ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xermelo 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Telotristatetiprat entsprechend 250 mg Telotristatethyl.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 168 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis cremeweiße, ovale Tabletten (ca. 17 mm lang und 7,5 mm breit) mit Prägung ‘T-E‘ auf der einen und ‘250‘ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xermelo ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogon (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 250 mg dreimal täglich (tid).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass das klinische Ansprechen in der Regel innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Es wird empfohlen, den Nutzen der Fortsetzung der Therapie bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeit nicht anspricht, neu zu bewerten.

Basierend auf der beobachteten hohen interindividuellen Variabilität kann die Akkumulation in einer Untergruppe von Patienten mit Karzinoid-Syndrom nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Einnahme höherer Dosen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Versäumte Dosis
Wenn die Einnahme einer Dosis versäumt wurde, sollten die Patienten die darauffolgende Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Patienten sollten nicht die doppelte Dosis einnehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für ältere Patienten sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung auf Anzeichen einer verminderten Verträglichkeit zu überwachen.

Die Einnahme von Xermelo wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Endstadium, die eine Dialyse benötigen (eGFR < 15 ml/min, dialysepflichtig), da die Wirksamkeit und Sicherheit von Xermelo in diesen Patienten nicht nachgewiesen sind.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg zweimal täglich erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg einmal täglich erforderlich sein. Die Anwendung von Telotristat wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Karzinoid-Syndrom keinen relevanten Nutzen von Telotristat bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen
Xermelo sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anstieg hepatischer Enzyme

In klinischen Studien wurden erhöhte Leberenzymwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls klinisch indiziert, werden Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Leberenzyme vor und während der Therapie mit Telotristat empfohlen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine kontinuierliche Überwachung auf Nebenwirkungen und auf eine Verschlechterung der Leberfunktion empfohlen.
Bei Patienten, die Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen, sollten die Leberenzymwerte überprüft werden, und die Behandlung mit Telotristat sollte abgebrochen werden, wenn eine Leberschädigung vermutet wird. Die Therapie mit Telotristat sollte nicht wiederaufgenommen werden, es sei denn, die Leberschädigung kann auf eine andere Ursache zurückgeführt werden.

Verstopfung

Telotristat verringert die Stuhlfrequenz. Verstopfung wurde bei Patienten, die eine höhere Dosis (500 mg) eingenommen haben, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Verstopfung überwacht werden. Wenn Verstopfung auftritt, sollte die Anwendung von Telotristat und anderen Begleittherapien, die Einfluss auf die Darmtätigkeit haben, neu bewertet werden.

Depressive Störungen

In klinischen Studien und nach Markteinführung wurde bei einigen mit Telotristat behandelten Patienten über Depression, depressive Verstimmung und vermindertes Interesse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, alle Symptome bezüglich Depression, depressiver Verstimmung und vermindertem Interesse ihrem Arzt zu melden.

Hilfsstoffe

Lactose
Xermelo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekt anderer Arzneimittel auf Xermelo

Kurzwirkendes Octreotid
Die gleichzeitige Gabe von kurzwirkendem Octreotid und Xermelo verringerte signifikant die systemische Exposition von Telotristatethyl und Telotristat, seinem aktiven Metaboliten (siehe Abschnitt 5.2). Kurzwirkendes Octreotid sollte mindestens 30 Minuten nach Gabe von Xermelo gegeben werden, sofern die Behandlung mit kurzwirkendem Octreotid in Kombination mit Xermelo erforderlich ist.

Carboxylesterase 2 (CES 2)-Inhibitoren
Loperamid hemmte den Metabolismus von Telotristatethyl durch CES2 mit einem IC50-Wert von 5,2 µM (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Phase-3-Studien wurde Telotristat routinemäßig mit Loperamid kombiniert, ohne Anzeichen von Sicherheitsbedenken.

Effekt von Xermelo auf andere Arzneimittel

CYP2B6 Substrate
Telotristat induziert CYP2B6 *in vitro* (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Xermelo könnte die Wirksamkeit anderer Arzneimittel, die CYP2B6 Substrate (z. B. Valproinsäure, Bupropion, Sertralin) sind, verringern, indem es ihre systemische Exposition herabsetzt. Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird empfohlen.

CYP3A4 Substrate
Die gleichzeitige Anwendung mit Xermelo kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die CYP3A4 Substrate sind (z. B. Midazolam, Everolimus, Sunitinb, Simvastatin, Ethinylestradiol, Amlodipin, Cyclosporin), durch Herabsetzen der systemischen Exposition verringern (siehe Abschnitt 5.2). Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird empfohlen.

Carboxylesterase 2 (CES2) Substrate
Die gleichzeitige Anwendung von Xermelo kann die Exposition von Arzneimitteln, die CES2-Substrate sind, verändern (z. B. Prasugrel, Irinotecan, Capecitabin und Flutamid) (siehe Abschnitt 5.2). Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sind Patienten hinsichtlich verminderter Wirksamkeit und Nebenwirkungen zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Telotristat auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Einnahme von Telotristatethyl bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Xermelo wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Telotristatethyl und sein Metabolit in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Xermelo sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Telotristat auf die humane Fertilität durchgeführt. Telotristat hatte in tierexperimentellen Studien keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xermelo hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von Telotristat kann Müdigkeit auftreten, Patienten mit Müdigkeit sollten darauf hingewiesen werden, dass sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen sollten, bis die Symptome abgeklungen sind (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten bei mit Telotristat behandelten Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Abdominalschmerzen (26 %), Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (11 %) und Müdigkeit (10 %). Sie waren in der Regel von leichter bis mäßiger Intensität. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung mit Telotristat führte, war Abdominalschmerzen bei 7,1 % (5/70) der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen aus einem zusammengefassten Sicherheitsdatensatz von 70 Patienten mit Karzinoid-Syndrom, die Telotristatethyl 250 mg tid in Kombination mit einer SSA-Therapie in Placebo-kontrollierten klinischen Studien erhielten, sind in Tabelle 1 gelistet. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien unter Verwendung folgender Definitionen gelistet: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Bei mit Xermelo behandelten Patienten berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	
Psychatrische Erkrankungen		Depression, depressive Verstimmung	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen[a], Übelkeit	Aufgeblähtes Abdomen, Verstopfung, Flatulenz	Fäkalom[c], Darmverschluss
Leber- und Gallenerkrankungen	Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht[b]	Alanin-Amino-Transferase (ALT) erhöht, Aspartat-Amino-Transferase (AST) erhöht, alkalische Phosphatase (ALP) im Blut erhöht	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	periphere Ödeme, Pyrexie	

