

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

NAZIV LIJEKA

Xermelo 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži telotristatetiprat u količini koja odgovara 250 mg etiltelotristata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 168 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele do bjelkaste filmom obložene ovalne tablete (duljine približno 17 mm i širine 7,5 mm) s oznakom „T-E” utisnutom na jednoj strani i „250” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xermelo je indiciran za liječenje proljeva kod karcinoidnog sindroma u kombinaciji s terapijom analogom somatostatina (engl. *somatostatin analogue*, SSA) u odraslih osoba u kojih proljev nije odgovarajuće kontroliran terapijom SSA-om.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 250 mg tri puta na dan (TID).

Dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se u tom razdoblju ne postigne odgovor, preporučuje se ponovno procijeniti korist od nastavka terapije.

Na temelju visoke varijabilnosti opažene između bolesnika, ne može se isključiti akumulacija u podskupini bolesnika s karcinoidnim sindromom. Stoga se ne preporučuje uzimanje viših doza (vidjeti dio 5.2).

Propuštene doze

U slučaju da bolesnik propusti dozu, sljedeću dozu treba uzeti prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za starije bolesnike nema posebnih preporuka doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna promjena doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega; koji ne zahtijevaju dijalizu (vidjeti dio 5.2). Kao mjera opreza, preporučuje se da se bolesnici s teškim oštećenjem bubrega prate na znakove smanjene podnošljivosti.

Uporaba Xermela se ne preporučuje u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju dijalizu (eGFR < 15 ml/min koji zahtijeva dijalizu) jer nije utvrđena djelotvornost i sigurnost Xermela u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij A) može biti potrebno smanjiti dozu na 250 mg dva puta dnevno ovisno o podnošljivosti. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij B), može biti potrebno smanjiti dozu na 250 mg jednom dnevno ovisno o podnošljivosti. Primjena telotristata ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene telotristata u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju karcinoidnog sindroma.

Način primjene

Peroralna primjena

Xermelo treba uzimati s hranom (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povišenja jetrenih enzima

U kliničkim ispitivanjima opažena su povišenja jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se laboratorijsko praćenje jetrenih enzima prije i tijekom terapije telotristatom kako je klinički indicirano. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se kontinuirano praćenje zbog moguće pojave nuspojava i pogoršanja funkcije jetre.

U bolesnika u kojih se jave simptomi koji ukazuju na disfunkciju jetre, potrebno je provesti pretragu jetrenih enzima i ako se sumnja na oštećenje jetre, prekinuti primjenu telotristata. Terapija telotristatom ne smije se nastaviti osim ako oštećenje jetre nije moguće objasniti drugim uzrokom.

Konstipacija

Telotristat smanjuje učestalost pražnjenja crijeva. Konstipacija je zabilježena u bolesnika koji su uzimali više doze (500 mg). Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma konstipacije. Ako se razvije konstipacija, potrebno je ponovno procijeniti primjenu telotristata i drugih istodobnih terapija koje utječu na motilitet crijeva.

Depresivni poremećaji

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet u nekih su bolesnika liječenih telotristatom zabilježeni depresija, depresivno raspoloženje i smanjeni interes (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da obavijeste liječnika o svakom simptomu depresije, depresivnog raspoloženja i smanjenog interesa.

Sastojci

Laktoza

Xermelo sadrži bezvodnu laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na Xermelo

Kratkodjelujući oktreotid

Istodobna primjena kratkodjelujućeg oktreotida i lijeka Xermelo značajno je smanjila sistemsku izloženost etiltelotristatu i aktivnom metabolitu telotristatu (vidjeti dio 5.2). Ako je potrebno liječenje kratkodjelujućim oktreotidom u kombinaciji s lijekom Xermelo, kratkodjelujući oktreotid treba primijeniti nakon što je prošlo najmanje 30 minuta od primjene lijeka Xermelo.

Inhibitori karboksilesteraze 2 (CES2)

IC₅₀ inhibicije loperamida na metabolizam etiltelotristata putem CES2 iznosio je 5,2 µM (vidjeti dio 5.2). U kliničkim ispitivanjima faze III, telotristat se rutinski kombinirao s loperamidom bez dokaza da dovodi u pitanje sigurnost.

Učinak lijeka Xermelo na druge lijekove

Supstrati CYP2B6

Telotristat je inducirao CYP2B6 *in vitro* (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijeka Xermelo može smanjiti djelotvornost lijekova koji su supstrati CYP2B6 (npr. valproatna kiselina, bupropion, sertralin) smanjivanjem sistemske izloženosti ovim lijekovima. Preporučuje se praćenje zbog moguće suboptimalne djelotvornosti.

Supstrati CYP3A4

Istodobna primjena lijeka Xermelo može smanjiti djelotvornost lijekova koji su supstrati CYP3A4 (npr. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatin, etinilestradiol, amlodipin, ciklosporin...) smanjivanjem sistemske izloženosti ovim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se praćenje zbog moguće suboptimalne djelotvornosti.

Supstrati karboksilesteraze 2 (CES2)

Istodobna primjena lijeka Xermelo može promijeniti izloženost lijekova koji su supstrati CES2 (npr. prasugrel, irinotekan, kapecitabin i flutamid) (vidjeti dio 5.2). Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je praćenje zbog moguće suboptimalne djelotvornosti i nuspojava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom liječenja telotristatom koriste odgovarajuću kontracepciju.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni etiltelotristata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se uzimati lijek Xermelo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se etiltelotristat i njegov metabolit u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Xermelo se ne smije upotrebljavati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku telotristata na plodnost u ljudi. Telotristat nije imao učinka na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xermelo malo utječe na upravljanje vozilima i rad strojevima. Nakon primjene telotristata može se pojaviti umor, a bolesnicima koji osjete umor valja savjetovati da se suzdrže od upravljanja vozilima i rada strojevima do prestanka simptoma (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih telotristatom bile su bol u abdomenu (26%), povišena gama-glutamil transferaza (11%) i umor (10%). Nuspojave su bile većinom blage ili umjerene jačine. Najčešće zabilježena nuspojava koja je dovela do prekida primjene telotristata bila je bol u abdomenu u 7,1% bolesnika (5/70).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u objedinjenim podacima o sigurnosti primjene u 70 bolesnika s karcinoidnim sindromom koji su u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima primali etiltelotristat u dozi od 250 mg TID u kombinaciji s terapijom SSA-om, navedene su u tablici 1. Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava te prema učestalosti na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine nuspojave su prikazane slijedom prema manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1 – Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih Xermelom

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit	
Psihijatrijski poremećaji		depresija, depresivno raspoloženje	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu ^a , mučnina	distenzija abdomena konstipacija flatulencija	fekalom ^c , opstrukcija crijeva
Poremećaji jetre i žuči	povišena gama-glutamil transferaza ^b	povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alkalna fosfataza (ALP)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	periferni edem pireksija	

^a Bol u abdomenu (uključujući bol u gornjem i donjem dijelu abdomena).

