

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xermelo 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg etiltelotristata v obliki telotristatičevega etiprata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 168 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do umazanobe filmsko obložene, ovalne tablete (približno 17 mm dolge in 7,5 mm široke) z vtisnjeno oznako 'T-E' na eni in '250' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xermelo je v kombinaciji z analogom somatostatina indicirano za zdravljenje diareje zaradi karcinoidnega sindroma pri odraslih, nezadostno nadzorovanih samo z zdravljenjem z analogom somatostatina.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 250 mg trikrat na dan.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinični odziv običajno dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih brez doseženega odziva v tem časovnem obdobju je korist nadaljnjega zdravljenja priporočljivo znova ovrednotiti.

Na osnovi opažene visoke variabilnosti med posameznimi bolniki, kopičenja pri podskupini bolnikov s karcinoidnim sindromom ni mogoče izključiti. Uporaba višjih odmerkov zato ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka mora bolnik vzeti naslednji odmerek ob naslednjem predvidenem času. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Posebne populacije

Starostniki

Pri starostnikih ni posebnih priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic, ki ne potrebujejo zdravljenja z dializo, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Iz previdnostnih razlogov je bolnike s hudo okvaro ledvic priporočljivo spremljati glede pojava znakov slabšega prenašanja zdravila.

Uporaba zdravila Xermelo ni priporočljiva pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] < 15 ml/min, ki zahteva zdravljenje z dializo), saj učinkovitost in varnost zdravila Xermelo pri teh bolnikih nista bili dokazani.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena A po Child Pugh) bo odmerek, glede na prenašanje zdravila, morda treba zmanjšati na 250 mg dvakrat na dan. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena B po Child Pugh) bo odmerek, glede na prenašanje zdravila, morda treba zmanjšati na 250 mg enkrat na dan. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena C po Child Pugh) uporaba telotristata ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Telotristat ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo karcinoidni sindrom.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Xermelo je treba jemati skupaj s hrano (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

V kliničnih študijah so opazili zvišane vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je laboratorijsko spremljanje vrednosti jetrnih encimov pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem s telotristatom, kot je klinično indicirano. Pri bolnikih z okvaro jeter je priporočljivo neprekinjeno spremljanje neželenih učinkov in poslabšanja delovanja jeter.

Pri bolnikih s simptomi, ki kažejo na motnje delovanja jeter, je treba opraviti preiskave vrednosti jetrnih encimov in v primeru suma na okvaro delovanja jeter zdravljenje s telotristatom prekiniti. Zdravljenja s telotristatom se ne sme znova uvesti, razen če se okvara jeter lahko pojasni z drugim vzrokom.

Zaprtje

Telotristat zmanjšuje pogostnost odvajanja blata. Pri bolnikih, ki so uporabljali višji odmerek (500 mg), so poročali o pojavu zaprtja. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov zaprtja. V primeru pojava zaprtja je treba uporabo telotristata in drugih sočasno uporabljenih zdravil, ki vplivajo na gibljivost črevesja, znova ovrednotiti.

Depresivne motnje

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli telotristat, poročali o pojavu depresije, depresivnega razpoloženja in zmanjšanju zanimanja (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da morajo v primeru pojava kakršnega koli simptoma depresije, depresivnega razpoloženja ali zmanjšanja zanimanja o tem obvestiti zdravnika.

Pomožne snovi

Laktoza

Zdravilo Xermelo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Xermelo

Kratkodelujoči oktreotid

Pri sočasni uporabi kratkodelujočega oktreotida in zdravila Xermelo se lahko pomembno zmanjša sistemska izpostavljenost etiltelotristata in njegovega aktivnega presnovka telotristata (glejte poglavje 5.2). Če je potrebno zdravljenje s kratkodelujočim oktreotidom v kombinaciji z zdravilom Xermelo, je treba kratkodelujoči oktreotid aplicirati vsaj 30 minut po dajanju zdravila Xermelo.

Zaviralci karboksilesteraze 2 (CES2)

IC₅₀ loperamida pri zaviranju presnove etiltelotristata preko CES2 je znašala 5,2 µM (glejte poglavje 5.2). V kliničnih študijah 3. faze so telotristat rutinsko uporabljali v kombinaciji z loperamidom, pri čemer niso opazili težav z varnostjo.

Vpliv zdravila Xermelo na druga zdravila

Substrati za CYP2B6

Telotristat *in vitro* inducira CYP2B6 (glejte poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi zdravila Xermelo se lahko zmanjša učinkovitost zdravil, ki so substrati za CYP2B6 (npr. valprojska kislina, bupropion, sertralin), zaradi zmanjšanja njihove sistemske izpostavljenosti. Priporočljivo je spremljanje suboptimalne učinkovitosti.

Substrati za CYP3A4

Pri sočasni uporabi zdravila Xermelo se lahko zmanjša učinkovitost zdravil, ki so substrati za CYP3A4 (npr. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatin, etinilestradiol, amlodipin, ciklosporin ...), zaradi zmanjšanja njihove sistemske izpostavljenosti (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je spremljanje suboptimalne učinkovitosti.

Substrati za karboksilesterazo 2 (CES2)

Pri sočasni uporabi zdravila Xermelo se lahko spremeni izpostavljenost zdravil, ki so substrati za CES2 (npr. prasugrel, irinotekan, kapecitabin in flutamid) (glejte poglavje 5.2). Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba spremljati suboptimalno učinkovitost in neželene učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da morajo med zdravljenjem s telotristatom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi etiltelotristata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Xermelo ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se etiltelotristat in njegov presnovek izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila Xermelo se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Študij o vplivu telotristata na plodnost pri človeku niso izvedli. Pri študijah na živalih vpliva telotristata na plodnost niso ugotovili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xermelo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi telotristata se lahko pojavi utrujenost, bolnikom z utrujenostjo je treba svetovati, naj ne vozijo ali uporabljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, ki so se zdravili s telotristatom, so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: bolečina v trebuhu (26 %), zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze (11 %) in utrujenost (10 %). Ti neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni. Najpogosteje poročani neželeni učinek, zaradi katerega je bilo treba zdravljenje s telotristatom prekiniti, je bila bolečina v trebuhu pri 7,1 % bolnikov (5/70).