[a] Abdominalschmerzen (umfasst obere und untere Abdominalschmerzen)
[b] Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (umfasst die bevorzugten Bezeichnungen Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase- und Leberfunktionstestwerte abnorm/hepatisches Enzym erhöht, wobei Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht war).
[c] Fäkalom wurde in einer klinischen Studie nur bei einer Dosis von 500 mg tid (2-Fache der empfohlenen Dosis) beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anstieg hepatischer Enzyme
Bei Patienten unter Therapie mit Telotristat wurden erhöhte ALT- oder ALP-Werte berichtet, die > 3-fach bzw. > 2-fach über der Obergrenze der Normalwerte lagen; die meisten Fälle wurden nach Einnahme einer höheren Dosis (500 mg) berichtet. Diese waren nicht mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamt-Serum-Bilirubin-Spiegels assoziiert. Die Erhöhungen waren bei Dosisunterbrechung oder -reduktion weitestgehend reversibel oder normalisierten sich unter Beibehaltung der Behandlung mit der gleichen Dosis. In Hinblick auf die klinische Überwachung von erhöhten Leberenzymwerten, siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis bei mit Telotristatethyl 250 mg tid behandelten Patienten waren Abdominalschmerzen (25,7 %; 18/70) vs. Placebo (19,7 %; 14/71). Aufgeblähtes Abdomen wurde bei 7,1 % der Patienten (5/70), die Telotristatethyl 250 mg tid erhielten, berichtet, gegenüber 4,2 % in der Placebo-Gruppe (3/71). Flatulenz wurde bei 5,7 % der Patienten (4/70) in der Telotristatethyl-250 mg- bzw. bei 1,4 % (1/71) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen waren von leichter oder mäßiger Intensität und führten zu keinen Einschränkungen in der Studienbehandlung.
Verstopfung wurde für 5,7 % der Patienten (4/70) in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe und für 4,2 % der Patienten (3/71) in der Placebo-Gruppe berichtet. Schwere Verstopfung wurde bei 3 mit einer höheren Dosis (500 mg) behandelten Patienten der Gesamtsicherheitspopulation (239 Patienten) beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die klinische Erfahrung zur Überdosierung von Telotristat beim Menschen ist begrenzt. Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Verstopfung und Erbrechen wurden für gesunde Probanden, die in einer Phase-1-Studie eine Einzeldosis von 1 500 mg erhielten, berichtet.

Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte eine allgemein symptomorientierte Behandlung einschließen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, sonstige Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, ATC-Code: A16AX15

Wirkmechanismus

Sowohl die Prodrug (Telotristatethyl) als auch ihr aktiver Metabolit (Telotristat) sind Inhibitoren der L-Tryptophan-Hydroxylasen (TPH1 und TPH2, die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte in der Serotoninbiosynthese). Serotonin spielt eine entscheidende Rolle in mehreren wichtigen physiologischen Prozessen, einschließlich Sekretion, Motilität, Entzündung und Wahrnehmung des Gastrointestinaltrakts. Es wird bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom übersezerniert. Durch die Hemmung von peripherer TPH1 reduziert Telotristat die Produktion von Serotonin und lindert dadurch die Symptome, die mit dem Karzinoid-Syndrom assoziiert sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Phase-1-Studien führten Dosisgaben von Telotristatethyl (Dosisbereich: 100 mg einmal täglich bis 500 mg tid) bei gesunden Probanden für Serotonin (Vollblut) und für den 24-Stunden-5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)-Wert im Urin zu einer statistisch signifikanten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit Placebo.
Bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom führte Telotristat zu einer statistisch signifikanten Abnahme von 5-HIES (Urin) (siehe Tabelle 3 bezüglich TELESTAR und die bereitgestellten Informationen zu TELECAST). Statistisch signifikante Abnahmen von 5-HIES (Urin) wurden in beiden Phase-3-Studien für Telotristatethyl 250 mg tid gezeigt, verglichen mit Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristat zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren unter SSA-Therapie wurden bei erwachsenen Patienten in einer 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie nachgewiesen; diese umfasste eine 36-wöchige Verlängerungsphase,

während der alle Patienten eine Open-Label-Behandlung mit Telotristat (TELESTAR Studie) erhielten.

Die Wirksamkeit wurde bei insgesamt 135 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren (Bereich: 37 bis 88 Jahre), 52 % waren männlich und 90 % waren weißhäutig. Alle Patienten hatten gut differenzierte metastasierte neuroendokrine Tumoren und Karzinoid-Syndrom. Sie unterzogen sich einer SSA-Therapie und hatten ≥ 4 Stuhlgänge pro Tag.

Die Studie umfasste eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (DBT), bei der die Patienten zunächst Placebo (N = 45), Telotristatethyl 250 mg (N = 45) oder eine höhere Dosis (Telotristatethyl 500 mg; N = 45) tid erhielten. Während der Studie war es den Patienten erlaubt, Notfallarzneimittel (kurzwirkende SSA-Therapie) und Antidiarrhoika zur Linderung der Symptome anzuwenden. Es war jedoch Voraussetzung, dass alle für die Dauer der DBT-Phase auf eine stabile Dosis der langwirkenden SSA-Therapie eingestellt waren. Xermelo wurde innerhalb von 15 Minuten vor oder innerhalb von 1 Stunde nach der Mahlzeit eingenommen.

