikácie (< 0,1 ng/ml). Renálny klírens telotristátu bol 0,126 l/h.

Zdanlivý biologický polčas etyltelotristátu u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovej perorálnej dávke 500 mg  $^{14}C$ -telotristátu bol približne 0,6 hodiny a pre jeho aktívny metabolit 5 hodín. Po podaní dávky 500 mg trikrát denne bol zdanlivý terminálny polčas približne 11 hodín.

#### Linearita/nelinearita

U pacientov liečených dávkou 250 mg trikrát denne bola pozorovaná mierna akumulácia hladín telotristátu s priemernou mierou akumulácie stanovenou na základe  $AUC_{0-4h}$  1,55 (minimum, 0,25; maximum, 5,00; n = 11; 12. týždeň] s vysokou interindividuálnou variabilitou (% CV = 72 %).

U pacientov liečených dávkou 500 mg trikrát denne (dvojnásobok odporúčanej dávky) sa pozorovala priemerná miera akumulácie stanovená na základe  $AUC_{0-4h}$  1,095 (minimum, 0,274; maximum, 11,46; n = 16; 24. týždeň] s vysokou interindividuálnou variabilitou (% CV = 141,8 %).

Vzhľadom na vysokú interindividuálnu variabilitu, nemožno vylúčiť akumuláciu u podskupiny pacientov s karcinoidovým syndrómom.

#### Osobitné populácie

##### *Starší ľudia*

Vplyv veku na farmakokinetiku etyltelotristátu a jeho aktívneho metabolitu nebol jednoznačne vyhodnotený. Neboli vykonané žiadne špecifické štúdie v populácii starších pacientov.

##### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

Uskutočnila sa štúdia s cieľom zistiť vplyv renálnej insuficiencie na farmakokinetiku jednorazovej dávky etyltelotristátu 250 mg. Do štúdie bolo zahrnutých osem jedincov s ťažkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí nevyžadovali dialýzu (eGFR  $\leq$  33 ml/min pri skríningu a  $\leq$  40 ml/min v deň pred podaním dávky) a osem zdravých jedincov s ľahkou poruchou (eGFR  $\geq$  88 ml/min pri skríningu a  $>$  83 ml/min v deň pred podaním dávky).

U jedincov s ťažkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie (1,3-násobné) maximálnej expozície  $C_{max}$  etyltelotristátu a zvýšenie (< 1,52-násobku) plazmatickej expozície (AUC) a  $C_{max}$  jeho aktívneho metabolitu telotristátu v porovnaní so zdravými jedincami s ľahkou poruchou.

Variabilita hlavných PK parametrov plazmy LP-778902 bola vyššia u jedincov s ťažkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, s CV % v rozmedzí od 53,3 % pre  $C_{max}$  do 77,3 % pre AUC v porovnaní so 45,4 % pre  $C_{max}$  a 39,7 % pre AUC u zdravých jedincov s ľahkou poruchou.

U jedincov s ťažkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek bolo podávanie jednorazovej dávky 250 mg dobre tolerované.

Ťažká až stredne ťažká porucha funkcie obličiek celkovo nevedla ku klinicky významnej zmene profilu PK alebo bezpečnosti etyltelotristátu a jeho metabolitu telotristátu. U pacientov, ktorí nevyžadujú dialýzu, s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek preto nie je potrebná úprava dávky. Vzhľadom na vysokú pozorovanú variabilitu sa ako preventívne opatrenie odporúča, aby sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sledovali prejavy zníženej znášateľnosti.

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia, ktorí vyžadujú dialýzu (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), neboli stanovené.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Štúdia s poruchou funkcie pečene bola vykonaná u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a u zdravých jedincov. Pri jednorazovej dávke 500 mg boli expozície materskému liečivu a jeho aktívnemu metabolitu (na základe  $AUC_{0-last}$ ) v porovnaní so zdravými osobami u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene a so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene vyššie (2,3- a 2,4-násobne pri ľahkej poruche a 3,2- a 3,5-násobne pri stredne ťažkej poruche). Podanie jednotlivej dávky 500 mg bolo dobre znášané. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) môže byť potrebné zníženie dávky na základe znášateľnosti (pozri časť 4.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u zdravých jedincov sa vykonala ďalšia štúdia ohľadom poruchy funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene sa pri jednorazovej dávke 250 mg expozícia materskej zlúčeniny ( $AUC_t$  a  $C_{max}$ ) zvýšila o 317,0 %, respektíve 529,5 %, a aktívneho metabolitu ( $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$  a  $C_{max}$ ) o 497 %, 500 % a 217 % respektíve. Okrem toho sa predĺžil polčas aktívneho metabolitu, t.j. priemerný polčas bol 16,0 hodín u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní s 5,47 hodín u zdravých jedincov. Na základe týchto zistení sa neodporúča používať telotristát-etiprát u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu.