Neželeni učinki v obliki preglednice

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki iz združene podatkovne baze varnosti pri 70 bolnikih s karcinoidnim sindromom, ki so prejeli etiltelotristat v odmerku 250 mg trikrat na dan v kombinaciji z analogom somatostatina v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah. Neželeni učinki so navedeni po MedDRA klasifikaciji glede na organski sistem in pogostnost v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 – Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xermelo

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje apetita	
Psihiatrične motnje		depresija, depresivno razpoloženje	
Bolezni živčevja		glavobol	
Bolezni prebavil	bolečina v trebuhu ^a , navzea	napihnjenost trebuha, zaprtje, flatulenca	fekalna impakcija (fekalom) ^c , intestinalna obstrukcija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze ^b	zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT), zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST), zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Utrujenost	periferni edem, zvišanje telesne temperature	

^a Bolečina v trebuhu (vključuje bolečino v zgornjem in spodnjem predelu trebuha)

^b Zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze (vključuje izraze: zvišane vrednosti gama-glutamilttransferaze, nenormalne vrednosti gama-glutamilttransferaze in nenormalne izvide preiskav delovanja jeter/zvišane vrednosti jetrnih encimov, pri katerih je bilo ugotovljeno zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze).

^c Fekalno impakcijo (fekalom) so opazili le v klinični študiji, v kateri je bil uporabljen odmerek 500 mg trikrat na dan (dvakratni priporočeni odmerek).

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišane vrednosti jetrnih encimov

Pri bolnikih, ki so se zdravili s telotristatom, so poročali o zvišanju vrednosti ALT > 3 × zgornja meja normalne vrednosti (ZMN) ali vrednosti alkalne fosfataze > 2 ZMN. O večini primerov so poročali pri uporabi višjega odmerka (500 mg). Ta zvišanja niso bila povezana s sočasnim zvišanjem vrednosti skupnega bilirubina v serumu. Zvišanja so bila v veliki meri reverzibilna po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka oziroma so izzvenela pri vzdrževalnem zdravljenju z enakim odmerkom. Za klinično ukrepanje v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov glejte poglavje 4.4.

Bolezni prebavil

Najpogostejše poročani neželeni učinek pri bolnikih, ki so prejeli etiltelotristat v odmerku 250 mg trikrat na dan, je bila bolečina v trebuhu (25,7 %; 18/70) v primerjavi s placebom (19,7 %; 14/71). O napihnjenosti trebuha so poročali pri 7,1 % bolnikov (5/70), ki so prejeli etiltelotristat v odmerku 250 mg trikrat na dan, v primerjavi s 4,2 % bolnikov v skupini s placebom (3/71). O flatulenci so poročali pri 5,7 % bolnikov (4/70), ki so prejeli etiltelotristat v odmerku 250 mg, in pri 1,4 % (1/71) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. V večini primerov so bili neželeni učinki blagi ali zmerni, zdravljenje v študiji pa zaradi tega ni bilo omejeno.

O zaprtju so poročali pri 5,7 % bolnikov (4/70) v skupini, ki je prejela etiltelotristat v odmerku 250 mg, in pri 4,2 % bolnikov (3/71) v skupini, ki je prejela placebo. V celotni populaciji bolnikov z ocenjeno varnostjo (239 bolnikov) so o resnem zaprtju poročali pri 3 bolnikih, ki so se zdravili z višjim odmerkom (500 mg).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem telotristata pri človeku je malo. Pri zdravih osebah, ki so v študiji 1. faze prejele enkratni odmerek 1.500 mg, so poročali o boleznih prebavil, vključno z navzeo, drisko, bolečino v trebuhu, zaprtjem in bruhanjem.

Ukrepanje

Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja mora vključevati splošno obvladovanje simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX15

Mehanizem delovanja

Tako predzdravilo (etiltelotristat) kot njegov aktivni presnovek (telotristat) sta zaviralca L-triptofan hidroksilaz (TPH1 in TPH2, ki omejujeta hitrost biosinteze serotonina). Serotonin ima ključno vlogo pri regulaciji številnih pomembnih fizioloških procesov, vključno s sekrecijo, gibljivostjo, vnetjem in zaznavanjem v gastrointestinalnem traktu, ter se prekomerno izloča pri bolnikih s karcinoidnim sindromom. Telotristat z zaviranjem periferne TPH1 zmanjšuje nastajanje serotonina, kar ublaži simptome, povezane s karcinoidnim sindromom.

Farmakodinamični učinki

V študijah 1. faze je uporaba etiltelotristata pri zdravih osebah (razpon odmerkov: 100 mg enkrat na dan do 500 mg trikrat na dan) povzročila statistično pomembno zmanjšanje vrednosti serotonina v polni krvi in 24-urne vrednosti 5-hidroksiindolocetne kisline v urinu (u5-HIAA; "*urinary 5-hydroxyindoleacetic acid*") od izhodišča v primerjavi s placebom.

Pri bolnikih s karcinoidnim sindromom je bila uporaba telotristata povezana z zmanjšanjem vrednosti u5-HIAA (glejte preglednico 3 za študijo TELESTAR in informacije, navedene za študijo TELECAST). Statistično pomembno zmanjšanje vrednosti u5-HIAA je bilo pri uporabi etiltelotristata v odmerku 250 mg trikrat na dan v primerjavi s placebom opaženo v obeh študijah 3. faze.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost telotristata pri zdravljenju karcinoidnega sindroma pri bolnikih z metastatskimi nevroendokrinimi tumorji, ki so se zdravili z analogi somatostatina, sta bili dokazani v 12-tedenskem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, randomiziranem, multicentričnem preskušanju 3. faze pri odraslih bolnikih, ki je vključevalo 36-tedensko podaljšanje, med katerim so se vsi bolniki odprto zdravili s telotristatom (študija TELESTAR).

Učinkovitost je bila ovrednotena pri skupno 135 bolnikih. Povprečna starost bolnikov je bila 64 let (razpon od 37 do 88 let), 52 % bolnikov je bilo moškega spola in 90 % bolnikov belcev. Vsi bolniki so imeli dobro diferencirane metastatske nevroendokrine tumorje in karcinoidni sindrom. Zdravili so se z analogom somatostatina in so imeli ≥ 4 odvajanj blata na dan.

