

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xermelo 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene una quantità di telotristat etiprato equivalente a 250 mg di telotristat etile.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 168 mg di lattosio (come anidro).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film ovali di colore da bianco a biancastro (lunghe circa 17 mm e larghe circa 7,5 mm) con 'T-E' impresso su un lato e '250' impresso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xermelo è indicato per il trattamento della diarrea da sindrome carcinoide in associazione con la terapia con analogo della somatostatina (SSA) in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la terapia SSA.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 250 mg tre volte al giorno (tid).

In base ai dati attualmente disponibili, la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane di trattamento. Si raccomanda di rivalutare il beneficio della continuazione della terapia in un paziente che non risponda entro questo periodo di tempo.

Sulla base dell'alta variabilità inter-individuale osservata, non può essere escluso l'accumulo in una sottopopolazione di pazienti con sindrome carcinoide. Pertanto l'assunzione di dosi maggiori non è raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

Dosi dimenticate

In caso di una dose dimenticata, i pazienti devono assumere la dose successiva all'orario successivo pianificato. I pazienti non devono assumere una dose doppia per compensare una dose dimenticata.

Anziani (di età pari o superiore a 65 anni)

Non sono disponibili raccomandazioni specifiche sul dosaggio per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesta una modifica della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa, che non richiedono dialisi (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda come misura precauzionale che i pazienti con insufficienza renale severa siano monitorati per i segni di ridotta tollerabilità.

L'uso di Xermelo non è raccomandato in pazienti con malattia renale allo stadio finale che richiedono dialisi (eGFR < 15 mL/min richiede dialisi) in quanto l'efficacia e la sicurezza di Xermelo in questi pazienti non sono state stabilite.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child Pugh A), potrebbe essere necessario ridurre la dose a 250 mg due volte al giorno, secondo la tollerabilità. In pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child Pugh B), potrebbe essere necessario ridurre la dose a 250 mg una volta al giorno, secondo la tollerabilità. L'uso di telotristat non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (punteggio Child Pugh C) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non vi è un rilevante utilizzo di telotristat nella popolazione pediatrica per l'indicazione di sindrome carcinoide.

Modo di somministrazione

Uso orale

Xermelo deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Innalzamento degli enzimi epatici

Nel corso di studi clinici si sono osservati innalzamenti degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Se clinicamente indicato, si raccomanda il monitoraggio di laboratorio degli enzimi epatici prima e durante la terapia con telotristat. In pazienti con compromissione epatica, è raccomandato il continuo monitoraggio degli eventi avversi e del peggioramento della funzionalità epatica.

Nei pazienti che sviluppano sintomi indicativi di una disfunzione epatica devono essere eseguiti i test per gli enzimi epatici e la terapia con telotristat deve essere sospesa se si sospetta un danno epatico.

La terapia con telotristat non deve essere ripresa a meno che il danno epatico non possa essere associato ad un'altra causa.

Stipsi

Telotristat riduce la frequenza delle evacuazioni. È stata segnalata stipsi nei pazienti che utilizzano una dose più elevata (500 mg). I pazienti devono essere monitorati per individuare la comparsa di segni e sintomi di stipsi. Se si sviluppa stipsi, sarà necessario rivalutare l'uso di telotristat e di altre terapie concomitanti che hanno effetti sulla motilità intestinale.

Disturbi depressivi

Nel corso delle sperimentazioni cliniche e successivamente all'immissione in commercio, in alcuni pazienti trattati con telotristat sono stati segnalati depressione, umore depresso e interesse ridotto (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di riferire al medico qualsiasi sintomo di depressione, umore depresso e interesse ridotto.

Intolleranza al lattosio

Xermelo contiene lattosio anidro come eccipiente. I pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su Xermelo

Octreotide a breve durata d'azione

La co-somministrazione di octreotide a breve durata d'azione con Xermelo diminuisce significativamente l'esposizione sistemica di telotristat etile ed il suo metabolita attivo telotristat (vedere paragrafo 5.2). Se è necessario il trattamento combinato di Xermelo con octreotide a breve durata, quest'ultimo deve essere somministrato almeno 30 minuti dopo la somministrazione di Xermelo.

Inibitori della carbossilesterasi 2 (CES2)

L'IC₅₀ dell'inibizione di loperamide sul metabolismo di telotristat etile da parte della CES2 era 5.2 µM. (vedere paragrafo 5.2) In studi clinici di fase 3, telotristat è stato abitualmente somministrato in associazione a loperamide, senza nessuna evidenza di problematiche di sicurezza.

Effetto di Xermelo su altri medicinali

Substrati del CYP2B6

Telotristat ha indotto CYP2B6 *in vitro* (vedere paragrafo 5.2). L'uso concomitante di Xermelo potrebbe ridurre l'efficacia dei medicinali che sono substrati del CYP2B6 (per es. acido valproico, bupropione, sertralina), diminuendo la loro esposizione sistemica. Si raccomanda il monitoraggio per efficacia subottimale.

Substrati del CYP3A4

L'uso concomitante di Xermelo potrebbe ridurre l'efficacia dei medicinali che sono substrati del CYP3A4 (per es. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatina, etinilestradiolo, amlodipina, ciclosporina...), diminuendo la loro esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda il monitoraggio per efficacia subottimale.

Substrati della carbossilesterasi 2 (CES2)

L'uso concomitante di Xermelo potrebbe modificare l'esposizione dei medicinali che sono substrati della CES2 (per es. prasugrel, irinotecan, capecitabina e flutamida) (vedere paragrafo 5.2).

Se la co-somministrazione è inevitabile, monitorare per efficacia non ottimale ed eventi di sicurezza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare una contraccezione adeguata durante il trattamento con telotristat.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di telotristat nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Xermelo non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano contraccezione.