Tabelle 2: Ansprechen bezogen auf Stuhlgang (TELESTAR Studie)

	Parameter	**Placebo**	**Telotristatethyl 250 mg tid**
BM/Tag, Ausgangswert	Anzahl der Patienten	45	45
	Ausgangswert Mittelwert (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primärer Endpunkt: Änderung BM/Tag vs. Ausgangswert, gemittelt über 12 Wochen	Anzahl der Patienten	45	45
	Änderung gemittelt über 12 Wochen: Mittelwert (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA[a]	Kleinstquadrat-Mittelwert Unterschiede	---	-0,6
	97,5 % CL für Unterschiede	---	-1,16; -0,06
	p-Wert	---	0,01
Patienten (%) mit dauerhaftem Ansprechen[b]	Anzahl der Patienten	45	45
	Responder, N (%)	9 (20,0)	20 (44,4)[c]

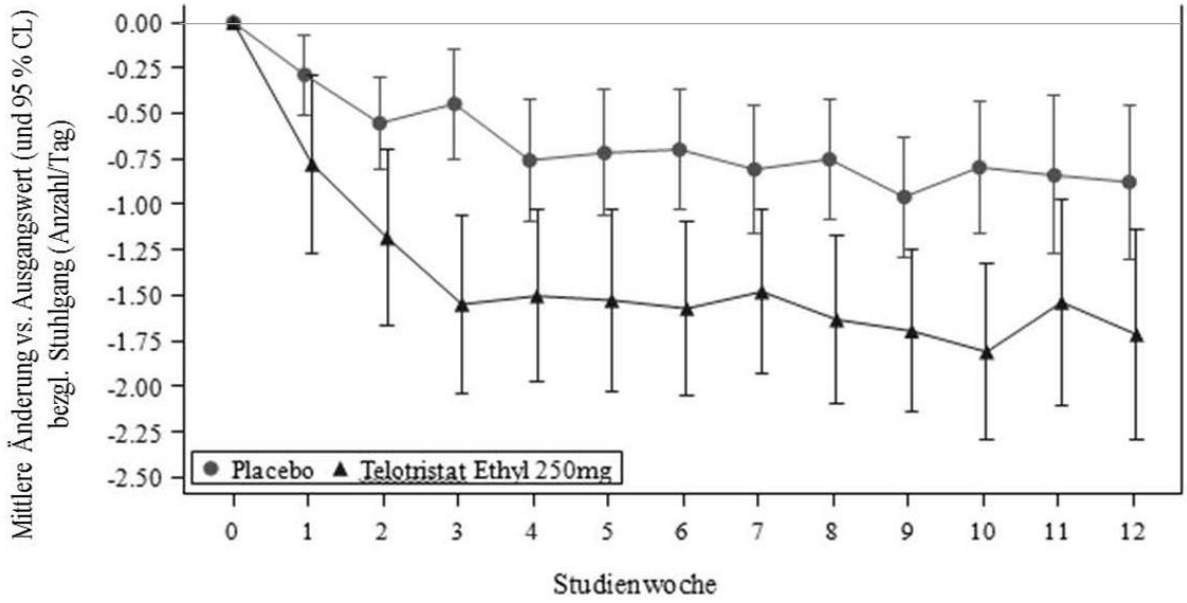
BM = Stuhlgang (*bowel movement*); CL = Konfidenzgrenzen; tid = dreimal täglich; SD = Standardabweichung

a. Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung bei Randomisierung als feste Effekte und die Anzahl der Stuhlgänge (Ausgangswert) als feste Kovariante.
b. Definiert als Anteil der Responder mit einer ≥ 30 %igen Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge während ≥ 50 % der Zeit der DBT-Phase.
c. p = 0,01

Bei vollständiger Entfaltung der Wirkung von Telotristat (während der letzten 6 Wochen der DBT-Phase) lag der Anteil der Responder mit einer mehr als 30 %igen Abnahme der Anzahl der Stuhlgänge bei 51 % (23/45) in der 250-mg-Gruppe gegenüber 22 % (10/45) in der Placebo-Gruppe (*post-hoc*-Analyse).

In der 12-wöchigen DBT-Phase der Studie wurde die durchschnittliche wöchentliche Abnahme der Stuhl-Frequenz mit Telotristat bereits nach 3 Wochen beobachtet, wobei die größten Abnahmen in den letzten 6 Wochen der DBT-Phase auftraten, verglichen mit Placebo (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere Änderung vs. Ausgangswert bzgl. Stuhlgang pro Studienwoche während der DBT-Phase, Intent-to-Treat-Population



Hinweis: Die Abbildung zeigt das arithmetische Mittel und die 95 % Konfidenzgrenzen (CL) (basierend auf normaler Näherung) für die Änderung der Anzahl der täglichen Stuhlgänge (Anzahl/Tag) vs. Ausgangswert, gemittelt pro Woche.

Die Anteile der Patienten, die verglichen mit dem Ausgangswert über ein besonderes Ausmaß an Abnahme der Stuhl-Frequenz (gemittelt über 12 Wochen) berichteten, waren:

- Patienten mit einer mittleren Abnahme um mindestens 1 Stuhlgang pro Tag: 66,7 % (Telotristatethyl 250 mg) und 31,1 % (Placebo);
- Patienten mit einer mittleren Abnahme um mindestens 1,5 Stuhlgänge pro Tag: 46,7 % (Telotristatethyl 250 mg) und 20,0 % (Placebo);
- Patienten mit einer mittleren Abnahme um mindestens 2 Stuhlgänge pro Tag: 33,3 % (Telotristatethyl 250 mg) und 4,4 % (Placebo).

Tabelle 3: 5-HIES-Ausscheidung (Urin), Ausgangs- und Woche-12-Werte (TELESTAR Studie)

	Parameter	**Placebo**	**Telotristatethyl 250 mg tid**
u5-HIES Ausscheidung (mg/24 h), Ausgangswert	Anzahl der Patienten	44	42
	Ausgangswert, Mittelwert[a] (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Prozentuale Änderung der u5-HIES Ausscheidung (mg/24 h) vs. Ausgangswert in Woche 12	Anzahl der Patienten	28	32
	Prozentuale Änderung in Woche 12: Mittelwert (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Schätzung der Behandlung Unterschied (95 % CL)[b]	---	-53,4[c] (-69,32; -38,79)

CL = Konfidenzgrenzen; tid = dreimal täglich; SD = Standardabweichung;
u5-HIES = 5-Hydroxyindolessigsäure (Urin)

a. Ausgangsdaten für alle Patienten, für die zum Ausgangszeitpunkt Daten vorlagen.
b. In den statistischen Tests kam ein blockierter 2-Stichproben-Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Van-Elteren-Test) zum Einsatz, der nach der 5-HIES (Urin)-Stratifizierung bei Randomisierung stratifiziert wurde. Die CL basierten auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen gepaarten Differenz.
c. $p < 0,001$

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Endpunkte Flush und Abdominalschmerzen gefunden.