Študija je vključevala 12-tedensko obdobje dvojno slepega zdravljenja, v katerem so bolniki v začetku prejeli placebo (n=45), etiltelotristat v odmerku 250 mg (n=45) ali v višjem odmerku (etiltelotristat v odmerku 500 mg; n=45) trikrat na dan. Med študijo so bolniki lahko uporabljali rešilno zdravilo (kratkodelujoči analog somatostatina) in antidiaroike za lajšanje simptomov, vendar pa so se ves čas trajanja dvojno slepega obdobja zdravljenja morali zdraviti s stabilnim odmerkom dolgodelujočega analoga somatostatina. Bolniki so zdravilo Xermelo jemali 15 minut pred hrano ali v 1 uri po njej.

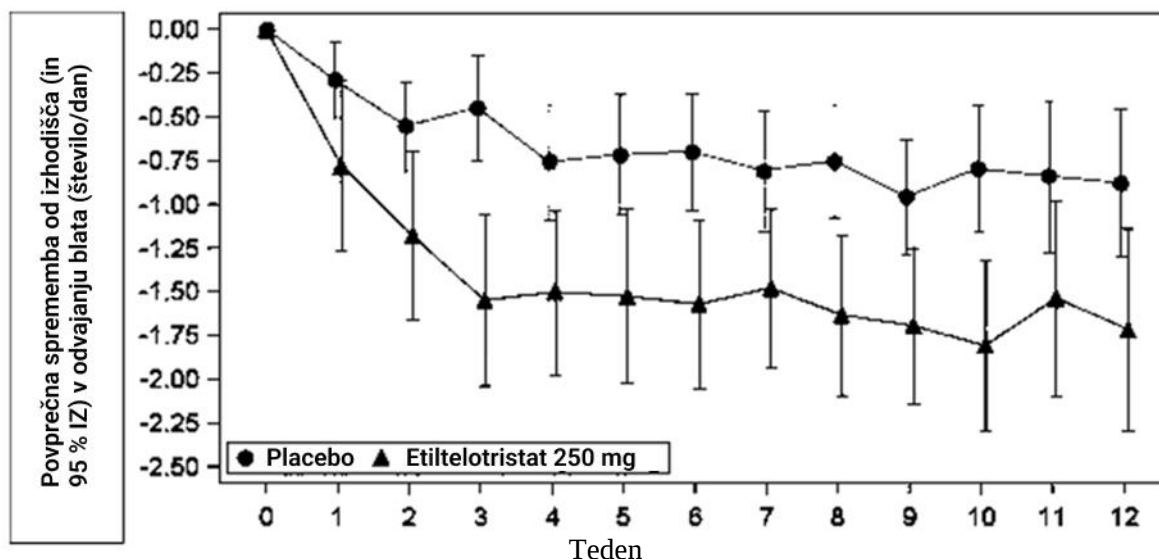
Preglednica 2: Odziv v obliki odvajanja blata (študija TELESTAR)

	Parameter	Placebo	Etiltelotristat 250 mg trikrat na dan
OB/dan v izhodišču	Število bolnikov	45	45
	Povprečna vrednost v izhodišču (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primarni cilj študije: povprečna sprememba odvajanja blata/dan od izhodišča v 12 tednih	Število bolnikov	45	45
	Povprečna sprememba v 12 tednih: povprečna vrednost (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Povprečna razlika najmanjših kvadratov	---	-0,6
	97,5 % IZ za razliko	---	-1,16; -0,06
	p vrednost	---	0,01
Odstotek bolnikov s trajnim odzivom^b	Število bolnikov	45	45
	Bolniki z odzivom, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
OB = odvajanje blata; IZ=interval zaupanja; SD=standardni odklon (deviacija)			
a. Analiza kovariance vključuje skupino zdravljenja in stratifikacijo glede na vrednost 5-HIAA v urinu v času randomizacije kot fiksna učinka in število odvajanj blata v izhodišču kot fiksno kovariato.			
b. Opredeljen kot delež bolnikov z odzivom ≥ 30 % zmanjšanjem dnevnega števila odvajanj blata za ≥ 50 % časa v obdobju dvojno slepega zdravljenja.			
c. p=0,01			

Ko je bil opažen popoln učinek telotristata (v zadnjih 6 tednih dvojno slepega zdravljenja), je delež bolnikov z odzivom v obliki zmanjšanja pogostnosti odvajanja blata za vsaj 30 % v skupini z odmerkom 250 mg znašal 51 % (23/45) v primerjavi z 22 % (10/45) v skupini s placebom (*post-hoc* analiza).

V 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja v študiji je bilo povprečno tedensko zmanjšanje pogostnosti odvajanja blata pri uporabi telotristata opaženo že po 3 tednih, največje zmanjšanje pa je bilo doseženo v zadnjih 6 tednih dvojno slepega zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 1).

Slika 1 – Povprečna sprememba od izhodišča pri odvajanju blata glede na teden študije med obdobjem dvojno slepega zdravljenja, vključena populacija (Intent-to-Treat Population)



Opomba: Slika je grafični prikaz aritmetičnega povprečja in 95 % intervala zaupanja (IZ) (na osnovi normalne aproksimacije) spremembe od izhodišča v številu dnevnih odvajanj blata (število/dan) v povprečju v vsakem tednu.

Deleži bolnikov, ki so navajali zmanjšanja dnevne pogostnosti odvajanja blata od izhodišča (v povprečju v 12 tednih) so bili:

- bolniki s povprečnim zmanjšanjem za vsaj 1 odvajanje blata na dan: 66,7 % (etiltelotristat v odmerku 250 mg) in 31,1 % (placebo);
- bolniki s povprečnim zmanjšanjem za vsaj 1,5 odvajanj blata na dan: 46,7 % (etiltelotristat v odmerku 250 mg) in 20,0 % (placebo);
- bolniki s povprečnim zmanjšanjem za vsaj 2 odvajanja blata na dan: 33,3 % (etiltelotristat v odmerku 250 mg) in 4,4 % (placebo).