^b Povišena gama-glutamilttransferaza (uključujući preporučene pojmove povišena gama-glutamilttransferaza, gama-glutamilttransferaza i odstupanja u nalazima pretrage funkcije jetre / povišeni jetreni enzim, gdje je bila povišena gama-glutamilttransferaza).

^c Fekalom je uočen samo u kliničkoj studiji u dozi od 500 mg tri puta dnevno (dvostruka preporučena doza).

Opis odabranih nuspojava

Povišeni jetreni enzimi

U bolesnika koji su primali terapiju telotristatom zabilježene su povišene vrijednosti ALT > 3 × gornje granice normale (GGN) ili ALP > 2 GGN, s tim da je većina slučajeva bila zabilježena pri višim dozama (500 mg). Te povišene vrijednosti nisu bile povezane s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina u serumu. Povišenja su uglavnom bila reverzibilna kada je primjena doze privremeno prekinuta ili je doza smanjena, ili su se vrijednosti vratile na normalne vrijednosti kada se liječenje održavalo pri istoj dozi. Za kliničko zbrinjavanje povišenih jetrenih enzima vidjeti dio 4.4.

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće prijavljen štetni događaj u bolesnika koji su primali etiltelotristat 250 mg TID bio je bol u abdomenu (25,7%; 18/70) u usporedbi s placebo (19,7%; 14/71). Distenzija abdomena zabilježena je u 7,1% bolesnika (5/70) koji su primali etiltelotristat 250 mg TID, naspram 4,2% u skupini koja primala placebo (3/71). Flatulencija je opažena u 5,7% bolesnika (4/70) u skupini koja je primala etiltelotristat u dozi od 250 mg i 1,4% (1/71) u onoj koja primala placebo. Većina događaja bili su blagi ili umjereni i nisu ograničili liječenje u okviru ispitivanja.

Konstipacija je zabilježena u 5,7% bolesnika (4/70) u skupini koja je primala etiltelotristat 250 mg i 4,2% bolesnika (3/71) u skupini koja je primala placebo. Ozbiljna konstipacija opažena je u 3 bolesnika liječena višim dozama (500 mg) u ukupnoj sigurnosnoj populaciji (239 bolesnika).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kliničko je iskustvo s predoziranjem telotristatom u ljudi ograničeno. Poremećaji probavnog sustava, uključujući mučninu, proljev, bol u abdomenu, zatvor i povraćanje, zabilježeni su u ispitivanju faze I u zdravih ispitanika koji su uzeli jednu dozu od 1 500 mg.

Zbrinjavanje

Liječenje predoziranja mora uključiti opće simptomatsko zbrinjavanje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam: različiti lijekovi za probavni sustav i metabolizam, ATK oznaka: A16AX15

Mehanizam djelovanja

Prolijek (etiltelotristat) kao i njegov aktivni metabolit (telotristat) inhibitori su L-triptofan hidroksilaza (TPH1 i TPH2, koraka koji ograničavaju brzinu biosinteze serotonina). Serotonin ima ključnu ulogu u regulaciji nekoliko glavnih fizioloških procesa, uključujući sekreciju, motilitet, upalu i osjetljivost probavnog sustava, a u bolesnika s karcinoidnim sindromom se prekomjerno luči. Inhibicijom perifernog TPH1 telotristat smanjuje proizvodnju serotonina, čime ublažava simptome povezane s karcinoidnim sindromom.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima faze 1 primjena etiltelotristata u zdravih ispitanika (raspon doze: od 100 mg jednom dnevno do 500 mg TID) dovela je, u usporedbi s placebom, do statistički značajnih smanjenja serotonina u punoj krvi i 5-hidroksiindolactone kiseline (u5-HIAA) u 24-satnoj mokraći u odnosu na početne vrijednosti.

U bolesnika s karcinoidnim sindromom, telotristat je rezultirao smanjenjem razine u5-HIAA (vidjeti tablicu 3 za ispitivanje TELESTAR i podatke ispitivanja TELECAST). Statistički značajno smanjenje razine u5-HIAA opaženo je za etiltelotristat u dozi od 250 mg TID u usporedbi s placebom u oba ispitivanja faze 3.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost telotristata u liječenju karcinoidnog sindroma u bolesnika s metastatskim neuroendokrinim tumorima koji su primali terapiju SSA-om ustanovljene su u 12-tjednom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 u odraslih bolesnika. Ispitivanje je obuhvaćalo i otvoreni nastavak od 36 tjedana, u kojemu su svi bolesnici liječeni telotristatom (ispitivanje TELESTAR).

Djelotvornost je procijenjena u ukupno 135 bolesnika. Srednja vrijednost dobi bila je 64 godine (raspon od 37 do 88 godina), 52% bolesnika bili su muškarci a 90% bijelci. Svi su bolesnici imali dobro diferencirane metastatske neuroendokrine tumore i karcinoidni sindrom. Liječeni su terapijom SSA-om, a broj pražnjenja crijeva iznosio im je ≥ 4 dnevno.

Ispitivanje je uključivalo 12-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja u kojemu su bolesnici na početku primali placebo (n = 45), etiltelotristat u dozi od 250 mg (n = 45) ili višu dozu (etiltelotristat 500 mg; n = 45) TID. Bolesnicima su tijekom ispitivanja bili dopušteni simptomatski lijekovi (terapija kratkodjelujućim SSA-om) i lijekovi protiv proljeva za olakšavanje simptoma, ali su za trajanja razdoblja dvostruko slijepog liječenja morali biti na stabilnoj dozi terapije dugodjelujućim SSA-om. Xermelo su uzimali unutar 15 minuta prije ili unutar 1 sata poslije jela.

