

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xermelo 250 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du télotristat étiprate équivalant à 250 mg d'éthyle de télotristat.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 168 mg de lactose (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ovales (d'environ 17 mm de long sur 7,5 mm de large) de couleur blanc à blanc cassé avec la mention « T-E » gravée sur une face et « 250 » gravée sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xermelo est indiqué dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine (ASS) chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par ASS.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 250 mg trois fois par jour.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est généralement obtenue au cours des 12 premières semaines du traitement.

Il est recommandé de réévaluer l'intérêt de la poursuite du traitement chez un patient qui ne répond pas dans ce délai.

Compte tenu de la forte variabilité interindividuelle, une accumulation ne peut être exclue chez certains patients atteints de syndrome carcinoïde. Par conséquent, la prise de doses plus élevées n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose suivante à l'heure théorique suivante. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser une dose manquante.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucune recommandation posologique spécifique n'est disponible chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ne nécessitant pas de dialyse (voir rubrique 5.2). Par mesure de précaution, il est recommandé de surveiller les signes indiquant une tolérance altérée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

L'utilisation de Xermelo n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (DFG <15 mL / min nécessitant une dialyse), car l'efficacité et la sécurité d'emploi de Xermelo n'ont pas été établies chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), il peut être nécessaire de réduire la posologie à 250 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), il peut être nécessaire de réduire la posologie à 250 mg une fois par jour en fonction de la tolérance.

L'administration de télotristat n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'administration du télotristat n'est pas justifiée dans la population pédiatrique dans l'indication du syndrome carcinoïde.

Mode d'administration

Voie orale.

Xermelo doit être pris avec des aliments (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Élévations des enzymes hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.8). Une surveillance biologique des enzymes hépatiques avant et pendant le traitement par télotristat est recommandée selon la pertinence clinique. En cas d'anomalies hépatiques, une surveillance régulière des effets indésirables et de la détérioration de la fonction hépatique est recommandée.

Un dosage des enzymes hépatiques doit être effectué chez les patients qui développent des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique ; le traitement par télotristat doit être arrêté en cas de suspicion d'atteinte hépatique. Le traitement par télotristat ne doit pas être repris sauf si l'atteinte hépatique peut être expliquée par une autre cause.

Constipation

Le télotristat réduit la fréquence des selles. Une constipation a été rapportée chez des patients recevant une dose plus élevée (500 mg). Une surveillance des signes et symptômes de constipation doit être mise en place. En cas de survenue d'une constipation, l'utilisation du télotristat et de tout autre traitement concomitant affectant la motilité intestinale doit être réévaluée.

Troubles dépressifs

Une dépression, un état dépressif et une diminution de l'intérêt ont été rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation chez certains patients traités par télotristat (voir rubrique 4.8). Il convient de recommander aux patients de signaler à leur médecin tout symptôme de dépression, d'état dépressif ou de diminution de l'intérêt.

Intolérance au lactose

Xermelo contient du lactose anhydre comme excipient. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur Xermelo

Octréotide à courte durée d'action

L'administration concomitante d'octréotide à courte durée d'action avec Xermelo a entraîné une diminution significative de l'exposition systémique à l'éthyle de télotristat et au métabolite actif, le télotristat (voir rubrique 5.2). Si l'association d'un traitement par octréotide à courte durée d'action avec Xermelo est nécessaire, l'administration de l'octréotide à courte durée d'action doit être effectuée au moins 30 minutes après celle de Xermelo.

Inhibiteurs de la carboxylestérase 2 (CES2)

La concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) du lopéramide sur le métabolisme de l'éthyle de télotristat par la CES2 était de 5,2 µmol/l (voir rubrique 5.2). Au cours des essais cliniques de phase 3, le télotristat a été associé avec le lopéramide en routine sans engendrer de problèmes de sécurité d'emploi.

Effet de Xermelo sur d'autres médicaments

Substrats du CYP2B6

Le télotristat est inducteur du CYP2B6 *in vitro* (voir rubrique 5.2). L'utilisation concomitante de Xermelo peut diminuer l'efficacité des médicaments qui sont des substrats du CYP2B6 (par ex. acide valproïque, bupropion, sertraline) en réduisant leur exposition systémique. Il est recommandé de surveiller l'existence d'une efficacité sub-optimale.

Substrats du CYP3A4

L'administration concomitante de Xermelo peut diminuer l'efficacité de médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 (par ex. midazolam, évérolimus, sunitinib, simvastatine, éthinyloestradiol, amlodipine, ciclosporine, etc.) en diminuant leur exposition systémique (voir rubrique 5.2). Il est recommandé de surveiller l'existence d'une efficacité sub-optimale.

Substrats de la carboxylestérase 2 (CES2)

L'utilisation concomitante de Xermelo peut modifier l'exposition des médicaments qui sont des substrats de la CES2 (par exemple le prasugrel, l'irinotécan, la capécitabine et le flutamide) (voir rubrique 5.2). Si l'administration concomitante est inévitable, surveillez la survenue d'un manque d'efficacité ou d'événements indésirables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par télotristat.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de télotristat au cours de la grossesse. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Xermelo est déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception.

Allaitement

On ne sait pas si l'éthyle de télotristat et son métabolite sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. L'allaitement est déconseillé au cours du traitement par télotristat.