Eine *post-hoc*-Analyse zeigte, dass die durchschnittliche Anzahl der täglichen kurzwirkenden SSA-Injektionen, die zur Notfallbehandlung über die 12-wöchige DBT-Phase angewendet wurden, bei 0,3 und 0,7 in der Telotristatethyl-250-mg- bzw. Placebo-Gruppe lag.

Es wurde eine im Vorfeld festgelegte Patienten-Interview-Substudie durchgeführt, um bei 35 Patienten die Relevanz und klinische Bedeutung der Verbesserung der Symptome zu bewerten. Es wurden Fragen an Teilnehmer (verblindet) gestellt, um das Ausmaß der Veränderung, die während der Studie erlebt wurde, weiter zu charakterisieren. Es gab 12 Patienten, die „sehr zufrieden“ waren, von diesen waren alle auf Telotristat eingestellt. Bei dem Anteil der Patienten, die „sehr zufrieden“ waren, wurden 0/9 (0 %) mit Placebo, 5/9 (56 %) mit Telotristatethyl 250 mg tid und 7/15 (47 %) mit einer höheren Dosis Telotristatethyl behandelt.

Insgesamt wurde die Studie von 18 Patienten (13,2 %) während der DBT-Phase vorzeitig abgebrochen; 7 Patienten in der Placebo-Gruppe, 3 in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe und 8 in der höheren Dosis-Gruppe. Am Ende der 12-wöchigen DBT-Phase traten 115 Patienten (85,2 %) der 36-wöchigen Open-Label-Verlängerungsphase bei, in der alle Patienten auf eine höhere Dosis Telotristatethyl (500 mg) tid aufdosiert wurden. Danach wurden die Patienten in eine Erweiterungsstudie (TELEPATH) inkludiert, um die Langzeitsicherheit von Telotristat zu untersuchen. In dieser Studie betrug die maximale Expositionsdauer mehr als 5 Jahre.

In einer ähnlich geplanten Phase-3-Studie (TELECAST) wurde die Wirksamkeit bei insgesamt 76 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 63 Jahren (Bereich: 35 bis 84 Jahre), 55 % waren männlich und 97 % weißhäutig.
Alle Patienten hatten gut differenzierte metastasierte neuroendokrine Tumoren mit Karzinoid-Syndrom. Die meisten Patienten (92,1 %) hatten weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag und alle, mit Ausnahme von 9, waren unter SSA-Therapie.

Der primäre Endpunkt basiert auf der prozentualen Änderung für 5-HIES (Urin) in Woche 12, verglichen mit dem Ausgangswert. Die mittlere 5-HIES-Urin-Ausscheidung betrug als Ausgangswert 69,1 mg/24 Stunden in der 250-mg-Gruppe (N = 17) und 84,8 mg/24 Stunden in der Placebo-Gruppe (N = 22). Die prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 betrug +97,7 % in der Placebo-Gruppe vs. -33,2 % in der 250-mg-Gruppe.

Die mittlere Anzahl der täglichen Stuhlgänge betrug als Ausgangswert 2,2 und 2,5 in der Placebo- (N = 25) bzw. 250-mg-Gruppe (N = 25). Die Änderung der täglichen Stuhlgänge vs. Ausgangswert, gemittelt über 12 Wochen, betrug +0,1 und -0,5 in der Placebo- bzw. 250-mg-Gruppe. Mit Telotristatethyl 250 mg zeigte sich, verglichen mit Placebo, eine verbesserte Stuhlkonsistenz, die mittels Bristol-Stuhlform-Skala bestimmt wurde. 40 % der Patienten (10/25) zeigten in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe dauerhaftes Ansprechen (Definition siehe Tabelle 2) vs. 0 % in der Placebo-Gruppe (0/26) (p = 0,001).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xermelo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Telotristatethyl und seinem aktiven Metaboliten wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit Karzinoid-Syndrom bestimmt.

Resorption

Nach oraler Gabe an gesunde Probanden wurde Telotristatethyl schnell resorbiert und fast vollständig zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Telotristatethyl wurden nach oraler Gabe in 0,53 bis 2,00 Stunden erreicht und die seines aktiven Metaboliten in 1,50 bis 3,00 Stunden. Nach der Gabe einer 500-mg-Einzeldosis Telotristatethyl (das Doppelte der empfohlenen Dosis) betrug die mittlere C_{max} und AUC_{0-inf} bei gesunden Probanden im nüchternen Zustand für Telotristatethyl 4,4 ng/ml und 6,23 ng•h/ml. Die mittlere C_{max} und AUC_{0-inf} waren 610 ng/ml und 2320 ng•h/ml für Telotristat.

Auch bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom unter langwirkender SSA-Therapie erfolgte eine schnelle Umwandlung von Telotristatethyl zu seinem aktiven Metaboliten. Eine hohe Variabilität (% CV-Bereich von 18 % bis 99 %) wurde bezüglich der pharmakokinetischen Parameter von Telotristatethyl und seines aktiven Metaboliten beobachtet. Die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter für Telotristatethyl und den aktiven Metaboliten schienen zwischen Woche 24 und Woche 48 unverändert, was auf das Erreichen von Steady-State-Bedingungen in oder vor der Woche 24 hindeutet.

Nahrungsmittel-Effekt
In einer Studie zur Untersuchung des Nahrungsmittel-Effekts führte die Gabe von Telotristatethyl 500 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit zu höheren Expositionen der Ausgangssubstanz (C_{max}, $AUC_{0-tlast}$ und $AUC_{0-\infty}$ waren 112 %, 272 % und 264 % höher als im nüchternen Zustand) und seines aktiven Metaboliten (C_{max}, $AUC_{0-tlast}$ und $AUC_{0-\infty}$ waren 47 %, 32 % und 33 % höher als im nüchternen Zustand).