Preglednica 3: Izločanje u5-HIAA v izhodišču in 12. tednu (študija TELESTAR)

Parameter	Placebo	Etiltelotristat 250 mg trikrat na dan
Izločanje u5-HIAA (mg/24 ur) v izhodišču		
Število bolnikov	44	42
Povprečje v izhodišču ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Odstotna sprememba od izhodišča pri izločanju u5-HIAA (mg/24 ur) v 12. tednu		
Število bolnikov	28	32
Odstotna sprememba v 12. tednu: povprečje (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
Ocena razlike zdravljenja (95 % IZ) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32; -38,79)
IZ=interval zaupanja; SD=standardni odklon (deviacija); u5-HIAA = 5-hidroksiindolacetna kislina v urinu		
a. Izhodiščni podatki na osnovi vseh bolnikov s podatki v izhodišču.		
b. Za statistično testiranje je bil uporabljen »blokiran 2-vzorčni Wilcoxon Rank-sum test (van Elterenov test)«, stratificiran glede na u5-HIAA stratifikacijo ob randomizaciji. IZ temeljijo na Hodges-Lehmann oceni mediane primerjane razlike.		
c. p<0,001		

Pri opazovanih dogodkih vročinski oblivi in bolečina v trebuhu med skupinama zdravljenja ni bilo pomembne razlike.

Post-hoc analiza je pokazala, da je povprečno število dnevni injkcij kratkodelujočega analoga somatostatina, uporabljenih kot rešilno zdravljenje v 12-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja v skupini, ki je prejela etiltelotristat v odmerku 250 mg, znašalo 0,3, v skupini, ki je prejela placebo, pa 0,7.

Za ovrednotenje pomena in klinične smiselnosti izboljšanja simptomov je bila izvedena vnaprej določena podštudija v obliki intervjuja s 35 bolniki ob končanju študije. Vprašanja so bila zastavljena udeležencem dvojno slepega zdravljenja, da bi nadalje opredelili stopnjo sprememb, do katerih je prišlo med preskušanjem. 12 bolnikov je bilo "zelo zadovoljnih", vsi pa so se zdravili s telotristatom. Delež bolnikov, ki so bili "zelo zadovoljni", je pri uporabi placeba znašal 0/9 (0 %), pri uporabi etiltelotristata v odmerku 250 mg trikrat na dan 5/9 (56 %), pri uporabi višjega odmerka etiltelotristata pa 7/15 (47 %).

V celoti je bilo 18 bolnikov (13,2 %) predčasno izključenih iz študije med obdobjem dvojno slepega zdravljenja, 7 bolnikov v skupini s placebom, 3 bolniki v skupini z etiltelotristatom v odmerku 250 mg in 8 bolnikov v skupini z višjim odmerkom. Ob koncu 12-tedenskega obdobja dvojno slepega zdravljenja je 115 bolnikov (85,2 %) vstopilo v 36-tedensko odprto podaljšano obdobje, kjer so vse bolnike titrirali na prejetje višjega odmerka etiltelotristata (500 mg) trikrat na dan.

V študiji 3. faze s podobno zasnovo (TELECAST) je bila varnost ovrednotena pri skupno 76 bolnikih. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let (razpon od 35 do 84 let), 55 % bolnikov je bilo moškega spola in 97 % bolnikov je bilo belcev.

Vsi bolniki so imeli dobro diferenciran nevroendokrini tumor s karcinoidnim sindromom. Večina bolnikov (92,1 %) je imela manj kot 4 odvajanja blata na dan in vsi, razen 9 bolnikov, so se zdravili z analogom somatostatina.

Primarni cilj študije je bil odstotna sprememba od izhodišča vrednosti u5-HIAA v 12. tednu. Povprečna vrednost izločanja u5-HIAA v izhodišču je v skupini z odmerkom 250 mg (n=17) znašala 69,1 mg/24 ur, v skupini s placebom (n=22) pa 84,8 mg/24 ur. Odstotna sprememba od izhodišča v izločanju u5-HIAA v 12. tednu je v skupini s placebom znašala +97,7 % v primerjavi z -33,2 % v skupini z odmerkom 250 mg.

Povprečno število dnevni odvajanj blata v izhodišču je v skupini s placebom (n=25) znašalo 2,2, v skupini z odmerkom 250 mg (n=25) pa 2,5. Povprečna sprememba od izhodišča pri dnevnem odvajanju blata v 12 tednih je v skupini s placebom znašala +0,1, v skupini z odmerkom 250 mg pa -0,5. Pri uporabi etiltelotristata v odmerku 250 mg se je konsistenca blata, ovrednotena z lestvico Bristol Stool Form, izboljšala v primerjavi s placebom. V skupini z etiltelotristatom v odmerku 250 mg je bilo 40 % bolnikov (10/25) s trajnim odzivom (kot je opredeljen v preglednici 2) v primerjavi z 0 % v skupini s placebom (0/26) (p=0,001).

Dolgoročno varnost in prenašanje telotristata so ovrednotili v neključni (nerandomizirani), multicentrični, odprti, dolgoročni podaljšani študiji 3. faze. Bolniki, ki so bili vključeni v katerokoli Xermelo študijo 2. ali 3. faze v povezavi s karcinoidnim sindromom, so lahko vstopili v zadevno študijo z enakim odmerkom in režimom, kot sta bila opredeljena v njihovi prvotni študiji, za vsaj 84 tednov zdravljenja. Ugotovili niso nobenih novih pomembnih varnostnih signalov. Sekundarni cilj te študije je bil ovrednotiti spremembe v kakovosti življenja bolnikov do 84. tedna. Kakovost življenja je bila v času študije v splošnem stabilna.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xermelo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje karcinoidnega sindroma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko etiltelotristata in njegovega aktivnega presnovka so ovrednotili pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s karcinoidnim sindromom.

Absorpcija

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih se je etiltelotristat hitro absorbiral in skoraj popolnoma pretvoril v svoj aktivni presnovek. Najvišje vrednosti etiltelotristata v plazmi so bile dosežene v 0,53 do 2,00 urah, aktivnega presnovka pa v 1,50 do 3,00 urah po peroralni uporabi. Pri zdravih osebah je po uporabi enkratnega 500-mg odmerka etiltelotristata (dvakratni priporočeni odmerek) na tešče povprečna vrednost C_{max} za etiltelotristat znašala 4,4 ng/ml, vrednost AUC_{0-inf} pa 6,23 ng•hr/ml. Za telotristat je bila povprečna vrednost C_{max} 610 ng/ml, vrednost AUC_{0-inf} pa 2.320 ng•hr/ml.

Pri bolnikih s karcinoidnim sindromom, ki so se zdravili z dolgodelujočim analogom somatostatina, je bila pretvorba etiltelotristata v njegov aktivni presnovek prav tako hitra. Visoka variabilnost (% koeficienta variacije (KV) v razponu od 18 % do 99 %) parametrov etiltelotristata in njegovega aktivnega presnovka je bila opažena pri celotni farmakokinetiki. Povprečni farmakokinetični parametri etiltelotristata in aktivnega presnovka so med 24. in 48. tednom ostali nespremenjeni, kar kaže, da je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v ali pred 24. tednom.