Allattamento

Non è noto se telotristat etile e il suo metabolita vengano escreti nel latte materno umano. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Le pazienti non devono allattare al seno durante il trattamento con telotristat.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di telotristat sulla fertilità umana. Negli studi sugli animali, telotristat non ha determinato nessun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Telotristat ha effetti minori sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Potrebbe verificarsi affaticamento dopo la somministrazione di telotristat (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con telotristat sono state dolore addominale (26%), aumento della gamma-glutamyl transferasi (11%) e affaticamento (10%). Queste reazioni sono state generalmente di intensità lieve o moderata. La reazione avversa segnalata più frequentemente che ha determinato l'interruzione di telotristat è stata il dolore addominale, nel 7,1% dei pazienti (5/70).

Elenco delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono elencate le reazioni avverse segnalate in un insieme di dati di sicurezza aggregati, relativi a 70 pazienti affetti da sindrome carcinoide trattati con telotristat etile 250 mg tre volte al giorno in associazione con terapia a base di SSA nel corso di sperimentazioni cliniche controllate con placebo. Le reazioni avverse sono elencate per classificazione per sistemi e organi del MedDRA e per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 - Reazioni avverse segnalate in pazienti trattati con Xermelo

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Depressione, umore depresso	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^a , nausea	Distensione addominale, stipsi, flatulenza	Fecaloma ^c , ostruzione intestinale
Patologie epatobiliari	Gamma-glutamyl transferasi aumentata ^b	Alanina aminotransferasi aumentata (ALT), aspartato aminotransferasi aumentata (AST), fosfatasi alcalina (ALP) ematica aumentata	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Edema periferico, piressia	

^a Dolore addominale (incluso dolore addominale alto e basso)

^b Aumento della gamma-glutamyl transferasi (compresi termini preferiti di gamma-glutamyl transferasi aumentata, gamma-glutamyl transferasi e prove di funzionalità epatica anormale/aumento degli enzimi epatici per i quali la gamma-glutamyl transferasi è aumentata).

^c Il fecaloma è stato osservato solo in uno studio clinico alla dose di 500 mg tid (due volte la dose raccomandata).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Innalzamento degli enzimi epatici

Sono stati segnalati innalzamenti dell'ALT >3 volte il limite superiore della norma (ULN) o ALP >2 ULN in pazienti sottoposti a terapia con telotristat, la maggior parte dei quali riferiti a una dose più elevata (500 mg). Questi effetti non sono stati associati ad innalzamenti concomitanti della bilirubina sierica totale. Gli innalzamenti sono risultati ampiamente reversibili con l'interruzione o la riduzione della dose oppure sono tornati nella norma mantenendo il trattamento alla stessa dose. Per la gestione clinica degli enzimi epatici elevati, vedere paragrafo 4.4.

Patologie gastrointestinali

L'evento avverso segnalato più frequentemente nei pazienti trattati con telotristat etile 250 mg tid è stato il dolore addominale (25,7%; 18/70) rispetto al placebo (19,7%; 14/71). La distensione addominale è stata riportata nel 7,1% dei pazienti (5/70) che hanno ricevuto telotristat etile 250 mg tid, rispetto al 4,2% nel gruppo placebo (3/71). La flatulenza è stata osservata nel 5,7% dei pazienti (4/70) e nel 1,4% (1/71) rispettivamente nel gruppo telotristat etile 250 mg e gruppo placebo. La maggior parte degli eventi è stata di intensità lieve o moderata e non ha limitato il trattamento in studio.

È stata segnalata stipsi nel 5,7% dei pazienti (4/70) nel gruppo trattato con telotristat etile 250 mg e nel 4,2% dei pazienti (3/71) nel gruppo trattato con placebo. Nella popolazione generale di sicurezza (239 pazienti) è stata osservata stipsi grave in 3 pazienti trattati con una dose più elevata (500 mg).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema di segnalazione nazionale riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza clinica con il sovradosaggio di telotristat nell'uomo è limitata. Sono stati segnalati disturbi gastrointestinali, compresi nausea, diarrea, dolore addominale e vomito, in soggetti sani che hanno assunto una dose singola di 1.500 mg in uno studio di fase 1.

Gestione

Il trattamento di un sovradosaggio deve includere la gestione generale dei sintomi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo: prodotti vari dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo Codice, ATC: A16AX15

Meccanismo d'azione

Sia il profarmaco (telotristat etile) che il suo metabolita attivo (telotristat) sono inibitori delle L-triptofano idrossilasi (TPH1 e TPH2, le fasi limitanti la biosintesi della serotonina). La serotonina svolge una funzione essenziale nella regolazione di numerosi processi fisiologici principali, comprese secrezione, motilità, infiammazione e sensibilità del tratto gastrointestinale, ed è ipersecrta nei pazienti affetti da sindrome carcinoide. Attraverso l'inibizione della TPH1 periferica, telotristat riduce la produzione di serotonina, alleviando in questo modo i sintomi associati alla sindrome carcinoide.

Effetti farmacodinamici

Negli studi di fase 1, la somministrazione di telotristat etile a soggetti sani (intervallo di dose: da 100 mg una volta al giorno a 500 mg tid) ha determinato, rispetto al basale, riduzioni statisticamente significative della serotonina sierica e dell'acido 5-idrossiindolacetico (u5-HIAA) urinario nelle 24 ore rispetto al placebo.

Nei pazienti affetti da sindrome carcinoide, telotristat ha determinato riduzioni dell'u5-HIAA (vedere Tabella 3 per lo studio TELESTAR e le informazioni fornite per lo studio TELECAST). In entrambi gli studi di fase 3 sono state osservate riduzioni statisticamente significative dell'u5-HIAA per telotristat etile 250 mg tid rispetto al placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di telotristat nel trattamento della sindrome carcinoide nei pazienti affetti da tumori neuroendocrini metastatici sottoposti a terapia a base di SSA sono state stabilite in una sperimentazione multicentrica di fase 3, in doppio cieco, controllata con placebo, randomizzata, della durata di 12 settimane, condotta in pazienti adulti, che comprendeva un'estensione di 36 settimane in aperto durante la quale tutti i pazienti sono stati trattati con telotristat (studio TELESTAR).