Verteilung

Beide, Telotristatethyl und sein aktiver Metabolit, sind zu > 99 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Telotristatethyl von Carboxylesterasen zu seinem aktiven und wesentlichen Metaboliten hydrolysiert. Der einzige Metabolit von Telotristat (aktiver Metabolit), der beständig > 10 % des gesamten Plasma-Arzneimittel-bezogenen Materials repräsentierte, war sein oxidativer, decarboxylierter, desaminierter Metabolit LP-951757. Die systemische Exposition gegenüber LP-951757 lag in der Massenbilanz-Studie bei ca. 35 % der systemischen Exposition gegenüber Telotristat (aktiver Metabolit). LP-951757 war *in vitro* pharmakologisch inaktiv bezüglich TPH1.

Wechselwirkungen

Cytochrome
CYP2B6

In vitro bewirkte Telotristat (aktiver Metabolit) eine konzentrationsabhängige Zunahme des CYP2B6-mRNA-Gehalts (> 2-fache Erhöhung und > 20 % der Positivkontrolle mit einem maximal beobachteten Effekt ähnlich der Positivkontrolle), was auf eine mögliche CYP2B6 Induktion hinweist (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4

Basierend auf *In-vitro*-Befunden sind Telotristatethyl und sein aktiver Metabolit bei systemisch relevanten Konzentrationen keine Induktoren von CYP3A4. Das Potenzial von Telotristatethyl als Induktor von CYP3A4 wurde für Konzentrationen, die im Darm zu erwarten sind, aufgrund der geringen Löslichkeit *in vitro* nicht bestimmt.
In vitro geht Telotristatethyl eine allosterische Wechselwirkung mit CYP3A4 ein, die gleichzeitig zu einer verringerten Umwandlung von Midazolam in 1'-OH-MDZ und einer erhöhten Umwandlung in 4-OH-MDZ führt.
In vivo wurde in einer klinischen Studie zur Arzneimittelwechselwirkung (DDI) mit Midazolam (ein sensitives CYP3A4 Substrat) nach Gabe von Mehrfachdosen Telotristatethyl die systemische Exposition gegenüber gleichzeitig vorliegendem Midazolam signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5). Wenn 3 mg Midazolam nach 5-tägiger Behandlung mit Telotristatethyl 500 mg tid (das Doppelte der empfohlenen Dosis) gleichzeitig oral gegeben wurden, verringerten sich mittlere C_{max} und $AUC_{0\text{-}inf}$ für Midazolam um 25 % bzw. 48 %, verglichen mit der alleinigen Gabe von Midazolam. Die mittlere C_{max} und $AUC_{0\text{-}inf}$ für den aktiven Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam wurden ebenfalls um 34 % bzw. 48 % verringert.

Andere CYPs

Basierend auf *In-vitro*-Befunden wird keine klinisch relevante Wechselwirkung mit anderen Cytochromen P450 erwartet.

Carboxylesterasen
Loperamid hemmte den Metabolismus von Telotristatethyl durch CES2 mit einem IC50-Wert von 5,2 µM (siehe Abschnitt 4.5). *In vitro* hemmte Telotristatethyl CES2 mit einem IC_{50}-Wert von ca. 0,56 µM.

Transporter
P-Glykoprotein (P-GP) und Multidrug Resistenz-assoziiertes Protein 2 (MRP-2)

In vitro hemmte Telotristatethyl P-GP; sein aktiver Metabolit zeigte dies jedoch nicht bei klinisch relevanten Konzentrationen.
Telotristatethyl hemmte MRP2-vermittelten Transport (98 % Hemmung).
In einer spezifischen klinischen DDI-Studie waren C_{max} und AUC von Fexofenadin (ein P-GP- und MRP-2-Substrat) um 16 % erhöht, wenn eine 180-mg-Einzeldosis von Fexofenadin nach 5-tägiger Behandlung mit Telotristatethyl 500 mg tid (das Doppelte der empfohlenen Dosis) gleichzeitig oral gegeben wurde. Aufgrund der beobachteten geringen Zunahme sind klinisch bedeutende Wechselwirkungen mit P-GP- und MRP-2-Substrate unwahrscheinlich.

Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP)

In vitro hemmte Telotristatethyl BCRP (IC_{50} = 20 µM); sein aktiver Metabolit Telotristat zeigte jedoch keine signifikante Hemmung der BCRP Aktivität (IC_{50} > 30 µM). Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen durch Hemmung von BCRP wird *in vivo* als niedrig eingestuft.

Andere Transporter

Basierend auf *In-vitro*-Befunde wird keine klinisch relevante Wechselwirkung mit anderen Transportern erwartet.

Kurzwirkendes Octreotid
Eine Studie zur Untersuchung der Auswirkung von kurzwirkendem Octreotid (3 Dosen von 200 Mikrogramm, subkutan injiziert im Abstand von 8 Stunden) auf die Einzeldosis-Pharmakokinetik von Telotristatethyl 500 mg bei gesunden Probanden zeigte eine 86 %ige und 81 %ige Abnahme der geometrischen Mittelwerte von C_{max} und $AUC_{0\text{-tlast}}$ von Telotristatethyl (siehe Abschnitt 4.5). Es wurde keine verringerte Exposition in einer 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie bei erwachsenen Patienten mit Karzinoid-Syndrom unter langwirkender SSA-Therapie beobachtet.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Säurehemmer
Die gleichzeitige Anwendung von Telotristatetiprat (Xermelo, das Hippuratsalz von Telotristatethyl) mit Säurehemmern (Omeprazol und Famotidin) zeigte, dass die AUC von Telotristatethyl um das 2- bis 3-Fache höher lag, während die AUC des aktiven Metaboliten (Telotristat) unverändert war. Da Telotristatethyl schnell in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird, der um das > 25-Fache aktiver als Telotristatethyl ist, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Xermelo mit Säurehemmern keine Dosisanpassungen erforderlich.