Vpliv hrane

V študiji vpliva hrane je bila pri uporabi etiltelotristata v odmerku 500 mg skupaj s hrano z veliko vsebnostjo maščob, izpostavljenost izvorni učinkovini večja (C_{max} večja za 112 %, $AUC_{0-tlast}$ večja za 272 % in $AUC_{0-\infty}$ večja za 264 % v primerjavi z uporabo na tešče), prav tako pa tudi njenemu aktivnemu presnovku (C_{max} večja za 47 %, $AUC_{0-tlast}$ večja za 32 % in $AUC_{0-\infty}$ večja za 33 % v primerjavi z uporabo na tešče).

Porazdelitev

Tako etiltelotristat kot njegov aktivni presnovek se > 99 % vežeta na humane proteine v plazmi.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi se etiltelotristat hidrolizira s karboksilesterezami do svojega aktivnega in glavnega presnovka. Edini presnovek telotristata (aktivni presnovek), ki konsistentno predstavlja > 10 % skupnega, z zdravilom povezanega materiala v plazmi, je njegov oksidativno dekarboksiliran in deaminiran presnovek LP-951757. V študiji masnega ravnovesja je sistemska izpostavljenost LP-951757 znašala približno 35 % sistemske izpostavljenosti telotristatu (aktivnemu presnovku). LP-951757 je bil farmakološko neaktiven pri TPH1 *in vitro*.

Interakcije

Citokromi

CYP2B6

In vitro je telotristat (aktivni presnovek) povzročil od koncentracije odvisno zvišanje vrednosti mRNA CYP2B6 (za > 2-krat zvišanje in > 20 % od pozitivne kontrole, z najvišjim opazovanim učinkom podobnim pozitivni kontroli), kar kaže na možno indukcijo CYP2B6 (glejte poglavje 4.5).

CYP3A4

In vitro izsledki ne kažejo, da bi bila etiltelotristat in njegov aktivni presnovek induktorja CYP3A4 pri sistemsko pomembnih koncentracijah. Potencial etiltelotristata kot induktorja CYP3A4 ni bil ocenjen pri koncentracijah, pričakovanih v črevesju, zaradi njegove nizke topnosti *in vitro*.

Etiltelotristat se *in vitro* vpleta v alosterično interakcijo s CYP3A4, kar sočasno privede do zmanjšane pretvorbe midazolama v 1'-OH-MDZ in povečane pretvorbe v 4-OH-MDZ.

V *in vivo* klinični študiji medsebojnega delovanja med zdravili z midazolamom (občutljivim substratom za CYP3A4) se je po uporabi večkratnih odmerkov etiltelotristata sistemska izpostavljenost sočasno uporabljenemu midazolamu pomembno zmanjšala (glejte poglavje 4.5). Pri sočasni uporabi midazolama v odmerku 3 mg peroralno po 5-dnevnem zdravljenju z etiltelotristatom v odmerku 500 mg trikrat na dan (dvakratni priporočeni odmerek) se je povprečna vrednost $C_{\max}$ midazolama zmanjšala za 25 %, vrednost $AUC_{0-\infty}$ midazolama pa za 48 % v primerjavi z uporabo midazolama samega. Zmanjšala se je tudi povprečna vrednost $C_{\max}$ aktivnega presnovka, 1'-hidroksimidazolama, in sicer za 34 %, vrednost $AUC_{0-\infty}$ pa za 48 %.

Drugi CYP

Na osnovi *in vitro* izsledkov pri drugih encimih citokroma P450 klinično pomembnih interakcij ne pričakujemo.

Karboksilesteraze

IC_{50} loperamida pri zaviranju presnove etiltelotristata preko CES2 je znašala 5,2 μM (glejte poglavje 4.5).

Etiltelotristat je *in vitro* zaviral CES2, pri čemer je IC_{50} znašala približno 0,56 μM .

Prenašalci

P-glikoprotein (P-gp) in protein, povezan z rezistenco na več učinkovin 2 (MRP-2; "multi-drug resistance associated protein 2")

Etiltelotristat je *in vitro* zaviral P-gp, njegov aktivni presnovek pa pri klinično pomembnih koncentracijah ne.

Etiltelotristat je zaviral z MRP-2 posredovan prenos (98-% inhibicija).

V posebni klinični študiji medsebojnega delovanja med zdravili sta se vrednosti $C_{\max}$ in AUC feksofenadina (substrata za P-gp in MRP-2), pri uporabi enkratnega 180-mg odmerka feksofenadina peroralno skupaj z etiltelotristatom v odmerku 500 mg trikrat na dan (dvakratni priporočeni odmerek), v trajanju 5 dni, povečali za 16 %. Glede na opaženo majhno povečanje, so klinično pomembne interakcije s substrati za P-gp in MRP-2 malo verjetne.

Protein odpornosti za raka dojke (BCRP; "breast cancer resistance protein")

Etiltelotristat je *in vitro* zaviral BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), vendar pa njegov aktivni presnovek telotristat ni pokazal pomembnega zaviranja aktivnosti BCRP ($IC_{50} > 30 \mu M$). Možnost interakcij med zdravili *in vivo* preko zaviranja BCRP je ocenjena kot majhna.

Drugi prenašalci

Na osnovi *in vitro* izsledkov klinično pomembne interakcije z drugimi prenašalci niso pričakovane.

Kratkodelujoči oktreotid

Študija, ki je raziskovala vpliv kratkodelujočega oktreotida (3 odmerki po 200 mikrogramov, subkutano injicirani v razmiku 8 ur) na farmakokinetiko enkratnega odmerka 500 mg etiltelotristata pri zdravih prostovoljcih, je pokazala zmanjšanje vrednosti geometrične sredine $C_{\max}$ in $AUC_{0-t_{\text{last}}}$

etiltelotristata za 86 % in 81 % (glejte poglavje 4.5). V 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani, multicentrični klinični študiji pri odraslih bolnikih s karcinoidnim sindromom, ki so se zdravili z dolgodelujočim analogom somatostatina, zmanjšanja izpostavljenosti niso opazili.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Zdravila za zmanjševanje kislosti želodčnega soka

Pri sočasni uporabi telotristatijevega etiprata (zdravilo Xermelo, etiltelotristat hipurat) in zdravil za zmanjševanje kislosti želodčnega soka (omeprazol in famotidin) se je vrednost AUC etiltelotristata povečala za 2- do 3-krat, vrednost AUC aktivnega presnovka (telotristat) pa se pri tem ni spremenila. Ker se etiltelotristat hitro pretvori v aktivni presnovek, katerega aktivnost je za več kot 25-krat večja od aktivnosti etiltelotristata, pri sočasni uporabi zdravila Xermelo in zdravil za zmanjševanje kislosti želodčnega soka odmerka ni treba prilagajati.