L'efficacia è stata valutata complessivamente in 135 pazienti. L'età media era di 64 anni (intervallo da 37 a 88 anni), il 52% dei soggetti era composto da uomini e il 90% da caucasici. Tutti i pazienti erano affetti da tumori neuroendocrini metastatici ben differenziati e da sindrome carcinoide. Erano sottoposti a terapia a base di SSA e presentavano ≥ 4 evacuazioni al giorno.

Lo studio comprendeva un periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, durante il quale i pazienti sono stati trattati inizialmente con placebo (n=45), telotristat etile 250 mg (n=45) o una dose più elevata (telotristat etile 500 mg; n=45) tid. Durante lo studio, i pazienti potevano utilizzare farmaci di salvataggio (terapia a base di SSA a breve durata d'azione) e antidiarroici per alleviare i sintomi, ma dovevano mantenere una terapia con dose stabile di SSA a lunga durata d'azione per l'intera durata del periodo di trattamento in doppio cieco. Xermelo è stato assunto 15 minuti prima o entro 1 ora dopo il consumo di alimenti.

Tabella 2: Risposta in termini di evacuazioni (studio TELESTAR)

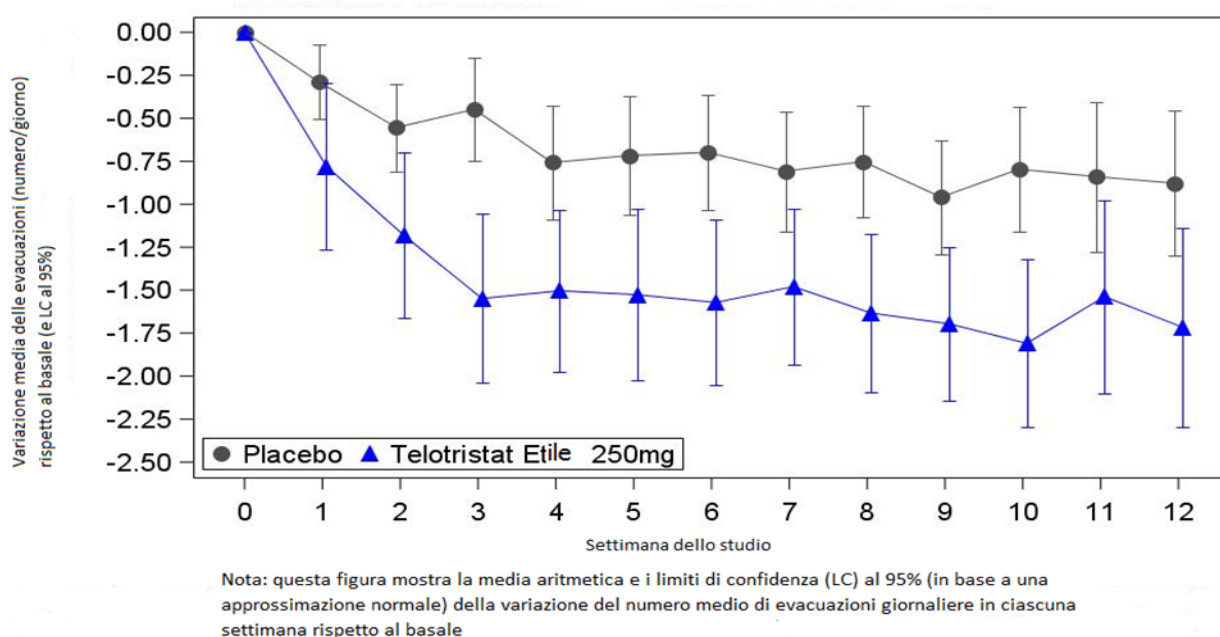
	Parametro	Placebo	Telotristat etile 250 mg tid
Evacuazioni/giorno al basale	Numero di pazienti	45	45
	Media al basale (DS)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Endpoint primario: variazione rispetto al basale delle evacuazioni/giorno medie in un periodo di 12 settimane	Numero di pazienti	45	45
	Variazione media in 12 settimane: media (DS)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Differenza nella media dei minimi quadrati	---	-0,6
	LC 97,5% per la differenza	---	-1,16, -0,06
	Valore p	---	0,01
Percentuale di pazienti con risposta duratura^b	Numero di pazienti	45	45
	Soggetti responsivi, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c

Parametro	Placebo	Telotristat etile 250 mg tid
LC= limite di confidenza; tid=tre volte al giorno; DS=deviazione standard.		
a.	Analisi della covarianza che include la stratificazione per gruppo di trattamento e 5-HIAA urinario alla randomizzazione come effetti fissi e numero basale di evacuazioni come covariata fissa.	
b.	Definita come percentuale di pazienti responsivi con una riduzione $\geq 30\%$ del numero giornaliero di evacuazioni per $\geq 50\%$ del tempo durante il periodo di trattamento in doppio cieco.	
c.	p=0,01	

Quando si è osservato l'effetto completo di telotristat (durante le ultime 6 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco), la percentuale di pazienti responsivi con una riduzione di almeno il 30% delle evacuazioni era pari al 51% (23/45) nel gruppo trattato con 250 mg rispetto al 22% (10/45) nel gruppo trattato con placebo (analisi *post-hoc*).

Nel periodo di 12 settimane di trattamento in doppio cieco dello studio sono state osservate riduzioni settimanali medie della frequenza delle evacuazioni con telotristat rispetto al placebo già dopo 3 settimane e le riduzioni massime si sono verificate durante le ultime 6 settimane del periodo di trattamento in doppio cieco (vedere Figura 1).