Tablica 2: Broj pražnjenja crijeva kao odgovor (ispitivanje TELESTAR)

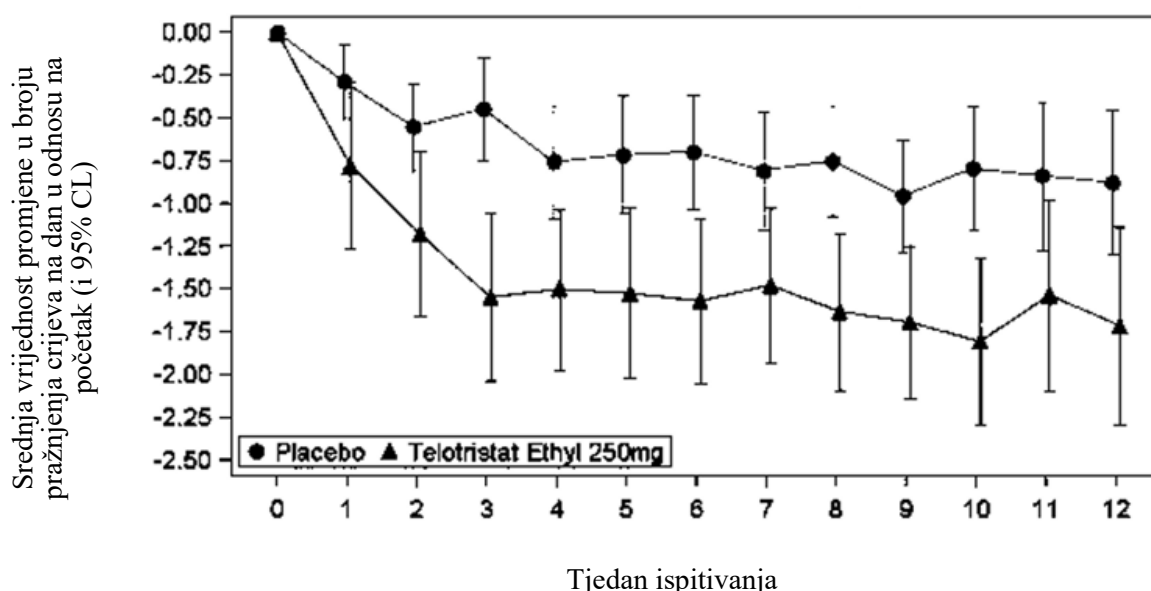
	Paramater	Placebo	Etiltelotristat 250 mg TID
Broj pražnjenja crijeva/dan na početku ispitivanja	Broj bolesnika	45	45
	Srednja vrijednost na početku (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primarna mjera ishoda: promjena broja pražnjenja crijeva/dan u odnosu na početak, uprosječena za 12 tjedana	Broj bolesnika	45	45
	Promjena uprosječena za 12 tjedana: srednja vrijednost (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)

	Paramater	Placebo	Etiltelotristat 250 mg TID
ANCOVA ^a	Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata	---	-0,6
	97,5% CL za razliku	---	-1,16; -0,06
	p-vrijednost	---	0,01
Postotak bolesnika s postojanim odgovorom ^b	Broj bolesnika	45	45
	Bolesnici s odgovorom, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
CL= granica pouzdanosti; TID = tri puta na dan; SD = standardna devijacija. a. Analiza kovarijance uključujući liječenu skupinu i stratifikaciju prema razini 5-HIAA u mokraći kao fiksne učinke i broj pražnjenja crijeva na početku kao fiksnu kovarijatu na randomizaciji. b. Definirano kao udio bolesnika s odgovorom u kojih se za $\geq 50\%$ vremena tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja broj pražnjenja crijeva na dan smanjio $\geq 30\%$. c. $p = 0,01$			

Kada se promatra cjelokupni učinak telotristata (tijekom posljednjih 6 tjedana razdoblja dvostruko slijepog liječenja), udio bolesnika s odgovorom od najmanje 30% smanjenja u broju pražnjenja crijeva bio je 51% (23/45) u skupini koja primala 250 mg naspram 22% (10/45) u skupini koja primala placebo (*post hoc* analiza).

U usporedbi s placebom, u 12-tjednom razdoblju dvostruko slijepog liječenja u ispitivanju prosječna tjedna smanjenja učestalosti pražnjenja crijeva opažena su uz telotristat već nakon 3 tjedna, s tim da su najveća smanjenja bila u posljednjih 6 tjedana tog razdoblja (vidjeti sliku 1).

Slika 1 – Srednja vrijednost promjene u broju pražnjenja crijeva u odnosu na početnu vrijednost po tjednima ispitivanja tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja, populacija predviđena za liječenje



Napomena: Slika prikazuje aritmetičku sredinu i 95%-tne granice pouzdanosti (na temelju normalne aproksimacije) za promjene u broju dnevnih pražnjenja crijeva (broj/dan) uprosječene za svaki tjedan.

Udjeli bolesnika za koje je zabilježeno smanjenje u dnevnoj učestalosti pražnjenja crijeva u odnosu na početak (uprosječeno za 12 tjedana) bili su:

- bolesnici sa srednjom vrijednošću smanjenja od najmanje 1 pražnjenja crijeva na dan: 66,7% (etiltelotristat 250 mg) i 31,1% (placebo)
- bolesnici sa srednjom vrijednošću smanjenja od najmanje 1,5 pražnjenja crijeva na dan: 46,7% (etiltelotristat 250 mg) i 20,0% (placebo)
- bolesnici sa srednjom vrijednošću smanjenja od najmanje 2 pražnjenja crijeva na dan: 33,3% (etiltelotristat 250 mg) i 4,4% (placebo).