Fertilité

Aucune étude de l'effet du télotristat sur la fertilité n'a été réalisée chez l'homme. Télotristat n'a montré aucun effet sur la fertilité au cours des études chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le télotristat a un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une fatigue peut survenir après l'administration de télotristat (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par télotristat étaient les douleurs abdominales (26 %), l'élévation de la gamma-glutamyl transférase (γ GT) (11 %) et la fatigue (10 %). Ils étaient en général d'intensité légère ou modérée. L'effet indésirable entraînant l'arrêt du télotristat le plus souvent rapporté a été les douleurs abdominales chez 7,1 % des patients (5/70).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés au cours d'une analyse poolée des données de sécurité d'emploi des études cliniques contrôlées contre placebo chez 70 patients atteints de syndrome carcinoïde et traités par l'éthyle de télotristat 250 mg trois fois par jour en association à un traitement par ASS sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont classés par classe d'organes selon la terminologie MedDRA et par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et inconnu (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés chez les patients traités par Xermelo

Classe d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques		Dépression, humeur dépressive	
Affections du système nerveux		Céphalées	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales ^a , nausée	Distension abdominale, Constipation, Flatulences	Fécalome ^c , occlusion intestinale
Affections hépatobiliaires	Élévation de la gamma-glutamyl transférase ^b	Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), Élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), Élévation de la phosphatase alcaline sanguine (ALAP)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème périphérique, Pyrexie	

^a Douleurs abdominales (incluant douleurs abdominales hautes et basses)

^b Élévation de la gamma-glutamyl transférase (incluant les termes élévation de la gamma-glutamyl transférase, gamma-glutamyl transférase et anomalie des tests de la fonction hépatique /élévation des enzymes hépatiques avec augmentation de la gamma-glutamyl transférase).

° Des cas de fécalome ont été observés uniquement au cours d'une étude clinique menée à la posologie de 500 mg 3 fois par jour (2 fois la posologie recommandée).

Description de certains effets indésirables

Élévations des enzymes hépatiques

Des élévations des ALAT $>3 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ou des phosphatase alcalines > 2 LSN ont été rapportées chez des patients traités par télotristat, le plus souvent à une dose plus élevée (500 mg). Elles n'étaient pas associées à des élévations concomitantes de la bilirubine totale sérique. Ces élévations ont été généralement réversibles à l'arrêt du traitement ou à la réduction de la posologie, ou ont été résolues lors de la poursuite du traitement à la même posologie. Pour la prise en charge clinique d'une élévation des enzymes hépatiques, voir rubrique 4.4.

Affections gastro-intestinales

L'événement indésirable le plus souvent rapporté chez les patients recevant l'éthyle de télotristat 250 mg 3 fois/jour a été les douleurs abdominales (25,7% ; 18/70) par rapport au placebo (19,7% ; 14/71). Une distension abdominale a été rapportée chez 7,1% des patients (5/70) recevant l'éthyle de télotristat 250 mg 3 fois/jour contre 4,2% dans le groupe placebo (3/71). Des flatulences ont été observées chez 5,7% des patients (4/70) et 1,4% (1/71) respectivement dans les groupes éthyle de télotristat 250 mg et placebo. La plupart de ces événements était d'intensité légère ou modérée et n'ont pas constitué une limite au traitement. Une constipation a été signalée chez 5,7 % des patients (4/70) du groupe éthyle de télotristat 250 mg et 4,2 % des patients (3/71) du groupe placebo. Une constipation grave a été observée chez 3 patients traités à dose plus élevée (500 mg) sur l'ensemble de la population évaluée sur le plan de l'innocuité (239 patients).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir](#) Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

L'expérience du surdosage sous télotristat chez l'homme est limitée. Des troubles gastro-intestinaux, incluant nausées, diarrhées, douleurs abdominales et vomissements, ont été rapportés au cours d'une étude de phase 1 chez des volontaires sains qui avaient reçu une dose unique de 1500 mg.

Prise en charge

Le traitement d'un surdosage doit consister en une prise en charge symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme : Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme, Code ATC : A16AX15

Mécanisme d'action

La prodrogue (éthyle de télotristat) et son métabolite actif (télotristat) sont des inhibiteurs des L-tryptophane hydroxylases (TPH1 et TPH2, qui constituent les étapes limitantes de la biosynthèse de la sérotonine). La sérotonine joue un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs processus physiologiques majeurs, notamment la sécrétion, la motilité, l'inflammation et les sensations du tractus gastro-intestinal ; elle est sécrétée en excès chez les patients atteints d'un syndrome carcinoïde. L'inhibition de la TPH1 périphérique induite par le télotristat permet de réduire la production de sérotonine et d'atténuer ainsi les symptômes associés au syndrome carcinoïde.

Effets pharmacodynamiques

Au cours des études de phase 1, l'administration d'éthyle de télotristat chez des sujets sains (à des doses allant de 100 mg une fois par jour à 500 mg trois fois par jour) a permis par rapport au placebo une réduction statistiquement significative de la sérotonine sanguine totale et de l'acide 5-hydroxyindoleacétique urinaire (5-HIAAu) sur 24 heures, par rapport à la valeur initiale.

Chez les patients atteints de syndrome carcinoïde, le télotristat a entraîné une réduction du 5-HIAAu (voir tableau 3 pour les données de TELESTAR et les informations fournies sur TELECAST). Une réduction statistiquement significative du 5-HIAAu a été observée avec l'éthyle de télotristat 250 mg trois fois par jour par rapport au placebo au cours des deux études de phase 3.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

L'efficacité et la sécurité d'emploi du télotristat dans le traitement du syndrome carcinoïde ont été démontrées chez des patients atteints de tumeur neuro-endocrine métastatique traités par ASS au cours d'une étude clinique multicentrique de phase 3, randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle, menée pendant 12 semaines chez des patients adultes ; cette étude comportait une extension de 36 semaines pendant laquelle tous les patients étaient traités en ouvert par télotristat (étude TELESTAR).

Au total, l'efficacité a été analysée chez 135 patients. L'âge moyen était de 64 ans (min-max : 37-88 ans), 52 % étaient des hommes et 90 % étaient caucasiens. Tous les patients présentaient une tumeur neuro-endocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde. Ils étaient traités par ASS et avaient au moins 4 selles par jour.

L'étude comportait une période de traitement en double aveugle de 12 semaines, au cours de laquelle les patients recevaient trois fois par jour un placebo (n=45), de l'éthyle de télotristat à la posologie de 250 mg (n=45) ou une dose plus élevée (éthyle de télotristat 500 mg ; n=45). Au cours de l'étude, les patients étaient autorisés à utiliser un traitement de secours (ASS à courte durée d'action) et des anti-diarrhéiques pour soulager les symptômes mais devaient être maintenus sous une dose stable d'ASS à libération prolongée pendant toute la période en double aveugle. Xermelo était pris au cours des 15 minutes avant ou dans l'heure suivant un repas.