Figura 1 - Variazione media delle evacuazioni rispetto al basale, per settimana dello studio durante il periodo di trattamento in doppio cieco, popolazione Intent-to-Treat



La percentuale di pazienti che riferiscono riduzioni della frequenza di evacuazioni giornaliere rispetto al basale (media sulle 12 settimane) era:

- per pazienti con una riduzione media di almeno 1 evacuazione al giorno: 66,7% (telotristat etile 250 mg) e 31,1% (placebo)
- per pazienti con una riduzione media di almeno 1,5 evacuazioni al giorno: 46,7% (telotristat etile 250 mg) e 20,0% (placebo)
- per pazienti con una riduzione media di almeno 2 evacuazioni al giorno: 33,3% (telotristat etile 250 mg) e 4,4% (placebo)

Tabella 3: escrezione di u5-HIAA al basale e alla settimana 12 (studio TELESTAR)

Parametro	Placebo	Telotristat etile 250 mg tid
Escrezione di u5-	Numero di pazienti	44
		42

HIAA (mg/24 ore) al basale	Media al basale ^a (DS)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
	Numero di pazienti	28	32
Variazione percentuale dell'escrezione di u5-HIAA (mg/24 ore) alla settimana 12 rispetto al basale	Variazione percentuale alla settimana 12: Media (DS)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Stima della differenza tra i trattamenti (LC al 95%) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32; -38,79)
LC=limite di confidenza; tid=tre volte al giorno; DS=deviazione standard; u5-HIAA = acido 5-idrossiindolacetico urinario.			
a. Dati al basale relativi a tutti i pazienti con dati al basale.			
b. Per le analisi statistiche è stato utilizzato un test statistico della somma dei ranghi di Wilcoxon bloccata a 2 campioni (test di van Elteren), stratificata in funzione dell'u5-HIAA alla randomizzazione. I LC erano basati sulla stima di Hodges-Lehmann della differenza mediana appaiata.			
c. p<0,001			

Non è stata osservata una differenza significativa tra i gruppi di trattamento per quanto riguarda gli *endpoint* di vampate e dolore addominale.

Un'analisi *post-hoc* ha mostrato che il numero medio di iniezioni giornaliere di SSA a breve durata d'azione, utilizzate come terapia di salvataggio nel periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, era rispettivamente di 0,3 e 0,7 nel gruppo trattato con telotristat etile 250 mg e nel gruppo trattato con placebo.

Per valutare la rilevanza e l'impatto clinico del miglioramento dei sintomi in 35 pazienti, è stato condotto un sottostudio con intervista finale predefinita del paziente. Sono state rivolte domande ai partecipanti in cieco per caratterizzare ulteriormente il grado di variazione ottenuto durante la sperimentazione. Dodici pazienti hanno dichiarato di essere "molto soddisfatti" ed erano tutti trattati con telotristat. Le percentuali di pazienti "molto soddisfatti" erano di 0/9 (0%) con il placebo, 5/9 (56%) con telotristat etile 250 mg tid e 7/15 (47%) con una dose più elevata di telotristat etile.

In totale, 18 pazienti (13,2%) hanno prematuramente interrotto lo studio durante la fase in doppio cieco, 7 pazienti nel gruppo placebo, 3 nel gruppo telotristat etile 250 mg e 8 nel gruppo a dose più elevata. Alla conclusione del periodo di trattamento in doppio cieco di 12 settimane, 115 pazienti (85,2%) hanno iniziato il periodo di estensione in aperto di 36 settimane, durante il quale tutti i pazienti sono stati titolati a ricevere una dose più elevata di telotristat etile (500 mg) tid.

In uno studio di fase 3 dal disegno simile (TELECAST), l'efficacia è stata valutata complessivamente in 76 pazienti. L'età media era di 63 anni (intervallo da 35 a 84 anni), il 55% dei soggetti era composto da uomini e il 97% da caucasici.

Tutti i pazienti erano affetti da tumore neuroendocrino metastatico ben differenziato con sindrome carcinoide. La maggior parte dei pazienti (92,1%) presentava meno di 4 evacuazioni al giorno e tutti eccetto 9 erano sottoposti a terapia a base di SSA.

L'*endpoint* primario era la variazione percentuale dell'u5-HIAA alla settimana 12 rispetto al basale. L'escrezione media di u5-HIAA al basale era di 69,1 mg/24 ore nel gruppo trattato con 250 mg (n=17) e 84,8 mg/24 ore nel gruppo trattato con placebo (n=22). La variazione percentuale dell'escrezione di u5-HIAA alla settimana 12 rispetto al basale era di +97,7% nel gruppo trattato con placebo e di -33,2% nel gruppo trattato con 250 mg.

Il numero medio di evacuazioni giornaliere al basale era rispettivamente di 2,2 e 2,5 nel gruppo trattato con placebo (n=25) e nel gruppo trattato con 250 mg (n=25). La variazione della media delle evacuazioni giornaliere a 12 settimane rispetto al basale era rispettivamente di +0,1 e -0,5 nel gruppo

trattato con placebo e nel gruppo trattato con 250 mg. Telotristat etile 250 mg ha mostrato che la consistenza delle feci, misurata con la scala delle feci di Bristol, era migliorata rispetto al placebo. Il 40% dei pazienti (10/25) ha mostrato risposta duratura (come definito nella Tabella 2) nel gruppo trattato con telotristat etile 250 mg rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo (0/26) ($p=0,001$).

La sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di telotristat sono state valutate in uno studio di estensione non pivotale (non randomizzato), di fase 3, multicentrico, in aperto, a lungo termine. I pazienti che hanno partecipato a qualsiasi studio sulla sindrome carcinoide di fase 2 o 3 di Xermelo erano idonei a entrare nello studio allo stesso livello di dose e regime identificati nel loro studio originale, per almeno 84 settimane di trattamento. Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza significativi.