Tablica 3: Izlučivanje u5-HIAA na početku i u 12. tjednu (ispitivanje TELESTAR)

	Parametar	Placebo	Etiltelotristat 250 mg TID
Izlučivanje u5-HIAA (mg/24 sata) na početku	Broj bolesnika	44	42
	Srednja vrijednost na početku ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Postotak promjene od početne vrijednosti u izlučivanju u5-HIAA (mg/24 sata) u 12. tjednu	Broj bolesnika	28	32
	Postotak promjene u 12. tjednu: srednja vrijednost (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Procjena terapijske razlike (95% CL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32; -38,79)
CL = granica pouzdanosti; TID = tri puta na dan; SD = standardna devijacija; u5-HIAA = 5-hidroksiindolooctena kiselina u mokraći a. Početni podaci svih bolesnika za koje su postojali podaci na početku ispitivanja. b. U statističkim testovima koristio se Wilcoxonov test sume rangova s blokovima u dva uzorka (van Elterenov test) stratificirana prema u5-HIAA stratifikaciji na randomizaciji. Vrijednosti granica pouzdanosti (CL) temeljile su se na Hodges-Lehmannovoj procjeni razlike uparenih medijana. c. $p < 0,001$			

Nije bilo značajne razlike između liječenih skupina u navali crvenila i bola u abdomenu kao mjerama ishoda.

Prema *post hoc* analizi, prosječni broj injekcija kratkodjelujućeg SSA-a na dan primjenjivanih kao simptomatska terapija tijekom 12-tjednog razdoblja dvostruko slijepog liječenja, iznosio je 0,3 u skupini koja je primala etiltelotristat 250 mg i 0,7 u skupini koja je primala placebo.

Kako bi se procijenila važnost i klinička značajnost poboljšanja simptoma, u 35 bolesnika provedeno je prethodno određeno podispitivanje s intervjuom bolesnika na izlasku iz ispitivanja. Bolesnicima koji nisu znali koju su terapiju primali postavljana su pitanja kako bi se dodatno opisale značajke stupnja promjene koje su opazili tijekom ispitivanja. Bilo je 12 bolesnika koji su bili „vrlo zadovoljni“ i svi su uzimali telotristat. Udjeli bolesnika koji su bili „vrlo zadovoljni“ bili su 0/9 (0%) za placebo, 5/9 (56%) za etiltelotristat 250 mg TID i 7/15 (47%) za višu dozu etiltelotristata.

Tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja, ispitivanje je prijevremeno prekinulo ukupno 18 bolesnika (13,2%), od toga je 7 bolesnika bilo u skupini koja primala placebo, 3 u skupini koja je primala etiltelotristat 250 mg i 8 bolesnika u skupini koja je primala višu dozu. Kada je 12-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja zaključeno, 115 bolesnika (85,2%) uključeno je u 36-tjedno razdoblje otvorenog nastavka u kojemu su svi bolesnici titrirani na višu dozu etiltelotristata (500 mg) TID.

U ispitivanju faze 3 sličnog dizajna (TELECAST), djelotvornost je procijenjena u ukupno 76 bolesnika. Srednja dob bila je 63 godine (raspon od 35 do 84 godine), 55% bolesnika bili su muškarci, a 97% bijelci.

Svi bolesnici imali su dobro diferencirani metastatski neuroendokrini tumor s karcinoidnim sindromom. Većina bolesnika (92,1%) imala je manje od 4 pražnjenja crijeva na dan, a svi osim njih 9 bili su liječeni terapijom SSA-om.

Primarni je ishod bio postotak promjene razine u5-HIAA u 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Srednja vrijednost izlučivanja u5-HIAA bila je na početku 69,1 mg/24 sata u skupini koja je primala 250 mg (n = 17) i 84,8 mg/24 sata u skupini koja je primala placebo (n = 22). U odnosu na početnu vrijednost, postotak promjene u izlučivanju u5-HIAA bio je u 12. tjednu +97,7% u skupini koja je primala placebo naspram -33,2% u skupini koja je primala 250 mg etiltelotristata.

Srednja vrijednost broja pražnjenja crijeva na dan bila je na početku 2,2 u skupini koja je primala placebo (n = 25) i 2,5 u skupini liječenoj dozom od 250 mg etiltelotristata (n = 25). Promjena u broju pražnjenja crijeva na dan u odnosu na početak ispitivanja, uprosječna za 12 tjedana, bila je +0,1 u skupini koja je primala placebo te -0,5 u skupini koja je primala 250 mg etiltelotristata. Pokazalo se da se uz etiltelotristat 250 mg konzistencija stolice mjerena Bristolskom ljestvicom gradacije oblika i konzistencije stolice (engl. *Bristol Stool Form Scale*) poboljšala u usporedbi s placebom. U skupini koja je primala etiltelotristat 250 mg, bilo je 40% bolesnika (10/25) s postojanim odgovorom (kako je definirano u tablici 2) naspram 0% u skupini koja primala placebo (0/26) (p = 0,001).

Dugoročna sigurnost i podnošljivost telotristata procijenjena je u nepivotalnom (nerandomiziranom) multicentričnom, otvorenom dugoročnom nastavku ispitivanja faze 3. Bolesnici koji su sudjelovali bilo u fazi 2 bilo u fazi 3 ispitivanja karcinoidnog sindroma sa Xermelom bili su pogodni za ulazak u ispitivanje, pri istoj dozi i režimu doziranja kao u izvornom ispitivanju, za liječenje u trajanju od najmanje 84 tjedna. Nije zabilježen nijedan novi značajan sigurnosni signal. Sekundarni cilj ovog ispitivanja bila je procjena promjena u kvaliteti života bolesnika tijekom 84 tjedna. Općenito, kvaliteta života bila je stabilna tijekom ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xermelo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoidnog sindroma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Značajke farmakokinetike etiltelotristata i njegova aktivnog metabolita opisane su u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s karcinoidnim sindromom.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca, etiltelotristat se brzo apsorbirao i gotovo potpuno pretvorio u svoj aktivni metabolit. Vršne razine etiltelotristata u plazmi dosegnute su između 0,53 i 2,00 sata, a one aktivnog metabolita između 1,50 i 3,00 sata nakon peroralne primjene. Nakon primjene jedne doze etiltelotristata od 500 mg (dva puta više od preporučene doze) natašte u zdravih ispitanika, srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-inf} za etiltelotristat bile su 4,4 ng/ml odnosno 6,23 ng•h/ml. Srednje vrijednosti C_{max} i AUC_{0-inf} za telotristat bile su 610 ng/ml odnosno 2320 ng•h/ml.