Tableau 2 : Réponse sur le nombre de selles (étude TELESTAR)

	Paramètre	Placebo	Ethyle de télotristat 250 mg, 3 fois/j
Nombre de selles/jour à l'inclusion	Nombre de patients	45	45
	Moyenne à l'inclusion (ET)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Critère principal d'évaluation : variation du nombre de selles/jour par rapport à l'inclusion, calculé en moyenne sur 12 semaines	Nombre de patients	45	45
	Évolution moyenne sur 12 semaines : moyenne (ET)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Différence moyenne par la méthode des moindres carrés	---	-0,6
	Intervalle de confiance de la différence à 97,5 %	---	-1,16, -0,06
	p	---	0,01

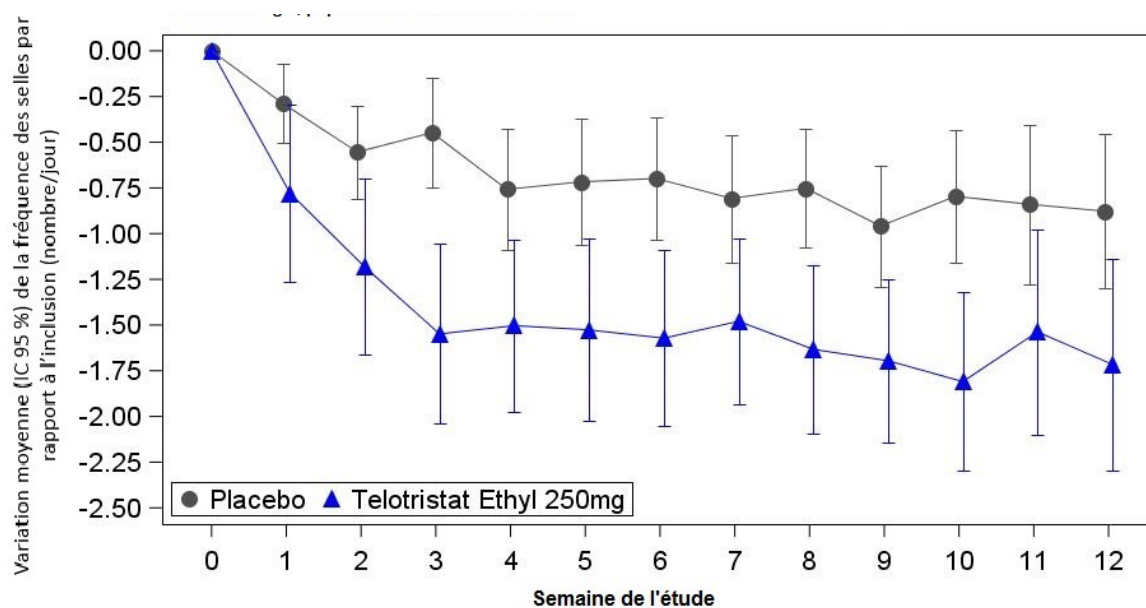
Pourcentage de patients avec réponse durable ^b	Nombre de patients	45	45
		Répondeurs, n (%)	9 (20,0)

ET=écart-type.
^a Analyse de covariance comprenant le groupe de traitement et une stratification sur le 5-HIAA urinaire à la randomisation comme effets fixes, et le nombre de selles à l'inclusion comme covariable fixe.
^b Proportion de répondeurs définie par une réduction $\geq 30\%$ du nombre de selles par jour pendant $\geq 50\%$ de la durée de la période en double aveugle.
^c $p=0,01$

Lorsque l'effet complet du télotristat est observé (au cours des 6 dernières semaines de la période en double aveugle), la proportion de répondeurs présentant une réduction d'au moins 30 % du nombre de selles était de 51 % (23/45) dans le groupe 250 mg contre 22 % (10/45) dans le groupe placebo (analyse *post-hoc*).

Pendant la période en double aveugle de 12 semaines, une réduction moyenne hebdomadaire de la fréquence de selles a été observée sous télotristat dès les premières 3 semaines, avec les réductions les plus importantes survenant au cours des 6 dernières semaines de la période en double aveugle, par rapport au placebo (voir Figure 1).

Figure 1 – Variation moyenne par rapport à l'inclusion de la fréquence des selles par semaine de traitement au cours de la période en double aveugle, population en Intention de Traiter



Remarque: Cette figure représente la moyenne arithmétique et les intervalles de confiance (IC) (basés sur l'approximation normale) de la variation par rapport à l'inclusion du nombre quotidien de selles (nombre/ jour) calculés en moyenne lors de chaque semaine.

Les proportions de patients ayant rapporté une réduction de la fréquence quotidienne des selles par rapport à l'inclusion (en moyenne sur 12 semaines) étaient :

- Patients avec une réduction moyenne d'au moins 1 selle par jour : 66,7 % (éthyle de télotristat 250 mg) et 31,1 % (placebo) ;
- Patients avec une réduction moyenne d'au moins 1,5 selle par jour : 46,7 % (éthyle de télotristat 250 mg) et 20,0 % (placebo) ;
- Patients avec une réduction moyenne d'au moins 2 selles par jour : 33,3 % (éthyle de télotristat 250 mg) et 4,4 % (placebo).

Tableau 3 : Excrétion du 5-HIAu à l'inclusion et à 12 semaines (étude TELESTAR)

	Paramètre	Placebo	Ethyle de télotristat 250 mg, 3 fois/j
Excrétion du 5-HIAu (mg/24 heures) à l'inclusion	Nombre de patients	44	42
	Moyenne à l'inclusion ^a (ET)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Pourcentage de variation du 5-HIAu à 12 semaines par rapport à l'inclusion (mg/24 heures)	Nombre de patients	28	32
	Pourcentage de variation à 12 semaines : Moyenne (ET)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Estimation de la différence entre les traitements (IC 95 %) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)
IC=intervalle de confiance ; ET=écart-type ; 5-HIAu = acide 5-hydroxyindoleacétique urinaire ^a Données à l'inclusion basées sur l'ensemble des patients dont les données étaient disponibles à l'inclusion. ^b Les tests statistiques sont basés sur un test de somme de rangs de Wilcoxon pour échantillons appariés (test van Elteren), stratifié sur le taux de 5-HIAA urinaire à la randomisation. Les IC étaient basées sur l'estimateur de Hodges-Lehmann de la différence appariée médiane. ^c p <0,001			

Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes de traitement sur les critères de flushs et de douleurs abdominales.