L'obiettivo secondario di questo studio era di valutare i cambiamenti nella qualità della vita dei pazienti (QOL) fino alla settimana 84. La qualità della vita è stata generalmente stabile nel corso dello studio.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con telotristat in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sindrome carcinoide (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di telotristat etile e del suo metabolita attivo è stata caratterizzata in volontari sani e in pazienti affetti da sindrome carcinoide.

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale a volontari sani, telotristat etile è stato assorbito rapidamente e convertito quasi completamente nel suo metabolita attivo. Dopo la somministrazione orale, i livelli plasmatici di picco di telotristat etile sono stati raggiunti tra 0,53 e 2,00 ore e quelli del metabolita attivo tra 1,50 e 3,00 ore dopo. Dopo la somministrazione di una singola dose di 500 mg di telotristat etile (il doppio della dose raccomandata) a volontari sani a digiuno, la C_{max} e l' AUC_{0-inf} medie erano rispettivamente 4,4 ng/ml e 6,23 ng•hr/ml per telotristat etile. La C_{max} e l' AUC_{0-inf} medie erano rispettivamente 610 ng/ml e 2320 ng•hr/ml per telotristat.

Nei pazienti affetti da sindrome carcinoide sottoposti a terapia a base di SSA a lunga durata d'azione è stata osservata inoltre una conversione rapida di telotristat etile nel suo metabolita attivo. Nella farmacocinetica generale è stata osservata un'elevata variabilità (intervallo % CV 18%-99%) dei parametri relativi a telotristat etile e al suo metabolita attivo. I parametri farmacocinetici medi di telotristat etile e del metabolita attivo sono risultati immutati tra la settimana 24 e la settimana 48, suggerendo un raggiungimento dello stato stazionario alla settimana 24 o prima.

Effetto del cibo

In uno studio sugli effetti del cibo, la somministrazione di telotristat etile 500 mg con un pasto a elevato contenuto di grassi ha determinato un'esposizione più elevata del composto originale (C_{max} , $AUC_{0-1last}$ e $AUC_{0-\infty}$ più elevate rispettivamente del 112%, 272% e 264% rispetto ai valori a digiuno) e al suo metabolita attivo (C_{max} , $AUC_{0-1last}$ e $AUC_{0-\infty}$, più elevate rispettivamente del 47%, 32% e 33% rispetto ai valori a digiuno).

Distribuzione

Telotristat etile e il suo metabolita attivo si legano entrambi per >99% alle proteine plasmatiche umane.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, telotristat etile subisce idrolisi nel suo metabolita attivo e principale, mediante le carbossilesterasi. L'unico metabolita di telotristat (metabolita attivo) che rappresenta costantemente >10% del totale del materiale plasmatico farmaco-correlato è il suo metabolita

ossidativo decarbossilato deaminato, LP-951757. L'esposizione sistemica a LP-951757 è risultata circa il 35% dell'esposizione sistemica a telotristat (metabolita attivo) nello studio sul bilancio di massa. LP-951757 era farmacologicamente inattivo al TPH1 *in vitro*.

Interazioni

Citocromi

CYP2B6

In vitro, telotristat (metabolita attivo) ha causato un aumento concentrazione-dipendente nei livelli di CYP2B6 mRNA (aumento >2 volte e >20% del controllo positivo con un effetto massimo osservato simile al controllo positivo), suggerendo una possibile induzione del CYP2B6 (vedere paragrafo 4.5).

CYP3A4

In base ai risultati *in vitro*, telotristat etile e il suo metabolita attivo non hanno mostrato di indurre il CYP3A4 a concentrazioni sistemiche rilevanti. Il potenziale di telotristat etile di indurre il CYP3A4 non è stato valutato alle concentrazioni attese a livello intestinale, a causa della sua bassa solubilità *in vitro*.

In vitro telotristat etile è coinvolto in un'interazione allosterica con CYP3A4 risultante allo stesso tempo in una ridotta conversione di midazolam in -OH-MDZ e in un'augmentata conversione in 4-OH-MDZ.

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco (DDI) *in vivo* con midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4), dopo somministrazione di dosi multiple di telotristat etile, l'esposizione sistemica al concomitante midazolam è stata significativamente diminuita (vedere paragrafo 4.5). Quando 3 mg di midazolam sono stati somministrati per via orale dopo 5 giorni di trattamento con telotristat etile 500 mg tid (il doppio della dose raccomandata), la C_{max} e l' AUC_{0-inf} medie di midazolam sono diminuite rispettivamente del 25% e del 48% rispetto alla somministrazione di midazolam da solo. Anche la C_{max} e l' AUC_{0-inf} medie per il metabolita attivo, l'-idrossimidazolam, sono diminuite rispettivamente del 34% e del 48%.

Altri CYP

Sulla base dei risultati *in vitro* non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti con altri citocromi P450.

Carbossilesterasi

L'IC₅₀ dell'inibizione di loperamide sul metabolismo del telotristat etile da CES2 corrisponde a 5,2 μ M (vedere paragrafo 4.5).

In vitro, telotristat etile ha inibito la CES2 con una IC₅₀ approssimativamente di 0,56 μ M.

Proteine di trasporto

Glicoproteina P (P-gp) e proteina 2 associata a Resistenza Multi-Farmaco (MRP-2)

In vitro, telotristat etile ha inibito la P-gp, ma il suo metabolita attivo non l'ha inibita a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Telotristat etile ha inibito il trasporto mediato da MRP2 (inibizione del 98%).

In uno studio clinico specifico di interazione farmaco-farmaco, la C_{max} e l' AUC di fexofenadina (un substrato della P-gp e della MRP-2) sono aumentate del 16% quando una singola dose di fexofenadina da 180 mg è stata co-somministrata per via orale con una dose di 500 mg di telotristat etile tid (il doppio della dose raccomandata) per 5 giorni. Sulla base del piccolo incremento osservato, le interazioni clinicamente significative con i substrati della P-gp e della MRP-2 sono improbabili.

Proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP)

In vitro, telotristat etile ha inibito la BCRP (IC₅₀ = 20 μ M), ma il suo metabolita attivo telotristat non ha mostrato nessuna inibizione significativa dell'attività della BCRP (IC₅₀ > 30 μ M). Il potenziale di interazione farmacologica *in vivo* mediante l'inibizione della BCRP è considerato basso.

Altre proteine di trasporto

In base ai risultati *in vitro*, non è attesa nessuna interazione clinicamente rilevante con altre proteine di trasporto.

Octreotide a breve durata d'azione

Uno studio che ha valutato l'effetto di octreotide a breve durata d'azione (3 dosi da 200 microgrammi somministrate a 8 ore di distanza) sulla farmacocinetica di una dose singola di Xermelo in volontari sani normali ha mostrato una riduzione dell'83% e dell'81% nella C_{max} e nell'AUC rispettivamente di telotristat etile e di telotristat (vedere paragrafo 4.5). Non sono state osservate esposizioni ridotte in una sperimentazione clinica di 12 settimane, in doppio cieco, controllata con placebo, randomizzata, multicentrica, condotta in pazienti adulti affetti da sindrome carcinoide sottoposti a terapia con SSA a lunga durata d'azione.

Relazioni farmacocinetiche / farmacodinamiche

Riduttori di acidità

L'uso concomitante di telotristat etiprato (Xermelo, sale ippurato di telotristat etile) con riduttori di acidità (omeprazolo e famotidina) ha dimostrato che l'AUC del telotristat etile aumenta di 2-3 volte, mentre l'AUC del metabolita attivo (telotristat) non cambia.

Dal momento che telotristat etile viene rapidamente convertito nel suo metabolita attivo, che ha un'azione pari a 25 volte quella di telotristat etile, non sono necessari aggiustamenti della dose quando si utilizza Xermelo con riduttori di acidità.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di 500 mg di ^{14}C -telotristat etile, è stato recuperato circa il 93% della dose. La maggior parte è stata eliminata nelle feci.

Telotristat etile e telotristat hanno una bassa eliminazione renale dopo somministrazione orale (meno dell'1% della dose recuperata dalle urine).

A seguito di una singola dose orale da 250 mg di telotristat etile in volontari sani, le concentrazioni urinarie di telotristat etile erano prossime o inferiori al limite di quantificazione (<0,1 ng / mL). La clearance renale di telotristat era di 0,126 L / h.

L'emivita apparente di telotristat etile nei volontari sani normali dopo una singola dose orale di 500 mg di ^{14}C -telotristat etile è stata di circa 0,6 ore, mentre quella del suo metabolita attivo è stata di 5 ore. Dopo la somministrazione di 500 mg tid, l'emivita terminale apparente è stata di circa 11 ore.

Linearità/non linearità

Nei pazienti trattati con 250 mg tid, è stato osservato un lieve accumulo dei livelli di telotristat, con un tasso di accumulo mediano basato sull' AUC_{0-4h} pari a 1,55 [minimo 0,25; massimo 5,00; n=11; settimana 12], con un'elevata variabilità inter-soggetto (% CV = 72%). Nei pazienti trattati a 500 mg tid (il doppio della dose raccomandata), è stato osservato un tasso di accumulo mediano basato sull' AUC_{0-4h} pari a 1,095 (minimo 0,274; massimo 11,46; n=16; settimana 24), con un'elevata variabilità inter-soggetto (% CV = 141,8%).

In base all'elevata variabilità inter-soggetto osservata, la possibilità di accumulo in un sottogruppo di pazienti affetti da sindrome carcinoide non può essere esclusa.

Popolazioni particolari

Anziani

L'influenza dell'età sulla farmacocinetica di telotristat etile e del suo metabolita attivo non è stata valutata in modo conclusivo. Non sono stati eseguiti specifici studi nella popolazione anziana.

Compromissione renale

È stato condotto uno studio per valutare l'impatto della compromissione renale sulla farmacocinetica di una singola dose di 250 mg di telotristat etile. In questo studio sono stati inclusi otto soggetti con compromissione renale da severa a moderata che non necessitavano di dialisi ($eGFR \leq 33$ mL / min allo screening e ≤ 40 mL / min il giorno precedente alla somministrazione) e otto soggetti sani o con

compromissione lieve (eGFR ≥ 88 mL / min allo screening e ≥ 83 mL / min il giorno precedente alla somministrazione).

Nei soggetti con compromissione renale da severa a moderata è stato osservato un aumento (1,3 volte) del picco di esposizione C_{max} di telotristat etile e un aumento ($< 1,52$ volte) dell'esposizione plasmatica (AUC) e della C_{max} del suo metabolita attivo telotristat rispetto a soggetti sani o con compromissione renale lieve.

La variabilità dei principali parametri plasmatici farmacocinetici di LP-778902 era più alta nei soggetti con compromissione renale da severa a moderata (CV% 53,3% per C_{max} e 77,3% per AUC) rispetto ai soggetti sani o con compromissione renale lieve (CV% 45,4% per C_{max} e 39,7% per AUC).

La somministrazione di una singola dose di 250 mg è stata ben tollerata nei soggetti con compromissione renale da severa a moderata.

Complessivamente, la compromissione renale da severa a moderata non ha comportato un cambiamento clinicamente significativo del profilo farmacocinetico o della sicurezza del telotristat etile e del suo metabolita telotristat. Pertanto, l'aggiustamento della dose non appare necessario in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa, che non richiedono dialisi. Data l'elevata variabilità osservata, si raccomanda come misura precauzionale che i pazienti con insufficienza renale severa siano monitorati per i segni di ridotta tollerabilità.

L'efficacia e la sicurezza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale che richiedono dialisi (eGFR < 15 ml / min / $1,73$ m² che richiedono dialisi) non sono state stabilite.