U potkanov bol pri perorálnych dávkach telotristát-etiprátu  $\geq 1\ 000$  mg/kg/deň pozorovaný pokles sérotonínu (5-HT) v mozgu. Hladiny 5-HIAA v mozgu boli pri všetkých hodnotených dávkach etyltelotristátu nezmenené. Ide o približne 14-násobok expozície u človeka (celková AUC) pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) 750 mg/deň pre aktívny metabolit LP-778902.

V 26-týždňovej štúdii s opakovanými dávkami na potkanoch bola hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL), stanovená na 50 mg/kg/deň. Ide o približne 0,4-násobok expozície u človeka (celková AUC) pri MRHD 750 mg/deň pre aktívny metabolit LP-778902. Pri dávkach 200 a 500 mg/kg/deň bola pozorovaná degenerácia/nekróza v neglandulárnych a/alebo glandulárnych častiach žalúdka a/alebo zvýšený výskyt proteínových kvapôčiek v glandulárnych častiach. Mikroskopické zmeny v gastrointestinálnom trakte sa počas 4 týždňov rekonvalescencie vrátili do pôvodného stavu. Relevancia týchto nálezov v gastrointestinálnom trakte pre človeka nie je známa.

U psov boli pri perorálnej dávke telotristát-etiprátu 200 mg/kg/deň a 30 mg/kg/deň v uvedenom poradí, pozorované poklesy hladín 5-HT a 5-HIAA v mozgu. Ide o približne 21-násobok expozície u človeka (celková AUC) pri MRHD 750 mg/deň pre aktívny metabolit LP-778902. Po intravenóznom podaní aktívneho metabolitu neboli pozorované žiadne poklesy hladín 5-HT a 5-HIAA v mozgu. Klinický význam poklesu 5-HIAA v mozgu so súčasným poklesom 5-HT v mozgu alebo bez neho nie je známy.

V 39-týždňovej štúdií s opakovanými dávkami u psov bola NOAEL, stanovená na 300 mg/kg/deň. Klinické prejavy boli obmedzené na zvýšenie početnosti tekutej stolice pri všetkých dávkach. Ide o približne 20-násobok expozície u človeka (celková AUC) pri MRHD 750 mg/deň pre aktívny metabolit LP-778902.

Karcinogénny potenciál telotristát etiprátu bol študovaný na transgénnych myšiach (26 týždňov) a potkanoch (104 týždňov). Tieto štúdie potvrdili, že telotristát nezvyšuje incidenciu nádorov u oboch druhov a pohlaví v dávkach zodpovedajúcich expozícii aktívnemu metabolitu pri MRHD u myší a potkanov približne 10- až 15-násobne a 2- až 4,5-násobne vyššej ako je expozícia u ľudí, v uvedenom poradí.

U potkanov neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky na samčiu ani samičiu fertilitu. Prenatálny vývin potkanov a králikov bol ovplyvnený zvýšenou prenatálnou letalitou (zvýšenie včasnej a neskorej resorpcie plodu), neboli však zaznamenané žiadne nežiaduce účinky na postnatálny vývin potkanov. Hodnota NOAEL pre parentálnu/maternálnu/prenatálnu a postnatálnu toxicitu je u potkanov 500 mg/kg/deň, čo zodpovedá 3- až 5-násobku odhadovanej expozície aktívnemu metabolitu LP-778902 u človeka ( $AUC_{0-24}$ ) pri MRHD. U králikov je hodnota NOAEL pre maternálnu a prenatálnu toxicitu 125 mg/kg/deň, čo zodpovedá 1,5- až 4-násobku odhadovanej expozície aktívnemu metabolitu LP-778902 u človeka ( $AUC_{0-24}$ ) pri MRHD.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

laktóza  
hydroxypropylcelulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearan horečnatý  
koloidný bezvodý oxid kremičitý

#### Obal tablety

polyvinylalkohol (E1203)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 3350 (E1521)  
mastenec (E553b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PCTFE/PVC/Al blister

Blistre sú balené v škatuľke.

Veľkosti balenia po 90 a 180 potiahnuté filmom tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Francúzsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. september 2017

Dátum posledného obnovenia: 14. jún 2022

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**



## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- Vždy, keď sa zmení systém riadenia rizík, najmä v dôsledku prijatia nových informácií, ktoré môžu viesť k významnej zmene profilu prínos/riziko, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého míľnika (dohľad nad liekmi alebo minimalizácia rizika).