Une analyse *post-hoc* a montré que le nombre moyen d'injections quotidiennes d'ASS à courte durée d'action utilisées comme traitement de secours pendant la période en double aveugle de 12 semaines était respectivement de 0,3 et de 0,7 dans les groupes éthyle de télotristat 250 mg et placebo.

Une étude complémentaire pré-spécifiée, basée sur un entretien avec le patient au moment de sa sortie d'étude, a été réalisée pour évaluer la pertinence clinique et l'ampleur de l'amélioration des symptômes chez 35 patients. Les questions étaient posées en aveugle aux participants pour mieux définir le degré de changement ressenti pendant l'étude. Les 12 patients se déclarant « très satisfaits » étaient tous traités par télotristat. La proportion de patients « très satisfaits » était de 0/9 (0 %) dans le groupe placebo, de 5/9 (56 %) dans le groupe éthyle de télotristat 250 mg trois fois par jour et de 7/15 (47 %) dans le groupe traité par une dose plus élevée d'éthyle de télotristat.

Au total, 18 patients (13,2%) ont arrêté prématurément l'étude au cours la période en double aveugle, 7 patients dans le groupe placebo, 3 dans le groupe éthyle de télotristat 250 mg et 8 dans le groupe à dose plus élevée. À la fin de la période en double aveugle de 12 semaines, 115 patients (85,2 %) ont intégré la période d'extension en ouvert de 36 semaines, au cours de laquelle tous les patients ont reçu une dose plus élevée d'éthyle de télotristat (500 mg) trois fois par jour.

Une étude de phase 3 conduite avec une méthodologie similaire (TELECAST) a évalué l'efficacité du traitement chez 76 patients. L'âge moyen était de 63 ans (35 à 84 ans), 55% étaient des hommes et 97% étaient caucasiens. Tous les patients présentaient une tumeur neuro-endocrine métastatique bien différenciée et un syndrome carcinoïde. La plupart des patients (92,1 %) avaient moins de 4 selles par jour et tous, sauf 9, étaient traités par ASS.

Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de variation du taux de 5-HIAu à la 12^{ème} semaine par rapport à l'inclusion. L'excrétion moyenne de 5-HIAu à l'inclusion était de 69,1 mg/24 heures dans le groupe 250 mg (n=17) et de 84,8 mg/24 heures dans le groupe placebo (n=22). Le pourcentage

de variation par rapport à l'inclusion de l'excrétion du 5-HIAA à la 12^{ème} semaine était de +97,7 % dans le groupe placebo contre -33,2 % dans le groupe 250 mg.

Le nombre moyen de selles par jour à l'inclusion était respectivement de 2,2 et de 2,5 dans les groupes placebo (n=25) et 250 mg (n=25). La variation du nombre quotidien de selles par rapport à l'inclusion calculée sur la moyenne des 12 semaines était respectivement de +0,1 et de -0,5 dans les groupes placebo et 250 mg. L'éthyle de télotristat 250 mg a permis d'obtenir une amélioration de la consistance des selles, mesurée sur l'échelle de Bristol, par rapport au placebo. 40 % des patients (10/25) ont eu une réponse durable (selon la définition du Tableau 2) dans le groupe éthyle de télotristat 250 mg, contre 0 % (0/26) dans le groupe placebo (p=0,001).

La sécurité et la tolérance à long terme du télotristat ont été évaluées dans le cadre d'une étude d'extension à long terme, non pivotale (non randomisée), de phase 3, multicentrique, en ouvert. Les patients ayant participé à une étude Xermelo de phase 2 ou de phase 3 sur le syndrome carcinoïde étaient éligibles pour participer à l'étude aux mêmes doses et avec le même schéma posologique que ceux définis dans leur étude initiale, pendant au moins 84 semaines de traitement. Aucun nouveau signal de sécurité significatif n'a été identifié.

L'objectif secondaire de cette étude était d'évaluer les changements dans la qualité de vie des patients jusqu'à la semaine 84. La qualité de vie des patients était généralement stable au cours de l'étude.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec télotristat dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, pour le traitement du syndrome carcinoïde (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'éthyle de télotristat et de son métabolite actif ont été caractérisés chez des volontaires sains et chez des patients atteints de syndrome carcinoïde.

Absorption

Après administration par voie orale chez des volontaires sains, l'éthyle de télotristat a été rapidement absorbé et presque complètement converti en son métabolite actif. Les concentrations plasmatiques maximales d'éthyle de télotristat ont été obtenues en 0,53 à 2,00 heures et celles du métabolite actif en 1,50 à 3,00 heures après l'administration orale. Après administration d'une dose unique de 500 mg d'éthyle de télotristat (deux fois la dose recommandée) chez des volontaires sains à jeun, la C_{max} moyenne et l' AUC_{0-inf} étaient respectivement de 4,4 ng /ml et de 6,23 ng • h /ml, pour l'éthyle de télotristat. La C_{max} moyenne et l' AUC_{0-inf} étaient respectivement de 610 ng /ml et de 2320 ng • h/ml, pour le télotristat.

Chez les patients atteints de syndrome carcinoïde traités par ASS à libération prolongée, l'éthyle de télotristat a également été rapidement converti en son métabolite actif. Une forte variabilité (CV de 18 % à 99 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'éthyle de télotristat et de son métabolite actif a été observée. Les paramètres pharmacocinétiques de l'éthyle de télotristat et de son métabolite actif ont été en moyenne inchangés entre 24 et 48 semaines, ce qui suggère l'atteinte de l'état d'équilibre au cours ou avant la 24^{ème} semaine.