Izločanje

Po enkratnem 500-mg peroralnem odmerku ^{14}C -etiltelotristata se je izločilo približno 93 % odmerka. Večina se je izločila z blatom.

Po peroralni uporabi se etiltelotristat in telotristat v majhnem obsegu izločata skozi ledvice (z urinom se izloči manj kot 1 % odmerka).

Pri zdravih prostovoljcih so bile po enkratnem 250-mg peroralnem odmerku etiltelotristata koncentracije etiltelotristata v urinu blizu meje kvantifikacije ($< 0,1 \text{ ng/ml}$) ali pod njo. Ledvični očistek telotristata je znašal $0,126 \text{ l/h}$.

Navidezni razpolovni čas etiltelotristata je pri zdravih prostovoljcih po enkratnem 500-mg peroralnem odmerku ^{14}C -etiltelotristata znašal približno 0,6 ure, njegovega aktivnega presnovka pa 5 ur. Pri uporabi odmerka 500 mg trikrat na dan je navidezni končni razpolovni čas znašal približno 11 ur.

Linearnost/nelinearnost

Pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 250 mg trikrat na dan, so opazili rahlo kopičenje vrednosti telotristata z medianim razmerjem kopičenja na osnovi vrednosti $\text{AUC}_{0-4\text{ure}}$ 1,55 [najmanj 0,25; največ 5,00; $n=11$; 12. teden], z veliko variabilnostjo med bolniki (% koeficienta variacije (KV) = 72 %). Pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom 500 mg trikrat na dan (dvakratni priporočeni odmerek), so opazili mediano razmerje kopičenja na osnovi vrednosti $\text{AUC}_{0-4\text{ure}}$ 1,095 (najmanj 0,274; največ 11,46; $n=16$; 24. teden), z veliko variabilnostjo med bolniki (% koeficienta variacije (KV) = 141,8 %). Na osnovi opažene visoke variabilnosti med posameznimi bolniki, kopičenja pri podskupini bolnikov s karcinoidnim sindromom ni mogoče izključiti.

Posebne populacije

Starostniki

Vpliv starosti na farmakokinetiko etiltelotristata in njegovega aktivnega presnovka ni bil dokončno ovrednoten. Posebne študije pri starostnikih niso bile izvedene.

Okvara ledvic

Izvedena je bila študija, ki je raziskala vpliv okvare ledvic na farmakokinetiko enkratnega 250-mg odmerka etiltelotristata. V to študijo so vključili osem oseb s hudo do zmerno okvaro ledvic, ki niso potrebovale zdravljenja z dializo [ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) $\leq 33 \text{ ml/min}$ ob presejanju in $\leq 40 \text{ ml/min}$ na dan pred uporabo odmerka] ter osem oseb z normalnim delovanjem

ledvic oziroma največ blago okvaro ledvic [$eGFR \geq 88$ ml/min ob presejanju in ≥ 83 ml/min na dan pred uporabo odmerka].

V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic oziroma največ blago okvaro ledvic so pri osebah s hudo do zmerno okvaro ledvic opazili povečanje (1,3-krat) vrednosti največje izpostavljenosti (C_{max}) etiltelotristatu in povečanje ($< 1,52$ -krat) vrednosti plazemske izpostavljenosti (AUC) in vrednosti C_{max} njegovega aktivnega presnovka telotristata.

Variabilnost glavnih farmakokinetičnih parametrov aktivnega presnovka LP-778902 v plazmi je bila večja pri osebah s hudo do zmerno okvaro ledvic, s KV % v razponu od 53,3 % za vrednost C_{max} do 77,3 % za vrednost AUC v primerjavi s 45,4 % za vrednost C_{max} in 39,7 % za vrednost AUC pri osebah z normalnim delovanjem ledvic oziroma največ blago okvaro ledvic.

Osebe s hudo do zmerno okvaro ledvic so enkratni 250-mg odmerek dobro prenašale.

V splošnem huda do zmerna okvara ledvic ni povzročila klinično pomembne spremembe v farmakokinetičnem profilu ali varnosti etiltelotristata in njegovega presnovka telotristata. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic, ki ne potrebujejo zdravljenja z dializo, odmerka tako ni treba prilagajati. Glede na opaženo veliko variabilnost je bolnike s hudo okvaro ledvic iz previdnostnih razlogov priporočljivo spremljati glede pojava znakov slabšega prenašanja zdravila.

Učinkovitost in varnost pri bolnikih s končno odpovedjo delovanja ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m², ki zahteva zdravljenje z dializo), nista bili dokazani.

Okvara jeter

Študija glede okvare jeter je bila izvedena pri osebah z blago in zmerno okvaro jeter ter pri zdravih osebah. Z enkratnim odmerkom 500 mg je bila izpostavljenost izvorni učinkovini in njenemu aktivnemu presnovku (na osnovi AUC_{0-last}) večja pri bolnikih z blago okvaro jeter (2,3-krat oziroma 2,4-krat) in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (3,2-krat oziroma 3,5-krat) v primerjavi z zdravimi osebami. Uporabo enkratnega odmerka 500 mg so bolniki dobro prenašali. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (ocena A oziroma B po Child Pugh) bo odmerek, glede na prenašanje zdravila, morda treba zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Nadaljnja študija glede okvare jeter je bila izvedena pri osebah s hudo okvaro jeter in pri zdravih osebah. Z enkratnim odmerkom 250 mg je bila pri osebah s hudo okvaro jeter izpostavljenost izvorni učinkovini (AUC_t in C_{max}) povečana za 317,0 % oziroma 529,5 %, izpostavljenost aktivnemu presnovku (AUC_t , AUC_{inf} , in C_{max}) pa za 497 %, 500 % oziroma 217 %, v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter. Poleg tega je bil razpolovni čas aktivnega presnovka povečan, tj. povprečni razpolovni čas je bil 16,0 ur pri osebah s hudo okvaro jeter, pri zdravih osebah pa 5,47 ur. Na podlagi teh izsledkov uporaba telotristatijevega etiprata pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena C po Child Pugh) ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so pri peroralni uporabi telotristatijevega etiprata v odmerkih ≥ 1.000 mg/kg/dan opazili zmanjšanje vrednosti serotonina (5-HT) v možganih. Vrednosti 5-HIAA v možganih so pri vseh preiskovanih odmerkih etiltelotristata ostale nespremenjene. To je približno 14-kratna izpostavljenost pri človeku (skupna AUC), pri največjem priporočenem odmerku za človeka 750 mg/dan, za aktivni presnovek LP-778902.