Elimination

Nach einer einmaligen oralen Dosis von 500 mg ^{14}C-Telotristatethyl wurden ca. 93 % der Dosis wiedergefunden. Die Mehrheit wurde über die Fäzes ausgeschieden.

Telotristatethyl und Telotristat werden nach oraler Verabreichung nur zu einem geringen Teil über die Niere ausgeschieden (weniger als 1 % der Dosis wurden im Urin nachgewiesen).
Nach oraler Gabe einer 250-mg-Telotristatethyl-Einzeldosis lagen die Urinkonzentrationen von Telotristatethyl bei gesunden Probanden nahe oder unterhalb der Bestimmungsgrenze (< 0,1 ng/ml). Die renale Clearance von Telotristat betrug 0,126 l/h.

Die apparente Halbwertszeit von Telotristatethyl lag nach einer einmaligen oralen Gabe von 500 mg ^{14}C-Telotristatethyl bei gesunden Probanden bei ca. 0,6 Stunden und für seinen aktiven Metaboliten bei 5 Stunden. Nach Gabe von 500 mg tid betrug die apparente terminale Halbwertszeit ca. 11 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei mit 250 mg tid behandelten Patienten wurde eine leichte Akkumulation von Telotristat beobachtet, mit einem medianen Akkumulationsverhältnis basierend auf $AUC_{0\text{-}4h}$ von 1,55 [Minimum, 0,25; Maximum, 5,00; N = 11, Woche 12], mit einer hohen interindividuellen Variabilität (% CV = 72 %). Bei mit 500 mg tid (das Doppelte der empfohlenen Dosis) behandelten Patienten wurde ein medianes Akkumulationsverhältnis basierend auf $AUC_{0\text{-}4h}$ von 1,095 (Minimum, 0,274; Maximum, 11,46; N = 16, Woche 24) beobachtet, mit einer hohen interindividuellen Variabilität (% CV = 141,8 %). Basierend auf der beobachteten hohen interindividuellen Variabilität kann Akkumulation in einer Untergruppe von Patienten mit Karzinoid-Syndrom nicht ausgeschlossen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Menschen
Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Telotristatethyl und seines aktiven Metaboliten wurde nicht abschließend bewertet. Es wurde keine spezifische Studie in der älteren Bevölkerungsgruppe durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung
Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 250 mg Telotristatethyl zu untersuchen. Acht Testpersonen mit schwerer bis moderater Nierenfunktionsstörung, die keine Dialyse benötigen [eGFR ≤ 33 ml/min beim

Screening und ≤ 40 ml/min am Tag vor der Dosisgabe], und acht gesunde bis leicht eingeschränkte Testpersonen [eGFR ≥ 88 ml/min beim Screening und ≥ 83 ml/min am Tag vor der Dosisgabe] waren in diese Studie eingeschlossen.
Bei den Testpersonen mit schwerer bis moderater Nierenfunktionsstörung wurde eine Erhöhung (1,3-fach) der Spitzenkonzentration C_{max} von Telotristatethyl und eine Erhöhung (< 1,52-fach) der Plasmaexposition (AUC) und C_{max} des aktiven Metaboliten Telotristat im Vergleich zu gesunden bis leicht beeinträchtigten Testpersonen beobachtet. Die Variabilität der maßgeblichen PK-Parameter von Telotristat im Plasma war bei Testpersonen mit schwerer bis moderater Nierenfunktionsstörung höher, wobei CV (%) zwischen 53,3 % für C_{max} und 77,3 % für AUC lag, verglichen mit 45,4 % für C_{max} und 39,7 % für AUC bei gesunden bis leicht beeinträchtigten Testpersonen.

Die Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg wurde von Testpersonen mit schwerer bis moderater Nierenfunktionsstörung gut vertragen.

Insgesamt führte eine schwere bis moderate Nierenfunktionsstörung nicht zu einer klinisch bedeutsamen Änderung des PK- oder Sicherheits-Profils von Telotristatethyl und seinem Metaboliten Telotristat. Daher erscheint eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Dialyse benötigen, nicht erforderlich. Aufgrund der beobachteten hohen Variabilität wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung auf Anzeichen einer verminderten Verträglichkeit zu überwachen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Endstadium, die eine Dialyse benötigen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²; dialysepflichtig), nicht nachgewiesen.

Leberfunktionsstörung
Eine Studie zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung wurde an Testpersonen mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung sowie an gesunden Probanden durchgeführt. Bei einer Einzeldosis von 500 mg waren die Expositionen gegenüber dem Prodrug und seinem aktiven Metaboliten (basierend auf $AUC_{0\text{-}last}$) in Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (2,3- bzw. 2,4-fach) und in Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (3,2- bzw. 3,5-fach), verglichen mit gesunden Probanden, erhöht. Die Gabe einer Einzeldosis von 500 mg wurde gut vertragen. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung (Child Pugh Score A bzw. B) abhängig von der Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Eine weitere Studie wurde an Testpersonen mit schwerer Leberfunktionsstörung und an gesunden Probanden durchgeführt. Bei Gabe einer Einzeldosis von 250 mg war die Exposition gegenüber dem Prodrug um 317,0 % (AUC_t) bzw. 529, 5 % (C_{max}) und gegenüber dem aktiven Metaboliten um 497 % (AUC_t), 500 % (AUC_{inf}) bzw. 217 % (C_{max}) bei Testpersonen mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion erhöht. Zusätzlich war die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten erhöht, d. h. die mittlere Halbwertszeit betrug 16,0 Stunden bei Testpersonen mit schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu 5,47 Stunden bei gesunden Probanden. Basierend auf diesen Ergebnissen wird die Anwendung von Telotristatetiprat bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Score C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten wurde eine Abnahme von Serotonin (5-HT) im Gehirn bei Dosen von ≥ 1 000 mg/kg/Tag Telotristatetiprat per os beobachtet. Die 5-HIES-Spiegel im Gehirn waren bei allen untersuchten Telotristatethyl-Dosen unverändert. Dies entspricht dem ca. 14-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD (*Maximum Recommended Human Dose*) von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie (wiederholte Gabe) bei Ratten wurde ein NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) von 50 mg/kg/Tag bestimmt. Dies entspricht dem ca. 0,4-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902. Bei Dosen von 200 und 500 mg/kg/Tag wurden Degeneration/Nekrosen in nicht-glandulären und/oder glandulären Anteilen des Magens und/oder vergrößerte Eiweißtröpfchen in den glandulären Anteilen beobachtet. Die mikroskopischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt waren in einer 4-wöchigen Erholungsphase reversibel. Die Relevanz dieser gastrointestinalen Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei Hunden wurde bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag Telotristatetiprat per os eine Abnahme der 5-HT- bzw. 5-HIES-Spiegel im Gehirn beobachtet. Dies entspricht ungefähr dem 21-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902. Nach intravenöser Anwendung des aktiven Metaboliten wurde keine Abnahme der 5-HT- und 5-HIES-Spiegel im Gehirn beobachtet. Die klinische Bedeutung der 5-HIES-Abnahme mit oder ohne begleitender 5-HT-Abnahme im Gehirn ist nicht bekannt.