Effet de l'alimentation

Dans une étude sur l'effet de l'alimentation, l'administration d'éthyle de télotristat 500 mg avec un repas riche en graisses a entraîné une exposition plus élevée à la molécule mère (la C_{max} , l' $ASC_{0-tlast}$ et l' $ASC_{0-∞}$ étant respectivement de 112 %, 272 % et de 264 % plus élevées par rapport à l'état à jeun) et à son métabolite actif (C_{max} , $ASC_{0-tlast}$ et $ASC_{0-∞}$, étant respectivement 47 %, 32 % et 33 % plus élevées par rapport à l'état à jeun).

Distribution

L'éthyle de télotristat et son métabolite actif sont liés à plus de 99 % aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Après administration orale, l'éthyle de télotristat subit une hydrolyse en son métabolite actif et principal par l'intermédiaire des carboxylestérases. Le seul métabolite du télotristat (métabolite actif) représentant de façon constante plus de 10% des dérivés du médicament présents dans le plasma, était son métabolite oxydatif décarboxylé et désaminé, LP-951757. L'exposition systémique au LP-951757 était d'environ 35% de l'exposition systémique au télotristat (métabolite actif) dans l'étude du bilan de masse. *In vitro* le LP-951757 était pharmacologiquement inactif sur le TPH1.

Interactions

Cytochromes

CYP2B6

In vitro, le télotristat (métabolite actif) a provoqué une augmentation concentration-dépendante du taux d'ARNm du CYP2B6 (augmentation > 2 fois et > 20% du contrôle positif, avec un effet maximal observé similaire à celui du contrôle positif), suggérant une possible induction du CYP2B6 (voir rubrique 4.5).

CYP3A4

Sur la base des données *in vitro*, l'éthyle de télotristat et son métabolite actif ne sont pas des inducteurs du CYP3A4 aux concentrations systémiques habituelles. En raison de sa faible solubilité *in vitro*, le potentiel inducteur de l'éthyle de télotristat sur le CYP3A4 n'a pas été évalué aux concentrations attendues au niveau intestinal.

In vitro, l'éthyle de télotristat s'engage dans une interaction allostérique avec le CYP3A4, ce qui entraîne à la fois une conversion réduite du midazolam en OH-MDZ et une conversion accrue en 4-OH-MDZ.

Au cours d'une étude clinique *in vivo* d'interactions médicamenteuses avec le midazolam (un substrat sensible du CYP3A4), après administration de doses multiples d'éthyle de télotristat, l'exposition systémique au midazolam administré de façon concomitante a été significativement diminuée (voir rubrique 4.5). Lorsque 3 mg de midazolam ont été administrés par voie orale après un traitement de 5 jours par éthyle de télotristat 500 mg 3 fois/jour (deux fois la dose recommandée), la C_{max} moyenne et l' AUC_{0-inf} du midazolam ont diminué respectivement de 25% et 48% par rapport à l'administration de midazolam seul. La C_{max} moyenne et l' AUC_{0-inf} du métabolite actif, l'1-hydroxymidazolam, ont également diminué respectivement de 34% et de 48%.

Autres CYPs

Sur la base des résultats *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue avec les autres cytochromes P450.

Carboxylestérases La concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) du lopéramide sur le métabolisme de l'éthyle de télotristat par la CES2 était de 5,2 $\mu\text{mol/l}$ (voir rubrique 4.5).

In vitro, l'éthyle de télotristat inhibe la CES2 avec un IC_{50} d'environ 0,56 $\mu\text{mol/l}$.

Transporteurs

Glycoprotéine P (P-gp) et protéine 2 associée à la résistance multi-médicaments (MRP-2)

In vitro, l'éthyle de télotristat inhibe la P-gp, mais pas son métabolite actif, aux concentrations cliniquement pertinentes.

L'éthyle de télotristat inhibe le transport médié par la MRP2 (98% d'inhibition).

Dans une étude clinique spécifique d'interactions médicamenteuses, la C_{max} et l' AUC de la fexofénadine (un substrat de la P-gp et de la MRP-2) ont augmenté de 16% lorsqu'une dose unique de 180 mg de fexofénadine a été administrée par voie orale avec une dose d'éthyle de télotristat 500 mg

administrée 3 fois/jour (deux fois la dose recommandée) pendant 5 jours. Sur la base de la légère augmentation observée, une interaction cliniquement significative avec les substrats de la P-gp et de la MRP-2 est peu probable.

Protéine de résistance au cancer du sein (BCRP)

In vitro, l'éthyle de télotristat a inhibé le BCRP ($CI_{50} = 20 \mu\text{M}$), mais son métabolite actif, le télotristat, n'a pas montré d'inhibition significative de l'activité BCRP ($IC_{50} > 30 \mu\text{M}$). Le potentiel d'interaction médicamenteuse via l'inhibition du BCRP est considéré comme faible *in vivo*.

Autres transporteurs

Sur la base des résultats *in vitro*, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue avec d'autres transporteurs.

Octréotide à courte durée d'action

Une étude portant sur l'effet de l'octréotide à courte durée d'action (3 doses de 200 microgrammes espacées de 8 heures) sur la pharmacocinétique de Xermelo administré à dose unique chez des volontaires sains a mis en évidence une diminution respective de 83 % et de 81 % de la C_{max} et de l'ASC de l'éthyle de télotristat et du télotristat (voir rubrique 4.5). Aucune diminution de l'exposition n'a été observée dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo de 12 semaines, chez des patients adultes présentant un syndrome carcinoïde, traités par ASS à libération prolongée.

Relation(s) pharmacocinétique(s) / pharmacodynamique(s)

Antiacides

L'utilisation concomitante de télotristat étiprate (Xermelo, hippurate d'éthyle de télotristat) avec des antiacides (oméprazole et famotidine) a montré que l'ASC de l'éthyle de télotristat augmente de 2 à 3 fois, tandis que l'ASC du métabolite actif (télotristat) est inchangée. Comme l'éthyle de télotristat est rapidement converti en son métabolite actif, qui est plus de 25 fois plus actif que l'éthyle de télotristat, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lors de l'utilisation de Xermelo avec des antiacides.