Konverzija etiltelotristata u njegov aktivni metabolit bila je brza i u bolesnika s karcinoidnim sindromom na terapiji dugodjelujućim SSA-om. Velika varijabilnost (raspon koeficijenta varijacije [% CV] od 18% do 99%) parametara etiltelotristata i njegova aktivnog metabolita opažena je unutar cjelokupne farmakokinetike. Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara za etiltelotristat i njegov aktivni metabolit pokazale su se nepromijenjenima između 24. i 48. tjedna, što ukazuje na to da je stanje dinamičke ravnoteže dosegnuto u 24. tjednu ili prije toga.

Učinak hrane

U ispitivanju učinka hrane, primjena etiltelotristata u dozi od 500 mg uz obrok s visokim udjelom masti rezultirala je višom izloženošću nepromijenjenom lijeku (vrijednosti C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ i $AUC_{0-∞}$ više su 112%, 272% odnosno 264% u usporedbi s onima natašte) i njegovu aktivnom metabolitu (vrijednosti C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ i $AUC_{0-∞}$ više su 47%, 32% odnosno 33% u usporedbi s onima natašte).

Distribucija

Etiltelotristat, kao i njegov aktivni metabolit, vezani su na proteine ljudske plazme > 99%.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, etiltelotristat se karboksilesterazom hidrolizira u svoj aktivni i glavni metabolit. Jedini metabolit telotristata (aktivni metabolit) koji u plazmi dosljedno čini > 10% ukupnog materijala povezanog s lijekom bio je njegov oksidativni dekarboksilirani dezaminirani metabolit, LP-951757. U ispitivanju masene bilance, na sistemsku izloženost metabolitu LP-951757 odnosilo se oko 35% sistemske izloženosti telotristatu (aktivni metabolit). LP-951757 je bio farmakološki neaktivan kod TPH1 *in vitro*.

Interakcije

Citokromi

CYP2B6

Telotristat (aktivni metabolit) prouzročio je *in vitro* povećanje razina CYP2B6 mRNK ovisno o koncentraciji (povećanje > 2 puta i > 20% pozitivne kontrole s najvećim opaženim učinkom sličnim onom u pozitivne kontrole), što ukazuje na moguću indukciju CYP2B6 (vidjeti dio 4.5).

CYP3A4

Na temelju podataka dobivenih *in vitro* pokazalo se da etiltelotristat i njegov aktivni metabolit nisu induktori CYP3A4 u sistemski relevantnim koncentracijama. Zbog slabe topljivosti *in vitro* potencijal etiltelotristata kao induktora CYP3A4 nije bio procijenjen u koncentracijama koje se očekuju na razini crijeva.

In vitro etiltelotristat sudjeluje u alosteričkoj interakciji sa CYP3A4, što rezultira istodobno smanjenom pretvorbom midazolama u 1'-OH-MDZ i povećanom pretvorbom u 4-OH-MDZ.

U jednom *in vivo* ispitivanju kliničke interakcije lijekova s midazolamom (osjetljivim supstratom CYP3A4), nakon primjene višestrukih doza etiltelotristata sistemska izloženost istodobno primijenjenom midazolamu bila je značajno smanjena (vidjeti dio 4.5). Kada je nakon 5-dnevnog liječenja etiltelotristatom 500 mg TID (dva puta više od preporučene doze) istodobno peroralno primijenjeno 3 mg midazolama, srednja vrijednost $C_{\max}$ midazolama smanjila se za 25%, a $AUC_{0-\infty}$ za 48%, u usporedbi s primjenom samo midazolama. Srednje vrijednosti $C_{\max}$ i $AUC_{0-\infty}$ za aktivni metabolit, 1'-hidroksimidazolam, bile se također smanjene za 34% odnosno 48%.

Drugi CYP-ovi

Na temelju podataka dobivenih *in vitro* ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim enzimima citokroma P450.

Karboksilesteraze

IC_{50} inhibicije loperamida na metabolizam etiltelotristata putem CES2 iznosio je 5,2 μ M (vidjeti dio 4.5).

Etiltelotristat inhibirao je *in vitro* CES2 uz IC_{50} od približno 0,56 μ M.

Prijenosnici

P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije na više lijekova 2 (MRP-2)

Etiltelotristat inhibirao je P-gp *in vitro*, ali njegov aktivni metabolit nije pri klinički značajnim koncentracijama.

Etiltelotristat inhibirao je prienos posredovan proteinom MRP2 (inhibicija od 98%).

U specifičnom kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, $C_{\max}$ i AUC feksofenadina (supstrat P-gp-a i MRP-2) povećao se za 16% kada je jedna doza feksofenadina od 180 mg bila peroralno primijenjena

istodobno s dozom etiltelotristata od 500 mg TID (dva puta više od preporučene doze) tijekom 5 dana. Na temelju malog opaženog povećanja, klinički značajne interakcije sa supstratima P-gp-a i MRP-2 nisu vjerojatne.

Protein rezistencije raka dojke (BCRP)

Etiltelotristat je *in vitro* inhibirao BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), ali njegov aktivni metabolit telotristat nije pokazao nikakvu značajnu inhibiciju aktivnosti BCRP-a ($IC_{50} > 30 \mu M$). Potencijal za *in vivo* interakciju lijekova putem inhibicije BCRP-a smatra se niskim.

Drugi prijenosnici

Na temelju *in vitro* podataka ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim prijenosnicima.