In einer 39-wöchigen Toxizitätsstudie (wiederholte Gabe) bei Hunden wurde ein NOAEL von 300 mg/kg/Tag bestimmt. Die klinischen Befunde waren für alle Dosen auf eine erhöhte Frequenz flüssiger Fäzes begrenzt. Dies entspricht dem ca. 20-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902.

Das kanzerogene Potential von Telotristatetiprat wurde an transgenen Mäusen (26 Wochen) und an Ratten (104 Wochen) untersucht. Die Studien bestätigten, dass Telotristat in beiden Spezies unabhängig vom Geschlecht die Inzidenz von Tumoren nicht erhöht; bei Dosen, die in Mäusen bzw. Ratten einer Exposition von etwa dem 10- bis 15-Fachen bzw. 2- bis 4,5-Fachen der humanen Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten bei MRHD entsprechen.

Bei Ratten gab es keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität. Die pränatale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde durch eine erhöhte pränatale Letalität (erhöhte frühe und späte Resorptionen) beeinflusst, während keine unerwünschten Wirkungen auf die postnatale Entwicklung bei Ratten festgestellt wurden. Der NOAEL für die paternale/maternale/ pränatale und postnatale Toxizität beträgt bei Ratten 500 mg/kg/Tag, was dem 3- bis 4-fachen der geschätzten humanen Exposition (AUC_{0-24}) des aktiven Metaboliten LP-778902 bei MRHD entspricht. Bei Kaninchen beträgt der NOAEL für die maternale und pränatale Toxizität 125 mg/kg/Tag, was dem 1,5- bis 4-fachen der geschätzten humanen Exposition (AUC_{0-24}) des aktiven Metaboliten LP-778902 bei MRHD entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose
Hyprolose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/PVC/Al-Blisterpackung
Die Blisterpackungen befinden sich in einem Umkarton.

Packungsgrößen von 90 und 180 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. September 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankreich

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Die Niederlande
In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.
Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xermelo 250 mg Filmtabletten
Telotristatethyl

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Telotristatetiprat entsprechend 250 mg Telotristatethyl.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

90 Filmtabletten
180 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xermelo

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xermelo 250 mg Filmtabletten
Telotristatethyl

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SERB SAS

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xermelo 250 mg Filmtabletten
Telotristatethyl

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xermelo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xermelo beachten?
3. Wie ist Xermelo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xermelo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xermelo und wofür wird es angewendet?

Was ist Xermelo?
Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff Telotristatethyl.

Wofür wird Xermelo angewendet?
Dieses Arzneimittel wird bei Erwachsenen mit einer Erkrankung, die als „Karzinoid-Syndrom“ bezeichnet wird, angewendet. Diese Erkrankung tritt auf, wenn ein Tumor, genannt „neuroendokriner Tumor“, eine als Serotonin bezeichnete Substanz in Ihren Blutkreislauf freisetzt.

Ihr Arzt wird Ihnen dieses Arzneimittel verschreiben, wenn Ihr Durchfall mit Injektionen anderer Arzneimittel, die als „Somatostatin-Analoga“ (Lanreotid oder Octreotid) bezeichnet werden, nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Die Injektionen mit diesen anderen Arzneimitteln sollten bei Ihnen fortgesetzt werden, wenn Sie Xermelo einnehmen.

Wie wirkt Xermelo?
Wenn der Tumor zu viel Serotonin in Ihren Blutkreislauf freisetzt, kann bei Ihnen Durchfall auftreten.

Dieses Arzneimittel wirkt, indem es die Bildung von Serotonin im Tumor verringert. Es wird Ihren Durchfall verringern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xermelo beachten?

Xermelo darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Telotristat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Xermelo einnehmen,
- wenn Sie Probleme mit der Leber haben. Dieses Arzneimittel wird bei Patienten mit schweren Leberproblemen nicht empfohlen. Ihr Arzt kann entscheiden, Ihre tägliche Dosis Xermelo zu

verringern, sollten Sie eine leichte bis moderate Leberfunktionsstörung haben. Ihr Arzt wird auch Ihre Leber überwachen.
- wenn Sie eine Nierenfunktionsstörung im Endstadium haben oder dialysepflichtig sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Dieses Arzneimittel wurde bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung im Endstadium, die eine Dialyse erfordert, nicht untersucht.

Achten Sie auf Nebenwirkungen
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines der folgenden Anzeichen und Symptome, die auf eine nicht richtig arbeitende Leber hinweisen könnten, feststellen:
- Übelkeit oder Erbrechen (unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen), ungewöhnliche Dunkelfärbung des Urins, gelbe Haut oder Augen, Schmerzen im oberen rechten Bauchraum.

Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leber zu überprüfen und wird entscheiden, ob Sie die Einnahme dieses Arzneimittels fortsetzen sollten.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker,
- wenn Sie sich niedergeschlagen, depressiv fühlen oder nur wenig Interesse oder Freude an alltäglichen Aktivitäten haben, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, da Depressionen, gedrückte Stimmung und vermindertes Interesse bei Patienten berichtet wurden, die mit Telotristat behandelt wurden.
- wenn Sie Anzeichen einer Verstopfung feststellen, da Telotristat die Anzahl Ihrer Stuhlgänge verringert.