Élimination

Après administration d'une dose orale unique de 500 mg de ^{14}C -éthyle de télotristat, environ 93 % de la dose a été retrouvée. La majorité a été éliminée dans les selles.

Après administration orale, l'éthyle de télotristat et le télotristat présentent une faible élimination rénale (moins de 1% de la dose retrouvée dans les urines).

Après administration d'une dose orale unique de 250 mg d'éthyle de télotristat chez des volontaires sains, les concentrations urinaires d'éthyle de télotristat étaient proches ou inférieures à la limite de quantification ($<0,1 \text{ ng/mL}$). La clairance rénale du télotristat était de $0,126 \text{ L/h}$.

La demi-vie apparente de l'éthyle de télotristat chez des volontaires sains après administration d'une dose orale unique de 500 mg de ^{14}C -éthyle de télotristat a été d'environ 0,6 heure et celle de son métabolite actif de 5 heures. Après l'administration de 500 mg trois fois par jour, la demi-vie terminale apparente a été d'environ 11 heures.

Linéarité/non-linéarité

Chez des patients traités par 250 mg 3 fois/jour, une légère accumulation des concentrations de télotristat a été observée avec un taux d'accumulation médian basé sur l'ASC_{0-4h} de 1,55 [minimum, 0,25 ; maximum 5,00; n = 11; 12^{ème} semaine], avec une forte variabilité inter-individuelle (% CV = 72%). Chez les patients traités à la dose de 500 mg 3 fois/jour (deux fois la dose recommandée), un taux d'accumulation médian basé sur l'ASC_{0-4h} de 1,095 (minimum, 0,274, maximum, 11,46 ; n = 16 ; 24^{ème} semaine) a été observé, avec une forte variabilité inter-individuelle (% CV = 141,8%).

Compte tenu de la forte variabilité inter-individuelle observée, une accumulation chez certains patients atteints de syndrome carcinoïde ne peut être exclue.

Populations particulières

Personnes âgées

L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de l'éthyle de télotristat et son métabolite actif n'a pas été évaluée de façon concluante. Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées.

Insuffisance rénale

Une étude a été menée pour évaluer l'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 250 mg d'éthyle de télotristat. Huit sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ne nécessitant pas de dialyse [DFG \leq 33 mL/min à l'inclusion et \leq 40 mL/min le jour précédant la prise] et huit sujets sains ou présentant un état légèrement altéré [DFG \geq 88 mL/min à l'inclusion et \geq 83 mL/min le jour précédant la prise] ont été inclus dans cette étude.

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, une augmentation du pic d'exposition (C_{max}) de 1,3 fois à l'éthyle de télotristat et une augmentation inférieure à 1,52 fois de l'exposition plasmatique (ASC) et de la C_{max} de son métabolite actif, le télotristat, ont été observées par rapport aux sujets sains ou à l'état légèrement altéré.

La variabilité des principaux paramètres pharmacocinétiques du LP-778902 plasmatique était plus forte chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère, avec un pourcentage de coefficient de variation allant de 53,3% pour la C_{max} à 77,3% pour l'ASC, par rapport à 45,4% pour la C_{max} et 39,7% pour l'ASC chez les sujets sains ou à l'état légèrement altéré.

L'administration d'une dose unique de 250 mg a été bien tolérée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

Globalement, une insuffisance rénale modérée à sévère n'a pas entraîné de modification cliniquement significative du profil pharmacocinétique ni de la tolérance de l'éthyle de télotristat et de son métabolite, le télotristat. Par conséquent, un ajustement de la dose ne semble pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ne nécessitant pas de dialyse. Compte tenu de la forte variabilité observée, il est recommandé, à titre de précaution, de surveiller les patients présentant une insuffisance rénale sévère pour rechercher des signes d'une tolérance altérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (DFG $<$ 15 mL/min / 1,73 m² nécessitant une dialyse), l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique

Une étude a été réalisée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée et chez des sujets sains. A une dose unique de 500 mg, l'exposition à la molécule mère et à son métabolite actif (sur la base de l'ASC_{0-last}) a été plus élevée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (2,3 et 2,4 fois, respectivement) et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (3,2 et 3,5 fois, respectivement) par rapport à des sujets sains. L'administration d'une dose unique de 500 mg a été bien tolérée. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (respectivement score Child-Pugh A et B) en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.2)..

Une autre étude a été réalisée chez des sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère et chez des sujets sains. A une dose unique de 250 mg, l'exposition à la molécule initiale (ASC_{0-t} et C_{max}) a augmenté respectivement de 317,0% et 529,5%, et l'exposition au métabolite actif (ASC_{0-t}, ASC_{0-∞} et C_{max}) a augmenté respectivement de 497%, 500% et 217%, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. De plus, la demi-vie du métabolite actif a été augmentée, c'est-à-dire que la demi-vie moyenne était de 16,0 heures chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère contre 5,47 heures chez les sujets sains. Sur la base de ces résultats, l'utilisation du télotristat étiprate n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le rat, une diminution de la sérotonine cérébrale (5-HT) a été observée à une dose $\geq 1\ 000$ mg/kg/jour de télotristat étiprate per os. Les concentrations de 5-HIAA au niveau cérébral sont restées inchangées quelle que soit la dose d'éthyle de télotristat étudiée. Cela correspond à environ 14 fois l'exposition humaine (AUC totale) à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) de 750 mg/jour pour le métabolite actif LP-778902.

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines chez le rat, une dose sans effet nocif observée (NOAEL) de 50 mg/kg/jour a été établie. Cela correspond à environ 0,4 fois l'exposition humaine (AUC totale) à la MRHD de 750 mg/jour pour le métabolite actif LP-778902. À des doses de 200 mg et de 500 mg/kg/jour, une dégénérescence/nécrose des parties non glandulaires et/ou glandulaires de l'estomac et/ou une augmentation des gouttelettes protéiques dans les parties glandulaires a été observée. Les changements microscopiques du tractus gastrointestinal ont été réversibles après une période de récupération de 4 semaines. La pertinence chez l'homme de ces résultats sur le tractus gastrointestinal n'est pas connue.