Compromissione epatica

Uno studio sulla compromissione epatica è stato condotto in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata e in soggetti sani. Con una dose singola di 500 mg, le esposizioni al composto originale e al suo metabolita attivo (in base all' AUC_{0-last}) erano più elevate nei pazienti con compromissione epatica lieve (rispettivamente 2,3 e 2,4 volte) e nei pazienti con compromissione epatica moderata (rispettivamente 3,2 e 3,5 volte) rispetto ai soggetti sani. La somministrazione di una singola dose di 500 mg è stata ben tollerata. Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (rispettivamente punteggio Child Pugh A e B) può essere necessaria una riduzione della dose in base alla tollerabilità (vedere paragrafo 4.2).

Un ulteriore studio sulla compromissione epatica è stato condotto in soggetti con grave compromissione epatica e in soggetti sani. Ad una singola dose di 250 mg, l'esposizione al composto originale (AUC_t e C_{max}) è risultata aumentata rispettivamente del 317,0% e del 529,5%, e al metabolita attivo (AUC_t , AUC_{inf} e C_{max}) rispettivamente del 497%, 500% e 217%, nei soggetti con grave compromissione epatica rispetto a soggetti con normale funzionalità epatica. Inoltre, l'emivita del metabolita attivo era aumentata, ad esempio l'emivita media era di 16,0 ore in soggetti con grave compromissione epatica rispetto a 5,47 ore in soggetti sani. Sulla base di questi risultati, l'uso di telotristat etiprato non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione epatica (punteggio Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

Nei ratti è stata osservata una riduzione della serotonina (5-HT) cerebrale a una dose ≥ 1.000 mg/kg/giorno di telotristat etiprato per via orale. I livelli di 5-HIAA cerebrale sono risultati immutati a tutte le dosi di telotristat etile esaminate. Questo livello equivale a circa 14 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902.

Nello studio di tossicità a dosi ripetute di 26 settimane nei ratti, è stato determinato un No-Observed Adverse Effect Level (NOAEL) di 50 mg/kg/giorno. Questo livello equivale a circa 0,4 volte

l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla MRHD di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902. A dosi di 200 e 500 mg/kg/giorno sono state osservate degenerazione/necrosi nelle porzioni non ghiandolari e/o ghiandolari dello stomaco e/o aumento delle goccioline proteiche nelle porzioni ghiandolari dello stomaco. Le alterazioni microscopiche nel tratto gastrointestinale sono scomparse con un periodo di recupero di 4 settimane. La rilevanza di questi risultati gastrointestinali nell'uomo non è nota.

Nei cani è stata osservata una riduzione dei livelli di 5-HT e 5-HIAA cerebrali a una dose rispettivamente di 200 mg/kg/giorno e di 30 mg/kg/giorno di telotristat etiprato per via orale. Questo livello equivale a circa 21 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla MRHD di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902. Non è stata osservata una riduzione dei livelli di 5-HT e 5-HIAA cerebrali dopo la somministrazione intravenosa del metabolita attivo. La significatività clinica della riduzione del 5-HIAA cerebrale con o senza una riduzione concomitante del 5-HT cerebrale non è nota.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 39 settimane nei cani, è stato determinato un NOAEL di 300 mg/kg/giorno. I segni clinici erano limitati all'aumento della frequenza di feci liquide a tutte le dosi. Questo livello equivale a circa 20 volte l'esposizione nell'uomo (AUC totale) alla MRHD di 750 mg/giorno per il metabolita attivo LP-778902.

Il potenziale cancerogeno di telotristat etiprato è stato studiato in topi transgenici (26 settimane) e in ratti (104 settimane). Questi studi hanno confermato che telotristat non ha aumentato l'incidenza di tumori in entrambe le specie e i sessi, a dosi corrispondenti ad un'esposizione di circa 10-15 volte e da 2 a 4,5 volte l'esposizione umana al metabolita attivo alla MRHD in topi e ratti, rispettivamente.

Nei ratti non sono stati evidenziati effetti avversi sulla fertilità maschile e femminile. Lo sviluppo pre-natale nei ratti e nei conigli è stato influenzato dall'aumento della mortalità pre-natale (aumento delle morti fetali precoci e tardive), mentre non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo post-natale nei ratti. Il NOAEL per la tossicità parentale/materna/pre-natale e post-natale è di 500 mg/kg/giorno nei ratti, corrispondente a 3-4 volte l'esposizione umana stimata (AUC₀₋₂₄) del metabolita attivo LP-778902 alla MRHD. Nei conigli il NOAEL per la tossicità materna e pre-natale è di 125 mg/kg/giorno, corrispondente a 1,5 – 4 volte l'esposizione umana stimata (AUC₀₋₂₄) del metabolita attivo LP-778902 alla MRHD.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio anidro
Idrossipropilcellulosa
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento con film

Poli(vinile alcool) - (parzialmente idrolizzato) (E1203)
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PCTFE/PVC/Al

I blister sono confezionati in una scatola.

Confezioni da 90 e 180 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE
RUE ETHE VIRTON
DREUX
28100
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xermelo 250 mg compresse rivestite con film
telotristat etile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene una quantità di telotristat etiprato equivalente a 250 mg di telotristat etile.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

90 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

xermelo

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xermelo 250 mg compresse rivestite con film
telotristat etile

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ipsen Pharma

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xermelo 250 mg compresse rivestite con film telotristat etile

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xermelo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xermelo
3. Come prendere Xermelo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xermelo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xermelo e a cosa serve

Cos'è Xermelo

Questo medicinale contiene il principio attivo telotristat etile.

A cosa serve Xermelo

Questo medicinale è usato negli adulti con una condizione chiamata 'sindrome carcinoide' che si sviluppa quando un tumore, chiamato 'tumore neuroendocrino', rilascia nel flusso sanguigno una sostanza chiamata serotonina.

Il medico prescriverà questo medicinale se la diarrea non è ben controllata con iniezioni di altri medicinali chiamati 'analoghi della somatostatina' (lanreotide o octreotide). Deve continuare le iniezioni di questi medicinali mentre prende Xermelo.