Untersuchungen
Ihr Arzt kann Blutuntersuchungen durchführen, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen und während Sie es einnehmen. Damit wird überprüft, ob Ihre Leber normal arbeitet.

Kinder und Jugendliche
Dieses Arzneimittel wird nicht zur Einnahme bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen. Das Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von Xermelo zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist erforderlich, da Xermelo die Wirkweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann oder andere Arzneimittel die Wirkweise von Xermelo beeinflussen können. Dies könnte bedeuten, dass Ihr Arzt die Dosis oder Dosen, die Sie einnehmen, ändern muss. Sie sollten Ihren Arzt über jedes Arzneimittel informieren. Dazu gehören:
- Arzneimittel gegen Durchfall. Xermelo und diese Arzneimittel verringern die Anzahl der Stuhlgänge; zusammen angewendet können sie schwere Verstopfungen verursachen. Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis Ihrer Arzneimittel ändern.
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, z. B. Valproinsäure.
- Arzneimittel zur Behandlung von neuroendokrinen Tumoren, z. B. Sunitinib oder Everolimus.
- Arzneimittel zur Behandlung von Depression, z. B. Bupropion oder Sertralin.
- Arzneimittel zur Prävention von Transplantatabstoßungen, z. B. Cyclosporin.
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, z. B. Simvastatin.
- Orale Empfängnisverhütungsmittel, z. B. Ethinylestradiol.
- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck, z. B. Amlodipin.
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten, z. B. Irinotecan, Capecitabin und Flutamid.
- Arzneimittel zur Prävention von Blutgerinnseln, z. B. Prasugrel.
- Octreotid. Wenn Sie eine Behandlung mit subkutan injiziertem Octreotid benötigen, sollte die Injektion mindestens 30 Minuten nach der Einnahme von Xermelo erfolgen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten. Es ist nicht bekannt, wie Telotristat auf das Baby wirken kann.
Frauen sollten während der Einnahme dieses Arzneimittels wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.
Sie sollten nicht stillen, wenn Sie Xermelo einnehmen, da dieses Arzneimittel auf Ihr Baby übergehen und ihm schaden könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Xermelo kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen bzw. Maschinen haben. Wenn Sie sich müde fühlen, sollten Sie warten, bis Sie sich besser fühlen, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Werkzeuge bzw. Maschinen bedienen.

Xermelo enthält Lactose
Xermelo enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Xermelo enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xermelo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Welche Menge sollte eingenommen werden?
Die empfohlene Dosis ist eine Tablette (250 mg) dreimal täglich. Die maximale Dosis Xermelo ist 750 mg in 24 Stunden.
Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie Xermelo einnehmen sollten.
Wenn Sie Leberprobleme haben, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihre tägliche Dosis Xermelo zu verringern.

Einnahme dieses Arzneimittels
- Nehmen Sie das Arzneimittel immer zusammen mit einer Mahlzeit oder etwas zum Essen ein.
- Injektionen mit Somatostatin-Analoga (Lanreotid oder Octreotid) sollten bei Ihnen fortgesetzt werden, wenn Sie Xermelo einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xermelo eingenommen haben, als Sie sollten
Sie könnten Übelkeit entwickeln oder sich erbrechen müssen, Durchfall oder Magenschmerzen bekommen. Sprechen Sie mit einem Arzt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Xermelo vergessen haben
Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein, d. h. Sie lassen die versäumte Dosis aus.
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Xermelo abbrechen
Beenden Sie die Einnahme von Xermelo nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:
- Übelkeit oder Erbrechen, ungewöhnliche Dunkelfärbung des Urins, gelbe Haut oder Augen, Schmerzen im oberen rechten Bauchraum. Diese könnten Anzeichen dafür sein, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet. Das kann sich auch durch Änderungen in Ihren Bluttestergebnissen zeigen, wie z. B. erhöhte Leberenzymwerte: Gamma-Glutamyltransferase (sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen), Transaminasen und alkalische Phosphatase im Blut (häufig, kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

Andere Nebenwirkungen
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen:
- Bauchschmerzen
- Sich müde oder schwach fühlen (Erschöpfung)
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Blähungen
- Fieber
- Kopfschmerzen
- Verstopfung
- Aufgeblähter Bauch
- Verminderter Appetit
- Schwellung (Flüssigkeitsansammlung im Körper)
- Depression, Sie können ein vermindertes Selbstwertgefühl, Antriebslosigkeit, Traurigkeit oder Niedergeschlagenheit verspüren

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- Harter Stuhl (Darmverschluss, Fäkalom); Sie können Verstopfung, wässrige Durchfälle, blasse Haut (Anämie), Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Rückenschmerzen oder Bauchschmerzen, insbesondere nach dem Essen, oder nachlassenden Harndrang verspüren.
  Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:
- Atemprobleme, schneller Herzschlag, Fieber, Inkontinenz (unkontrollierbares Wasserlassen), Verwirrung, Schwindel oder Unruhe.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der oben aufgeführten Nebenwirkungen bemerken.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xermelo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xermelo enthält
- Der Wirkstoff ist Telotristatethyl. Jede Filmtablette enthält Telotristatetiprat entsprechend 250 mg Telotristatethyl.
- Die sonstigen Bestandteile sind
  Tablettenkern: Lactose (siehe Abschnitt 2 „Xermelo enthält Lactose“), Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid.
  Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521) und Talkum (E553b).

Wie Xermelo aussieht und Inhalt der Packung
Die Tabletten sind weiß bis cremefarben, filmüberzogen und oval geformt. Jede Tablette ist ca. 17 mm lang und 7,5 mm breit und hat eine Prägung mit ‘T-E‘ auf der einen und ‘250‘ auf der anderen Seite. Die Tabletten sind in einer PVC/PCTFE/PVC/Al-Blisterpackung verpackt. Die Blisterpackungen befinden sich in einem Umkarton.

Umkarton mit 90 oder 180 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankreich

Hersteller
Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankreich

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.