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**PAPIEROVÁ ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Xermelo 250 mg filmom obalené tablety  
etyltelotristát

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje telotristát-etiprát, čo zodpovedá 250 mg etyltelotristátu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

filmom obalená tableta

90 filmom obalených tabliet  
180 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

xermelo

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC {číslo}  
SN {číslo}  
NN {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Xermelo 250 mg filmom obalené tablety  
etyltelotristát

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

SERB SAS

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Xermelo 250 mg filmom obalené tablety etyltelotristát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Xermelo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xermelo
3. Ako užívať Xermelo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xermelo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Xermelo a na čo sa používa**

##### **Čo je Xermelo**

Tento liek obsahuje liečivo etyltelotristát.

##### **Na čo sa Xermelo používa**

Tento liek je určený na liečbu karcinoidového syndrómu. Dochádza k nemu keď nádor, nazývaný „neuroendokrinný nádor“, uvoľňuje látku nazývanú sérotonín do krvného obehu.

Váš lekár vám predpíše tento liek, ak nie je hnačka dobre kontrolovaná inými liekmi vo forme injekcie nazývanými "analógy somatostatínu" (lanreotid alebo oktreetid). Počas užívania Xermela by ste mali pokračovať v podávaní injekcií týchto liekov.

##### **Ako Xermelo účinkuje**

Keď nádor uvoľní príliš veľa sérotonínu do krvného obehu, môže to spôsobiť hnačku. Tento liek účinkuje znížením množstva sérotonínu, ktorý tvorí nádor, čo zmierni hnačku.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xermelo**

##### **Neužívajte Xermelo**

- ak ste alergický na telotristát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Xermelo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- ak máte problémy s pečťou. Je to preto, lebo tento liek sa neodporúča pacientom s ťažkou poruchou pečene. Váš lekár môže rozhodnúť o znížení dennej dávky Xermela, v prípadoch, že vaše problémy s pečťou sú ľahké alebo stredne ťažké. Váš lekár tiež bude sledovať vašu pečť.
- ak máte konečné štádium ochorenia obličiek alebo ste na dialýze. Je to preto, že tento liek nebol testovaný u pacientov s konečným štádiom ochorenia obličiek, vyžadujúcich dialýzu.



### ***Sledujte vedľajšie účinky***

Bezodkladne povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prejavov a príznakov, ktoré naznačujú, že vaša pečeň nefunguje správne:

- pocit nevoľnosti (nevysvetliteľná nevoľnosť alebo vracanie), nezvyčajne tmavý moč, žltá koža alebo oči, bolesť v pravej hornej časti brucha.

Váš lekár vykoná krvné testy na kontrolu vašej pečene a rozhodne, či máte pokračovať v užívaní tohto lieku.

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom:

- ak máte pocit, že máte depresiu, alebo ak máte pocit, že nemáte žiadny záujem alebo potešenie z vykonávania bežných činností, počas užívania tohto lieku, pretože u pacientov liečených telotristatom bola hlásená depresia, depresívna nálada a znížený záujem.
- ak máte prejavy zápchy, pretože telotristát znižuje pohyb vášho čreva.

### ***Krvné testy***

- Skôr ako začnete užívať tento liek a počas jeho užívania, môže váš lekár vykonať krvné testy. Skontroluje, či pečeň funguje normálne.

### **Deti a dospelí**

Tento liek sa neodporúča pacientom mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo tento liek nebol testovaný v tejto vekovej skupine.

### **Iné lieky a Xermelo**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo Xermelo môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré iné lieky fungujú, alebo iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Xermelo účinkuje.

To môže znamenať, že váš lekár potrebuje zmeniť dávku (dávky), ktorú užívate. Informujte svojho lekára o každom lieku. Zahŕňa to:

- lieky na hnačku. Xermelo a lieky na hnačku znižujú počet črevných pohybov a spolu môžu spôsobiť závažnú zápchu. Váš lekár možno zmení dávku vašich liekov.
- lieky používané na liečbu epilepsie, ako je kyselina valproová.
- lieky používané na liečbu neuroendokrinného nádoru, ako je sunitinib alebo everolimus.
- lieky na liečbu depresie, ako je bupropión alebo sertralín.
- lieky používané na zabránenie odmietnutia transplantátu, ako je cyklosporín.
- lieky používané na zníženie hladín cholesterolu, ako je simvastatín.
- ústami užívaná antikoncepcia, ako je etinylestradiol.
- lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku, ako je amlodipín.
- lieky používané na liečbu niektorých druhov rakoviny, ako je irinotekan, kapecitabín a flutamid.
- lieky používané na zníženie pravdepodobnosti tvorby krvných zrazenín, ako je prasugrel.
- oktreotid. Ak potrebujete liečbu injekciami podávaným pod kožu s obsahom oktreotidu, mali by ste si podať injekciu najmenej 30 minút po užití Xermela.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek by ste nemali užívať, ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť. Nie je známe, ako môže telotristát ovplyvniť dieťa.