Kratkodjelujući oktreotid

Ispitivanje u kojem se u zdravih dobrovoljaca ispitivao učinak kratkodjelujućeg oktreotida (3 doze od 200 mikrograma injektirane supkutano u razmacima od 8 sati) na farmakokinetiku jedne doze etiltelotristata od 500 mg pokazalo je smanjenje od 86% i 81% u geometrijskoj srednjoj vrijednosti C_{max} i $AUC_{0-tlast}$ etiltelotristata (vidjeti dio 4.5). Smanjene izloženosti nisu opažene u 12-tjednom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s karcinoidnim sindromom na terapiji dugodjelujućim SSA-om.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Lijekovi koji smanjuju želučanu kiselinu

Istodobna primjena telotristatetiprata (Xermelo, hipuratna sol etiltelotristata) i lijekova koji smanjuju želučanu kiselinu (omeprazol i famotidin) pokazala je da je AUC etiltelotristata bio povećan 2 do 3 puta, dok AUC aktivnog metabolita (telotristat) nije bio promijenjen. Budući da se etiltelotristat brzo pretvara u svoj aktivni metabolit, koji je $> 25\times$ aktivniji od etiltelotristata, nije potrebna prilagodba doze kada se Xermelo koristi s lijekovima koji smanjuju želučanu kiselinu.

Eliminacija

Nakon primjene jedne peroralne doze od 500 mg ^{14}C -etiltelotristata, otkriveno je približno 93% doze. Veći dio eliminirao se stolicom.

Etiltelotristat i telotristat imaju nisku bubrežnu eliminaciju nakon peroralne primjene (manje od 1% doze dobivene iz urina).

Nakon jednokratne peroralne doze od 250 mg etiltelotristata u zdravih dobrovoljaca, koncentracije etiltelotristata u urinu bile su blizu ili ispod granice određivanja ($< 0,1 \text{ ng/ml}$). Bubrežni klirens telotristata bio je 0,126 l/h.

Prividni poluvijek etiltelotristata u zdravih dobrovoljaca nakon primjene jedne peroralne doze od 500 mg ^{14}C -etiltelotristata iznosio je približno 0,6 sata, a aktivnog metabolita 5 sati. Nakon primjene doze od 500 mg TID, prividni terminalni poluvijek bio je približno 11 sati.

Linearnost/nelinearnost

U bolesnika liječenih dozom od 250 mg TID, opažena je blaga akumulacija razina telotristata s medijanom omjera akumulacije na temelju AUC_{0-4h} od 1,55 [minimum 0,25; maksimum 5,00; $n = 11$; 12. tjedan], s visokom varijabilnošću između ispitanika (%CV = 72%). U bolesnika liječenih dozom od 500 mg TID (dva puta više od preporučene doze), opažen je medijan omjera akumulacije na temelju AUC_{0-4h} od 1,095 (minimum 0,274; maksimum 11,46; $n = 16$; 24. tjedan) s visokom varijabilnošću između ispitanika (%CV = 141,8%).

Na temelju opažene visoke varijabilnosti između ispitanika, akumulacija u podskupu bolesnika s karcinoidnim sindromom ne može se isključiti.

Posebne populacije

Starije osobe

Učinak dobi na farmakokinetiku etiltelotristata i njegova aktivnog metabolita nije procijenjen dovoljno za donošenje zaključka. U starije populacije nije provedeno posebno ispitivanje.

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je ispitivanje kako bi se ispitao utjecaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku jedne doze etiltelotristata od 250 mg. Osam ispitanika s teškim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koji ne zahtijevaju dijalizu [$\text{eGFR} \leq 33 \text{ ml/min}$ na probiru i $\leq 40 \text{ ml/min}$ na dan prije doziranja] i osam ispitanika koji su bili zdravi ili imali blago oštećenje funkcije bubrega [$\text{eGFR} \geq 88 \text{ ml/min}$ na probiru i $\geq 83 \text{ ml/min}$ na dan prije doziranja] uključeni su u ovo ispitivanje. Kod ispitanika s teškim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, uočeno je povećanje (1,3 puta) najveće izloženosti prema C_{max} etiltelotristata i povećanje ($< 1,52$ puta) izloženosti u plazmi (AUC) i C_{max} njegovom aktivnom metabolitu telotristatu, u usporedbi sa zdravim ispitanicima ili onima s blagim oštećenjem.

Varijabilnost glavnih farmakokinetičkih parametara LP-778902 u plazmi bila je veća u ispitanika s teškim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, s CV% u rasponu od 53,3% za C_{max} do 77,3% za AUC u usporedbi s 45,4% za C_{max} i 39,7% za AUC u zdravih ispitanika ili onih s blagim oštećenjem.

Primjena jedne doze od 250 mg dobro je podnošena u ispitanika s teškim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Sveukupno, teška do umjerena oštećenja funkcije bubrega nisu dovela do klinički značajne promjene u farmakokinetičkom profilu ili sigurnosti etiltelotristata i njegovog metabolita telotristata. Stoga prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega; koji ne zahtijevaju dijalizu. S obzirom na veliku promatranu varijabilnost, preporučuje se kao mjera opreza da se bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega prate na znakove smanjene podnošljivosti.

Djelotvornost i sigurnost u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijevaju dijalizu ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ koji zahtijeva dijalizu) nisu utvrđene.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje oštećenja funkcije jetre provedeno je u ispitanika sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika. Primjenom jedne doze od 500 mg, izloženosti nepromijenjenom lijeku i njegovu aktivnom metabolitu (na temelju vrijednosti $\text{AUC}_{0-\text{last}}$) bile su više u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (2,3 odnosno 2,4 puta) i u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (3,2 odnosno 3,5 puta) nego u zdravih ispitanika. Primjena jedne doze od 500 mg dobro se podnosila. Smanjenje doze može biti potrebno u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (odnosno Child Pugh stadij A i B) na temelju podnošljivosti (vidjeti dio 4.2).

Daljnje ispitivanje oštećenja funkcije jetre provedeno je u ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika. Primjenom jedne doze od 250 mg, povećala se izloženost nepromijenjenom lijeku (AUC_t i C_{max}) 317,0% i 529,5%, i aktivnom metabolitu (AUC_t , AUC_{inf} i C_{max}) 497%, 500% i 217% u ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre. Dodatno, poluvijek aktivnog metabolita se povećao, npr. srednja vrijednost poluvijeka u ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre bila je 16 sati, u odnosu na 5,47 sati u zdravih ispitanika. Na temelju ovih saznanja, primjena telotristatetiprata ne preporučuje se u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala.