V 26-tedenski študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah je bila ugotovljena vrednost brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL; "No-Observed Adverse Effect Level"), ki znaša 50 mg/kg/dan. To je približno 0,4-kratna izpostavljenost pri človeku (skupna AUC), pri največjem priporočenem odmerku za človeka 750 mg/dan, za aktivni presnovek LP-778902. Pri odmerkih

200 mg/kg/dan in 500 mg/kg/dan so poročali o degeneraciji/nekrozi v nežlezni in/ali žlezni delih želodca in/ali povečanju proteinskih kapljic v žlezni predelih. Mikroskopske spremembe v prebavilih so bile reverzibilne, obdobje okrevanja pa je trajalo 4 tedne. Pomen teh ugotovitev v prebavilih za človeka ni znan.

Pri psih je bilo zmanjšanje vrednosti 5-HT v možganih opaženo pri peroralni uporabi telotristatijevega etiprata v odmerku 200 mg/kg/dan, zmanjšanje vrednosti 5-HIAA pa pri peroralni uporabi telotristatijevega etiprata v odmerku 30 mg/kg/dan. To je približno 21-kratna izpostavljenost pri človeku (skupna AUC), pri največjem priporočenem odmerku za človeka 750 mg/dan, za aktivni presnovek LP-778902. Po intravenski aplikaciji aktivnega presnovka zmanjšanja vrednosti 5-HT in 5-HIAA v možganih niso opazili. Klinični pomen zmanjšanja vrednosti 5-HIAA v možganih s sočasnim zmanjšanjem vrednosti 5-HT v možganih ali brez njega ni znan.

V 39-tedenski študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri psih je bila ugotovljena NOAEL 300 mg/kg/dan. Klinični znaki so bili omejeni na povečanje pogostosti tekočega blata pri vseh odmerkih. To je približno 20-kratna izpostavljenost pri človeku (skupna AUC), pri največjem priporočenem odmerku za človeka 750 mg/dan, za aktivni presnovek LP-778902.

Kancerogeni potencial telotristatijevega etiprata so raziskovali pri transgenskih miših (26 tednov) in podganah (104 tedne). Te študije so potrdile, da telotristat ni povečal pojavnosti tumorjev pri obeh vrstah in spolih pri odmerkih, ki pri miših ustrezajo približno 10-kratni do 15-kratni izpostavljenosti človeka aktivnemu presnovku pri največjem priporočenem odmerku za človeka, pri podganah pa približno 2-kratni do 4,5-kratni izpostavljenosti človeka aktivnemu presnovku pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

Pri podganah ni bilo neželenih učinkov na plodnost samcev in samic. Prenatalni razvoj pri podganah in kuncih je bil prizadet z večjo prenatalno umrljivostjo (pogostejše zgodnje in pozne resorpcije), neželenih učinkov na postnatalni razvoj pri podganah pa niso opazili. Pri podganah NOAEL za parentalno/maternalno/prenatalno in postnatalno toksičnost znaša 500 mg/kg/dan, kar ustreza 3- do 4-kratni ocenjeni izpostavljenosti aktivnemu presnovku LP-778902 pri človeku (AUC_{0-24}), pri največjem priporočenem odmerku za človeka. Pri kuncih NOAEL za maternalno in prenatalno toksičnost znaša 125 mg/kg/dan, kar ustreza 1,5- do 4-kratni ocenjeni izpostavljenosti aktivnemu presnovku LP-778902 pri človeku (AUC_{0-24}), pri največjem priporočenem odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/PVC/Al.

Pretisni omoti so pakirani v škatlo.

Velikost pakiranj: 90 in 180 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 14. junij 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Francija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xermelo 250 mg filmsko obložene tablete
etiltelotristat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg etiltelotristata v obliki telotristatijevega etiprata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

90 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xermelo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Xermelo 250 mg filmsko obložene tablete
etiltelotristat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SERB SAS

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xermelo 250 mg filmsko obložene tablete etiltelotristat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xermelo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xermelo
3. Kako jemati zdravilo Xermelo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xermelo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xermelo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xermelo

To zdravilo vsebuje učinkovino etiltelotristat.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xermelo

To zdravilo uporabljamo pri odraslih s stanjem, imenovanim 'karcinoidni sindrom'. To je, ko tumor, imenovan 'nevroendokrini tumor', sprošča snov, imenovano serotonin, v vaš krvni obtok.

Zdravnik bo predpisal to zdravilo, če driska ni dobro obvladana z injekcijami drugih zdravil, imenovanih 'analogi somatostatina' (lanreotid ali oktreotid). Med jemanjem zdravila Xermelo morate še naprej prejemati injekcije teh zdravil.

Kako deluje zdravilo Xermelo

Ko tumor sprošča preveč serotonina v vaš krvni obtok, se pojavi driska.

To zdravilo deluje tako, da zmanjša količino serotonina, ki ga proizvaja tumor. Tako ublaži vašo drisko.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xermelo

Ne jemljite zdravila Xermelo

- če ste alergični na telotristat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Xermelo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri. Pri bolnikih, ki imajo hude težave z jetri, uporaba tega zdravila namreč ni priporočljiva. Če so vaše težave z jetri blage do zmerno, se zdravnik lahko odloči za zmanjšanje dnevnega odmerka zdravila Xermelo. Zdravnik bo tudi spremljal delovanje vaših jeter.

- če imate končno odpoved ledvic ali se zdravite z dializo. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki se morajo zdraviti z dializo, uporaba tega zdravila namreč ni bila raziskana.

Bodite pozorni na neželene učinke

Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih znakov in simptomov, ki lahko kažejo na morebitno nepravilno delovanje jeter:

- siljenje na bruhanje ali bruhanje (nepojasnjena navzea ali bruhanje), nenormalno temen urin, rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha.