Chez le chien, une diminution des concentrations de 5-HT et de 5-HIAA au niveau cérébral a été observée à des doses de 200 mg/kg/jour et de 30 mg/kg/jour de télotristat étiprate per os, respectivement. Cela correspond à environ 21 fois l'exposition humaine (AUC totale) à la MRHD de 750 mg/jour pour le métabolite actif LP-778902. Aucune diminution des concentrations cérébrales de 5-HT et de 5-HIAA n'a été observée après l'injection intraveineuse du métabolite actif. La pertinence clinique de la diminution du 5-HIAA cérébral avec ou sans diminution concomitante de la concentration cérébrale de 5-HT est inconnue.

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 39 semaines chez le chien, une NOAEL de 300 mg/kg/jour a été définie. Les signes cliniques se limitaient à une augmentation de la fréquence des selles liquides à toutes les doses. Cela correspond à environ 20 fois l'exposition humaine (AUC totale) à la MRHD de 750 mg/jour pour le métabolite actif LP-778902.

Le potentiel carcinogène du télotristat étiprate a été étudié chez des souris transgéniques (26 semaines) et des rats (104 semaines). Ces études ont confirmé que le télotristat n'augmentait pas l'incidence des tumeurs chez les deux sexes des deux espèces, à des doses correspondant à une exposition d'environ 10 à 15 fois et 2 à 4,5 fois l'exposition humaine au métabolite actif à la dose maximale humaine recommandée (MRHD) chez la souris et le rat.

Chez le rat, il n'a pas été observé d'effet délétère sur la fertilité du mâle et de la femelle. Le développement prénatal chez le rat et le lapin a été marqué par un accroissement de la létalité prénatale (augmentation des résorptions précoces et tardives), alors qu'aucun effet délétère n'a été observé sur le développement post-natal chez le rat. La NOAEL pour la toxicité parentale / maternelle / prénatale et postnatale est de 500 mg / kg / jour chez le rat, ce qui correspond à 3 à 4 fois l'exposition estimée chez l'homme (AUC₀₋₂₄) pour le métabolite actif LP-778902 à la MRHD. Chez le lapin, la NOAEL pour la toxicité maternelle et prénatale est de 125 mg / kg / j, ce qui correspond à 1,5 à 4 fois l'exposition estimée chez l'homme (AUC₀₋₂₄) pour le métabolite actif LP-778902 à la MRHD.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose anhydre
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage du comprimé

Poly(alcool vinylique) (partiellement hydrolysé) (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition de conservation particulière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister en PVC/PCTFE/PVC/Alu
Les blisters sont emballés dans une boîte.

Les boîtes contiennent 90 et 180 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament peuvent être consultées sur le site Web de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE
RUE ETHE VIRTON
DREUX
28100
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xermelo 250 mg, comprimés pelliculés
Ethyle de télotristat

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient du télotristat étiprate équivalant à 250 mg d'éthyle de télotristat.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xermelo

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xermelo 250 mg, comprimés pelliculés
Ethyle de télotristat

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Xermelo 250 mg comprimés pelliculés

Ethyle de télotristat

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Xermelo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xermelo
3. Comment prendre Xermelo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xermelo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xermelo et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xermelo ?

Ce médicament contient une substance active, l'éthyle de télotristat.

Dans quels cas Xermelo est-il utilisé ?

Ce médicament est utilisé chez l'adulte présentant un état appelé « syndrome carcinoïde ». Ce syndrome est présent quand une tumeur, appelée « tumeur neuroendocrine », libère dans le sang une substance appelée sérotonine.

Votre médecin prescrira ce médicament si votre diarrhée n'est pas bien contrôlée par des injections d'autres médicaments appelés « analogues de la somatostatine » (lanréotide ou octréotide). Vous devez continuer les injections de ces autres médicaments pendant votre traitement par Xermelo.

Comment Xermelo agit-il ?

Lorsque la tumeur libère trop de sérotonine dans le sang, vous pouvez avoir une diarrhée.

Ce médicament agit en réduisant la quantité de sérotonine produite par la tumeur. Il permet de diminuer la diarrhée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xermelo

Ne prenez jamais Xermelo

- Si vous êtes allergique au télotristat ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Xermelo :

- Si vous avez des problèmes au niveau du foie. En effet, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des problèmes hépatiques sévères. Votre médecin pourra décider de réduire votre posologie quotidienne de Xermelo si vos problèmes hépatiques sont légers ou modérés. Il surveillera également votre foie.
- Si vous avez une insuffisance rénale terminale ou si vous êtes sous dialyse. En effet, ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance terminale, nécessitant une dialyse.

Surveillance des effets indésirables

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'apparition de l'un des signes ou symptômes suivants qui peuvent indiquer que votre foie ne fonctionne pas correctement :

- Nausées ou vomissements inexplicables, urines anormalement foncées, peau ou yeux jaunes, douleurs dans la partie supérieure droite du ventre.

Votre médecin effectuera des analyses de sang pour surveiller le fonctionnement de votre foie et décidera si vous devez continuer de prendre Xermelo.

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous vous sentez fatigué, déprimé ou si vous ne ressentez plus aucun intérêt ou n'avez aucun plaisir à effectuer vos activités habituelles, lorsque vous prenez ce médicament.
- Si vous présentez des signes de constipation, car télotristat diminue le nombre de selles.