U štakora je opaženo smanjenje razine serotonina u mozgu (5-HT) kada je telotristatetiprat davan peroralno u dozama ≥ 1000 mg/kg na dan. Razine 5-HIAA u mozgu bile su nepromijenjene kod svih ispitivanih doza etiltelotristata. To je za aktivni metabolit LP-778902 približno 14 x izloženosti u ljudi (ukupni AUC) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 750 mg na dan.

U 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze u štakora, određena je razina izloženosti bez opaženog štetnog učinka (engl. *No-Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) od 50 mg/kg na dan. To je za aktivni metabolit LP-778902 približno 0,4 x izloženosti u ljudi (ukupni AUC) pri MRHD-u od 750 mg na dan. Pri dozama od 200 i 500 mg/kg na dan opažene su degeneracija/nekroza u nežljezdanim i/ili žljezdanim dijelovima želuca i/ili povećane kapljice proteina u žljezdanim dijelovima. Mikroskopske promjene u probavnom sustavu vratile su se u normalno stanje nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna. Važnost tih nalaza s obzirom na probavni sustav za ljude nije poznata.

U pasa su smanjenja razine 5-HT i 5-HIAA u mozgu opažena pri peroralnoj dozi telotristatetiprata od 200 mg/kg na dan odnosno 30 mg/kg na dan. To je za aktivni metabolit LP-778902 približno 21 x izloženosti u ljudi (ukupni AUC) pri MRHD-u od 750 mg na dan. Smanjenje razine 5-HT i 5-HIAA u mozgu nije opaženo nakon intravenske primjene aktivnog metabolita. Klinička značajnost smanjenja 5-HIAA u mozgu s istodobnim smanjenjem 5-HT u mozgu ili bez njega nije poznata.

U 39-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze u pasa određena je razina NOAEL-a od 300 mg/kg na dan. Klinički znakovi su bili ograničeni na veću učestalost tekućeg fecesa pri svim dozama. To je za aktivni metabolit LP-778902 približno 20 x izloženosti u ljudi (ukupni AUC) pri MRHD-u od 750 mg na dan.

Kancerogeni potencijal telotristatetiprata ispitivan je na transgeničnim miševima (26 tjedana) i štakorima (104 tjedna). Ova ispitivanja potvrdila su da telotristat nije povećao incidenciju tumora u obje vrste i oba spola pri dozama koje su u miševa odgovarale izloženosti od približno 10 do 15 puta a u štakora približno 2 do 4,5 puta izloženosti aktivnom metabolitu u ljudi pri MRHD-u.

U štakora nije bilo štetnih učinaka na plodnost mužjaka i ženki. U prenatalnom razvoju štakora i kunića pokazao se porast prenatalne smrtnosti (povećane rane i kasne resorpcije), dok u postnatalnom razvoju u štakora nisu opaženi štetni učinci. Vrijednost NOAEL-a za roditeljsku / maternalnu / prenatalnu i postnatalnu toksičnost iznosi u štakora 500 mg/kg na dan, što za MRHD aktivnog metabolita LP-778902 odgovara vrijednosti 3 do 4 x procijenjene izloženosti u ljudi (AUC₀₋₂₄). U kunića NOAEL za maternalnu i prenatalnu toksičnost iznosi 125 mg/kg na dan, što za MRHD aktivnog metabolita LP-778902 odgovara vrijednosti od 1,5 do 4 x procijenjene izloženosti u ljudi (AUC₀₋₂₄).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film-ovojnica

Poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC/Al blister
Blisteri su pakirani u kutije.

Veličine pakiranja od 90 i 180 filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujan 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. lipnja 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xermelo 250 mg filmom obložene tablete
etiltelotristat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži telotristatetiprat u količini koja odgovara 250 mg etiltelotristata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

xermelo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Xermelo 250 mg filmom obložene tablete
etiltelotristat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERB SAS

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xermelo 250 mg filmom obložene tablete etiltelotristat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xermelo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xermelo
3. Kako uzimati Xermelo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xermelo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xermelo i za što se koristi

Što je Xermelo

Ovaj lijek sadrži djelatnu tvar etiltelotristat.

Za što se Xermelo koristi

Ovaj lijek se primjenjuje u odraslih osoba s „karcinoidnim sindromom”. To je stanje u kojem tumor koji se naziva „neuroendokrini tumor“ otpušta u krvotok tvar koja se naziva serotonin.

Liječnik će Vam propisati ovaj lijek ako proljev koji imate nije dobro kontroliran injekcijama drugih lijekova koji se nazivaju „analози somatostatina“ (lanreotid ili oktreotid). Morate nastaviti primati injekcije tih lijekova i kada uzimate Xermelo.

Kako Xermelo djeluje

Kada tumor otpušta previše serotonina u krvotok, može time uzrokovati proljev.

Ovaj lijek djeluje tako što smanjuje količinu serotonina koju tumor stvara. To će smanjiti proljev.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xermelo

Nemojte uzimati Xermelo

- ako ste alergični na telotristat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Xermelo:

- ako imate tegoba s jetrom. To je zbog toga što se uzimanje ovog lijeka ne preporučuje u bolesnika s teškim tegobama s jetrom. Liječnik će možda odlučiti da Vam treba smanjiti dnevnu dozu lijeka Xermelo u slučaju da se Vaše tegobe s jetrom smatraju blagima ili umjerenima. Također, liječnik će Vam pratiti rad jetre.
- ako bolujete od bolesti bubrega u završnom stadiju ili ste na dijalizi. To je zbog toga što ovaj lijek nije ispitan u bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju, koja zahtijeva dijalizu.

Pazite na nuspojave

Odmah obavijestite liječnika ako opazite neki od sljedećih znakova i simptoma koji ukazuju na to da Vam jetra možda ne radi pravilno:

- mučnina ili povraćanje (iz neobjašnjivih razloga), neuobičajeno tamna mokraća, žuta boja kože ili bjeloočnica, bol u gornjoj desnoj strani trbuha.

Liječnik će Vam napraviti pretrage krvi kako bi provjerio rad jetre i prema tome će odlučiti smijete li nastaviti uzimati ovaj lijek.