Ženy majú používať účinné antikoncepčné metódy počas užívania tohto lieku.

Ak užívate Xermelo, nemali by ste dojčiť, pretože vaše dieťa môže byť vystavené pôsobeniu tohto lieku a môže poškodiť vaše dieťa.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Xermelo môže mať malý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo alebo používať akékoľvek nástroje alebo stroje. Ak sa cítite unavení, mali by ste počkať, kým sa budete cítiť lepšie, než budete viesť vozidlo alebo používať akékoľvek nástroje alebo stroje.

### **Xermelo obsahuje laktózu**

Xermelo obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

### **Xermelo obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Xermelo**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Dávkovanie**

Odporúčaná dávka je jedna tableta (250 mg) trikrát denne. Maximálna dávka Xermela je 750 mg za 24 hodín.

Váš lekár rozhodne, ako dlho máte užívať Xermelo.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár môže rozhodnúť o znížení dennej dávky Xermela.

### **Užívanie lieku**

- Vždy užívajte tento liek s jedlom.
- Počas užívania Xermela by ste mali pokračovať v podávaní injekcií s analógmi somatostatínu (lanreotid alebo oktreetid).

### **Ak užijete viac lieku Xermelo, ako máte**

Je možné, že budete pociťovať nevoľnosť, hnačku alebo bolesť žalúdka. Poradte sa s lekárom. Vezmite si balenie liekov so sebou.

### **Ak zabudnete užiť Xermelo**

Ak zabudnete užiť dávku, užite ďalšiu dávku podľa naplánovaného režimu, preskočte vynechanú dávku.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### **Ak prestanete užívať Xermelo**

Neprestaňte užívať Xermelo bez odporúčania svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Bezodkladne oznámte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

- pociť nevoľnosti, nezvyčajne tmavý moč, žltá koža alebo oči, bolesť v pravej hornej časti brucha. Môže to znamenať, že pečeň nepracuje správne. Môže sa to takisto preukázať zmenami vo výsledkoch krvných testov, napríklad vo zvýšení pečeňových enzýmov: gamaglutamyltransferázy (veľmi časté, môže postihovať viac ako 1 z 10 ľudí), transamináz a alkalické fosfatázy v krvi (časté, môže postihovať menej ako 1 z 10 ľudí).

### **Ďalšie vedľajšie účinky**

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře:

**Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):**

- bolesť brucha,
- pocit únavy alebo slabosť (únava),
- pocit choroby (nauzea).

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):**

- vetry,
- horúčka,
- bolesť hlavy,
- zápcha,
- opuch žalúdka,
- znížená chuť do jedla,
- opuch (nahromadenie tekutiny v tele),
- depresia, môžete mať zníženú sebaúctu, nedostatok motivácie, smútok alebo znížený záujem.

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):**

- počas tvrdej stolice (nepriechodnosť čriev, fekálomu) sa u vás môže vyskytnúť zápcha, vodnatá hnačka, bledá koža (anémia), nevoľnosť, vracanie, úbytok hmotnosti, bolesť chrbta alebo bolesti žalúdka, najmä po jedle alebo redukcii prietoku vody (močenie).

**Ihneď povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- problémy s dýchaním, rýchly srdcový tep, horúčka, inkontinencia (nekontrolovateľné močenie), zmätenosť, závrat alebo nepokoj.

Ak spozorujete niektorý z vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Xermelo**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie****Čo Xermelo obsahuje**

- Liečivo je etyltelotristát. Každá filmom obalená tableta obsahuje telotristát-etiprát, čo zodpovedá 250 mg etyltelotristátu.
- Ďalšie zložky sú: Jadro tablety: laktóza (pozri časť 2 „Xermelo obsahuje laktózu“), hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy, stearan horečnatý a koloidný bezvodý oxid

kreičitý, polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), makrogol 3350 (E1521) a mastenec (E553b).

#### **Ako vyzerá Xermelo a obsah balenia**

Tablety sú biele až takmer biele, filmom obalené a oválneho tvaru. Každá tableta je približne 17 mm dlhá a 7,5 mm široká, s označením „T-E“ na jednej strane a „250“ na druhej strane. Tablety sú balené v blistri PVC/PCTFE/PVC/Al. Blistre sú balené v papierovej škatuľke.

Škatuľky s obsahom 90 a 180 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

SERB SAS  
40 Avenue George V  
75008 Paris  
Francúzsko

#### **Výrobca**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.