Analyses

- Votre médecin pourra effectuer des analyses de sang avant le début du traitement et en cours de traitement, pour vérifier si votre foie fonctionne normalement.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Xermelo

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris et pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Xermelo peut modifier l'action d'autres médicaments ou les autres médicaments peuvent modifier l'action de Xermelo. Votre médecin pourra être amené à modifier la dose/les doses que vous prenez. Vous devez signaler à votre médecin tout autre médicament que vous prenez. Par exemple :

- Médicaments contre la diarrhée. Xermelo et ces médicaments réduisent le nombre de selles ; s'ils sont pris en même temps, ils peuvent provoquer une constipation sévère. Votre médecin pourra modifier la posologie de vos traitements.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme l'acide valproïque.
- Médicaments utilisés pour traiter votre tumeur neuro-endocrine, comme le sunitinib ou l'évérolimus.
- Médicaments pour traiter la dépression, comme le bupropion ou la sertraline.
- Médicaments utilisés pour éviter les rejets de greffe, comme la ciclosporine.
- Médicaments utilisés pour diminuer les taux de cholestérol, comme la simvastatine.
- Contraceptifs oraux, comme l'éthinylestradiol.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme l'amlodipine.
- Médicaments utilisés pour traiter certains types de cancers, tels que l'irinotécan, la capécitabine et le flutamide.
- Médicaments utilisés pour réduire le risque de formation de caillots sanguins, tels que le prasugrel.
- Octréotide. Si vous avez besoin d'un traitement par octréotide par voie sous-cutanée, vous devez effectuer l'injection au moins 30 minutes après la prise de Xermelo.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir. L'effet que le télotristat peut avoir sur le bébé est inconnu.

Les femmes doivent utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement par ce médicament.

N'allaitiez pas si vous prenez Xermelo, car ce médicament peut passer chez votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le télotristat peut avoir un léger effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines ou des outils. Si vous vous sentez fatigué, vous devez attendre de vous sentir mieux avant de conduire ou d'utiliser des machines ou des outils.

Xermelo contient du lactose

Xermelo contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Xermelo

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

La dose recommandée est de 1 comprimé (250 mg), 3 fois par jour. La dose maximale de Xermelo est de 750 mg par 24 heures.

Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devrez prendre Xermelo.

Si vous avez des problèmes hépatiques, votre médecin pourra décider de réduire votre posologie quotidienne de Xermelo.

Comment prendre ce médicament

- Prenez toujours ce médicament avec des aliments ou un repas.
- Vous devez continuer d'effectuer les injections d'analogues de la somatostatine (lanréotide ou octréotide) pendant votre traitement par Xermelo.

Si vous avez pris plus de Xermelo que vous n'auriez dû

Vous pouvez ressentir des nausées ou des vomissements, avoir de la diarrhée ou mal à l'estomac. Consultez un médecin. Emportez la boîte du médicament.

Si vous oubliez de prendre Xermelo

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la dose suivante à l'heure prévue, et sautez la dose omise. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Xermelo

N'arrêtez pas votre traitement par Xermelo sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- Nausées ou vomissements inexpliqués, urines anormalement foncées, peau ou yeux jaunes, douleurs dans la partie supérieure droite du ventre. Ces signes peuvent indiquer que votre foie ne fonctionne pas correctement. Ceci peut également se traduire par une modification des résultats de vos analyses de sang, comme une élévation des enzymes hépatiques : gamma-glutamyl transférase (très fréquent, peut survenir chez plus d'1 personne sur 10), transaminases et phosphatases alcalines sanguines (fréquent, peut survenir jusque chez 1 personne sur 10).

Autres effets indésirables

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Effets indésirables très fréquents (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Mal au ventre (douleurs abdominales),
- Sensation de fatigue ou de faiblesse,
- Nausée.

Effets indésirables fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Flatulences (gaz),
- Fièvre,
- Maux de tête,
- Constipation,
- Gonflement de l'estomac,
- Diminution de l'appétit,
- Œdème (accumulation de fluide dans le corps),
- Dépression, vous pouvez ressentir une perte d'estime de soi, un manque de motivation, de la tristesse ou une baisse de moral.

Effets indésirables peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Impaction fécale (obstruction intestinale, fécalome). Vous pouvez présenter une constipation, une diarrhée aqueuse, une pâleur de la peau (anémie), des nausées, des vomissements, une perte de poids, des douleurs dorsales ou des maux d'estomac en particulier après un repas ou une diminution du passage de l'eau dans les urines (miction).

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

- Problèmes respiratoires, rythme cardiaque rapide, fièvre, incontinence (miction incontrôlable), confusion, vertiges ou agitation.

Prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière si vous remarquez l'un des effets indésirables listés ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xermelo

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le blister après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xermelo

- La substance active est l'éthyle de télotristat. Chaque comprimé contient du télotristat étiprate correspondant à 250 mg d'éthyle de télotristat.
- Les autres composants sont : lactose anhydre (voir rubrique 2 « Xermelo contient du lactose »), hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, poly(alcool vinylique) (partiellement hydrolysé) (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).

Comment se présente Xermelo et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont pelliculés, de couleur blanc à blanc cassé et de forme ovale. Chaque comprimé mesure environ 17 mm de long et 7,5 mm de large, avec « T-E » gravé sur une face et « 250 » gravé sur l'autre face.

Les comprimés sont conditionnés dans un blister en PVC /PCTFE /PVC/alu. Les blisters sont emballés dans une boîte.

Boîtes de 90 et 180 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France

Fabricant

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV
Guldensporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Latvija
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā
Kalnciema iela 33-5
Rīga
LV 1046
Tel: +371 67622233

България
Pharmaswiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 28952 110

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T.Narbuto g. 5,
08105 Vilnius
Tel: + 370 700 33305

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D-81677 München
Tel.: +49 89 262043289

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Selise 26 - 11
13522 Tallinn
Estonia
Tel: +372 6015540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίου 63 Άλιμος
GR-17456 Αθήνα
Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España

Ipsen Pharma, S.A.
Torre Realía, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 936 858 100

France, Hrvatska

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8256

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Váci út 33 IX. em.
1134 Budapest
Tel.: +36-1-555-5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16A-1ºB
1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL
Sectorul 1, Strada Grigore Alexandrescu nr. 59,
Etaj 1
București, 010623
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

Pharmaswiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: +386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Zámocká 3
SK-811 01 Bratislava
Slovenská republika
Tel: + 420 242 481 821

United Kingdom

Ipsen Ltd.
190 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3XE
United Kingdom
Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

Italia

Ipsen SpA

Via del Bosco Rinnovato n. 6

Milanofiori Nord Palazzo U7

20090 Assago (MI)

Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Il existe également des liens vers d'autres sites sur les maladies rares et les traitements.