Zdravnik bo s krvnimi preiskavami preveril delovanje jeter in presodil, če lahko to zdravilo jemljete še naprej.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom:

- če se med jemanjem tega zdravila počutite potrti, depresivni ali nimate zanimanja ali ne uživate v običajnih dejavnostih. Pri bolnikih, ki so se zdravili s telotristatom, so namreč poročali o depresiji, depresivnem razpoloženju in zmanjšanem zanimanju.
- če imate znake zaprtja, saj telotristat zmanjša število odvajanj blata.

Preiskave

- Zdravnik lahko pred začetkom jemanja in med jemanjem tega zdravila s krvnimi preiskavami preverja, če vaša jetra delujejo normalno.

Otroci in mladostniki

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih, mlajših od 18 let, saj v tej starostni skupini uporaba tega zdravila ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Xermelo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Xermelo namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, ali pa lahko druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila Xermelo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerke (odmerke), ki ga (jih) jemljete. Zdravnika morate obvestiti o vseh zdravilih, vključno z/s:

- zdravili za zdravljenje driske. Zdravilo Xermelo in ta zdravila zmanjšajo število odvajanj blata in lahko povzročijo hudo zaprtje, če se jih jemlje skupaj. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerke vaših zdravil.
- zdravili za zdravljenje epilepsije, kot je valprojska kislina.
- zdravili za zdravljenje nevroendokrinega tumorja, kot sta sunitinib ali everolimus.
- zdravili za zdravljenje depresije, kot sta bupropion ali sertralin.
- zdravili za preprečevanje zavrnitve presadka, kot je ciklosporin.
- zdravili za zniževanje vrednosti holesterola, kot je simvastatin.
- peroralnimi kontraceptivi, kot je etinilestradiol.
- zdravili za zdravljenje visokega krvnega tlaka, kot je amlodipin.
- zdravili za zdravljenje nekaterih vrst raka, kot so irinotekan, kapecitabin in flutamid.
- zdravili za zmanjšanje možnosti tvorbe krvnih strdkov, kot je prasugrel.
- oktreotidom. Če potrebujete zdravljenje s podkožno injekcijo oktreotida, morate prejeti injekcijo vsaj 30 minut po jemanju zdravila Xermelo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči ali bi lahko bili noseči, tega zdravila ne smete jemati. Morebiten vpliv telotristata na otroka ni znan.

Ženske morajo med jemanjem tega zdravila uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Med jemanjem zdravila Xermelo ne smete dojit, saj lahko to zdravilo s tem preide na otroka in mu škoduje.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xermelo ima lahko blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil, orodij ali strojev. Če ste utrujeni, morate pred pričetkom upravljanja vozil, orodij ali strojev počakati, da utrujenost izzveni.

Zdravilo Xermelo vsebuje laktozo

Zdravilo Xermelo vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Xermelo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Xermelo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni odmerek je ena tableta (250 mg) trikrat na dan. Največji odmerek zdravila Xermelo je 750 mg v 24 urah.

Zdravnik bo odločil, kako dolgo boste jemali zdravilo Xermelo.

Če imate težave z jetri, lahko zdravnik dnevni odmerek zdravila Xermelo zmanjša.

Jemanje tega zdravila

- To zdravilo vedno vzemite med obrokom ali skupaj s hrano.
- Med jemanjem zdravila Xermelo morate še naprej prejemati injekcije analogov somatostatina (lanreotid ali oktreotid).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xermelo, kot bi smeli

Lahko se pojavi občutek siljenja na bruhanje ali bruhanje, driska ali bolečina v trebuhu. Posvetujte se z zdravnikom. S seboj vzemite ovojnino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xermelo

Če ste pozabili vzeti odmerek, vzemite naslednji odmerek ob predvidenem času, pozabljeni odmerek pa izpusťte.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xermelo

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Xermelo, ne da bi se prej o tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V primeru pojava katerega koli od naslednjih neželenih učinkov o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika:

- siljenje na bruhanje ali bruhanje, nenormalno temen urin, rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic, bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha. To so lahko znaki nepravilnega delovanja jeter, kar lahko pokažejo tudi rezultati krvnih preiskav, kot so zvišanje vrednosti jetrnih encimov: gama-glutamilttransferaze (zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od

10 bolnikov), aminotransferaz in alkalne fosfataze (pogosta neželena učinka, ki se lahko pojavita pri največ 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v trebuhu (abdomnu)
- občutek utrujenosti ali oslabelosti
- siljenje na bruhanje (navzea)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vetrovi
- zvišana telesna temperatura
- glavobol
- zaprtje
- oteklost trebuha
- zmanjšanje apetita
- otekanje (kopičenje tekočine v telesu)
- depresija, ki se lahko odraža s slabo samopodobo, pomanjkanjem motivacije, žalostjo ali slabim razpoloženjem

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- Fekalna impakcija (črevesna zapora, fekalom); pojavijo se lahko zaprtje, vodena driska, bleda koža (anemija), slabost, bruhanje, izguba telesne teže, bolečina v hrbtu ali bolečine v želodcu, zlasti po obroku, ali zmanjšano izpraznjevanje sečnega mehurja (uriniranje).

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov:

- težave z dihanjem, hitro bitje srca, zvišana telesna temperatura, inkontinenca (nezmožnost zadrževanja urina), zmedenost, omotica ali vznemirjenost.

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xermelo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xermelo

- Učinkovina je etiltelotristat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg etiltelotristata v obliki telotristatijevega etiprata.
- Druge sestavine so:
Jedro tablete: laktoza (glejte poglavje 2 'Zdravilo Xermelo vsebuje laktozo'),
hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat in koloidni brezvodni silicijev dioksid.
Filmska obloga: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), makrogol 3350 (E1521) in smukec (E553b).

Izgled zdravila Xermelo in vsebina pakiranja

Tablete so bele do umazanobe, filmsko obložene in ovalne oblike. Ena tableta je približno 17 mm dolga in 7,5 mm široka z vtisnjeno oznako 'T-E' na eni in '250' na drugi strani. Tablete so pakirane v pretisne omote iz PVC/PCTFE/PVC/Al. Pretisni omoti so pakirani v škatle.

Na voljo so škatle z 90 in 180 tabletami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Francija

Proizvajalec

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Francija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.