Obratite se liječniku ili ljekarniku:

- ako tijekom uzimanja lijeka primijetite da se osjećate potišteno, depresivno ili ako osjećate da ste izgubili zanimanje za svoje uobičajene aktivnosti ili Vam one ne pridonose zadovoljstvu jer su u bolesnika liječenih telotristatom zabilježeni depresija, depresivno raspoloženje i smanjenje interesa
- ako imate znakove zatvora, jer telotristat smanjuje broj pražnjenja crijeva.

Pretrage

- Liječnik će Vam možda provesti pretrage krvi prije nego što počnete uzimati ovaj lijek, i provoditi ih dok ga uzimate. To je kako bi se provjerilo da Vam jetra radi normalno.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne preporučuje u bolesnika mlađih od 18 godina. To je zbog toga što lijek nije proučavan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Xermelo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno zbog toga što Xermelo može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi ili drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje Xermelo. To može značiti da Vam liječnik mora promijeniti dozu/doze koje uzimate. Trebate reći liječniku za svaki lijek koji uzimate. To uključuje:

- lijekove protiv proljeva. Xermelo i ti lijekovi smanjuju broj pražnjenja crijeva i ako se uzimaju zajedno, mogu dovesti do teškog zatvora. U tom Vam slučaju liječnik možda treba promijeniti dozu lijekova koje uzimate
- lijekove kojima se liječi epilepsija, kao što je valproatna kiselina
- lijekove kojima se liječi neuroendokrini tumor, kao što su sunitinib ili everolimus
- lijekove za liječenje depresije, kao što su bupropion ili sertralin
- lijekove koji se uzimaju kako bi se spriječilo odbacivanje transplantiranog organa, kao što je ciklosporin
- lijekove koji snižavaju razine kolesterola, kao što je simvastatin
- kontraceptive koji se uzimaju na usta, kao što je etinilestradiol
- lijekove kojima se liječi visoki krvni tlak, kao što je amlodipin
- lijekove kojima se liječe neke vrste raka, kao što su irinotekan, kapecitabin i flutamid
- lijekove koji se uzimaju kako bi se smanjila mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka, kao što je prasugrel
- oktreotid; ako Vam je potrebno liječenje potkožnim injekcijama oktreotida, te injekcije trebate primati nakon što je prošlo barem 30 minuta od uzimanja lijeka Xermelo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti. Nije poznato kako telotristat može utjecati na dijete.

Dok uzimaju ovaj lijek, žene trebaju primjenjivati učinkovite metode kontracepcije.

Ne smijete dojit ako uzimate Xermelo, jer lijek može preko mlijeka dospjeti u dijete i naštetiti mu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Xermelo može imati mali učinak na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja alatima ili strojevima. Ako osjećate umor, trebate pričekati, a upravljati vozilima ili rukovati alatima ili strojevima možete tek kad se budete bolje osjećali.

Xermelo sadrži laktozu

Xermelo sadrži laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Xermelo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Xermelo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je jedna tableta (250 mg) tri puta na dan. Najveća doza lijeka Xermelo iznosi 750 mg u razdoblju od 24 sata.

Liječnik će odlučiti koliko dugo trebate uzimati Xermelo.

Ako imate tegoba s jetrom, liječnik može odlučiti da Vam treba sniziti dnevnu dozu lijeka Xermelo.

Uzimanje lijeka

- Uvijek uzmite ovaj lijek s obrokom ili nekom hranom.
- Potrebno je nastaviti s injekcijama analoga somatostatina (lanreotid ili oktreotid) dok uzimate Xermelo.

Ako uzmete više lijeka Xermelo nego što ste trebali

Možete osjećati mučninu ili povraćati, imati proljev ili bol u trbuhu. Obratite se liječniku. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti Xermelo

Ako ste zaboravili uzeti dozu, preskočite tu propuštenu dozu i uzmite sljedeću prema svom uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Xermelo

Nemojte prestati uzimati Xermelo a da se prije niste posavjetovali s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako opazite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- mučnina ili povraćanje, neuobičajeno tamna mokraća, žuta boja kože ili bjeloočnica, bol u gornjem desnom dijelu trbuha. To mogu biti znakovi da Vam jetra ne radi pravilno. To se može očitovati i promjenom u nalazima pretrage krvi, kao što je povećanje razina jetrenih enzima: gama-glutamil transferaze (vrlo često, može se pojaviti u više od 1 na 10 osoba), transaminaza i alkalne fosfataze u krvi (često, može se pojaviti u do 1 na 10 osoba).

Druge nuspojave

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako opazite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u trbuhu (abdomenu)
- osjećaj umora ili slabosti
- mučnina

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- vjetрови
- vrućica
- glavobolja
- zatvor
- otečen trbuh
- smanjeni apetit
- oticanje (nakupljanje tekućine u tijelu)
- depresija, možete iskusiati osjećaj smanjenog samopoštovanja, nedostatak motivacije, tugu ili loše raspoloženje

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- fekalna impakcija (začepljenje crijeva, fekalom), možete iskusiati zatvor, vodeni proljev, blijedu koža (anemija), mučninu, povraćanje, gubitak težine, bol u leđima ili bolove u trbuhu, posebno nakon jela ili smanjeni prolaz vode (mokrenje).
Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:
- problemi s disanjem, ubrzani otkucaji srca, vrućica, inkontinencija (nekontrolirano mokrenje), smetenost, omaglica ili uznemirenost.

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako opazite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xermelo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xermelo sadrži

- Djelatna tvar je etiltelotristat. Jedna filmom-obložena tableta sadrži telotristatetiprat u količini koja odgovara 250 mg etiltelotristata.

- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: laktoza (vidjeti dio 2 pod naslovom „Xermelo sadrži laktozu”),
hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat i koloidni bezvodni
silicijev dioksid.
Film-ovojnica: poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521) i
talk (E553b).

Kako Xermelo izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete su bijele do bjelkaste boje, obložene film-ovojnicom i ovalnog oblika. Svaka tableta duga je približno 17 mm, a široka 7,5 mm, s oznakom „T-E” otisnutom na jednoj strani i „250” na drugoj. Tablete su pakirane u PVC/PCTFE/PVC/Al blisterima. Blisteri su pakirani u kutije.

Kutije s 90 i 180 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

Proizvođač

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francuska

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.