Come agisce Xermelo

Quando il tumore rilascia troppa serotonina nel flusso sanguigno può svilupparsi diarrea.

Questo medicinale agisce riducendo la quantità di serotonina prodotta dal tumore e diminuisce la diarrea.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Xermelo

Non prenda Xermelo

- se è allergico a telotristat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere Xermelo:

- se ha problemi al fegato. Questo perché il medicinale non è raccomandato per l'uso nei pazienti con gravi disturbi del fegato. Il medico potrebbe decidere di diminuire la dose giornaliera di Xermelo nei casi in cui i suoi problemi al fegato siano considerati lievi o moderati. Il medico inoltre monitorerà la funzionalità del fegato.
- se ha malattia ai reni in fase finale o è in dialisi. Questo perché il medicinale non è stato testato nei pazienti con malattia renale in fase finale che richiedono dialisi

Monitoraggio degli effetti indesiderati

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti segni e sintomi che suggeriscono che il fegato potrebbe non funzionare correttamente:

- sensazione o stato di malessere (nausea o vomito inspiegati), urine scure in modo anomalo, ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, dolore nella parte superiore destra dello stomaco. Il medico eseguirà delle analisi del sangue per controllare il fegato e deciderà se lei deve continuare a prendere questo medicinale.

Parli con il medico o il farmacista:

- se si sente giù di morale, depresso oppure se sente di non avere interesse o non trarre piacere dallo svolgimento delle sue normali attività mentre prende questo medicinale;
- se ha segni di stitichezza, perché telotristat riduce il numero di evacuazioni.

Esami

- Il medico potrebbe farle eseguire degli esami del sangue prima di iniziare a prendere questo medicinale e mentre lo sta prendendo. Questa precauzione è necessaria per controllare che il fegato funzioni normalmente.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è raccomandato in pazienti di età inferiore ai 18 anni perché non è stato valutato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Xermelo

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché Xermelo può influire sull'azione di altri medicinali o altri medicinali possono influenzare l'azione di Xermelo. Questo potrebbe significare che il medico dovrà modificare la dose o le dosi che lei assume. Deve informare il medico di tutti i medicinali che assume, compresi:

- medicinali per la diarrea. Xermelo e questi medicinali riducono il numero di evacuazioni e, presi insieme, possono causare stitichezza grave. Il medico potrebbe dover modificare la dose dei suoi medicinali;
- medicinali usati per trattare l'epilessia, per esempio acido valproico;
- medicinali usati per trattare il tumore neuroendocrino, per esempio sunitinib o everolimus;
- medicinali usati per trattare la depressione, per esempio bupropione o sertralina;
- medicinali usati per evitare il rigetto di trapianto, per esempio ciclosporina;
- medicinali usati per diminuire i livelli di colesterolo, per esempio simvastatina;
- contraccettivi orali, per esempio etinilestradiolo.
- medicinali usati per trattare la pressione sanguigna alta, per esempio amlodipina.
- medicinali usati per trattare alcune tipologie di cancro, come irinotecan, capecitabina e flutamide.
- medicinali usati per ridurre il rischio di formazione di coaguli di sangue, come prasugrel.
- Octreotide. Se necessita di trattamento con iniezioni sottocute di octreotide, deve fare l'iniezione almeno 30 minuti dopo aver assunto Xermelo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza o potrebbe verificarsi una gravidanza, non deve prendere questo medicinale. Gli effetti che telotristat potrebbe avere sul bambino non sono noti.

Le donne devono usare metodi contraccettivi efficaci mentre prendono questo medicinale.
Non deve allattare al seno se sta prendendo Xermelo, perché questo medicinale potrebbe passare al bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Telotristat potrebbe avere un lieve effetto sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare utensili o macchinari. Se si sente stanco, attenda fino a quando non si sente meglio prima di guidare veicoli o di utilizzare utensili o macchinari.

Xermelo contiene lattosio

Xermelo contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha detto che soffre di un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo consulti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Xermelo

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere

La dose raccomandata è una compressa (250 mg) tre volte al giorno. La dose massima di Xermelo è di 750 mg in 24 ore.

Il medico deciderà per quanto tempo lei dovrà prendere Xermelo.

Se ha problemi al fegato, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose giornaliera di Xermelo.

Come prendere questo medicinale

- Prenda sempre questo medicinale ai pasti o con del cibo.
- Deve continuare le iniezioni degli analoghi della somatostatina (lanreotide o octreotide) mentre prende Xermelo.

Se prende più Xermelo di quanto deve

Potrebbe avvertire una sensazione o stato di malessere, diarrea o mal di stomaco. Si rivolga a un medico. Porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Xermelo

Se dimentica di prendere una dose, prenda la dose successiva all'orario previsto, saltando la dose dimenticata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Xermelo

Non smetta di prendere Xermelo senza averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Sensazione di star male o stato di malessere, urine scure in modo anomalo, pelle o occhi gialli, dolore alla parte superiore destra dello stomaco. Questi segni potrebbero indicare che il fegato non sta funzionando correttamente. Ciò potrebbe essere evidenziato anche da variazioni nei risultati degli esami del sangue, come un aumento degli enzimi epatici: gamma-glutamyl transferasi (molto

comune, potrebbe interessare più di 1 persona su 10), transaminasi e fosfatasi alcalina nel sangue (comune, potrebbe interessare fino a 1 persona su 10).

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 persona su 10):

- Mal di stomaco (dolore addominale)
- Sensazione di stanchezza o debolezza (stanchezza).
- Sensazione di star male (nausea)

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Flatulenza
- Febbre
- Mal di testa
- Stitichezza
- Stomaco gonfio
- Diminuzione dell'appetito
- Gonfiore (accumulo di liquidi nell'organismo)
- Depressione, potrebbe sperimentare una diminuzione dell'autostima, mancanza di motivazione, tristezza o umore depresso

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Si possono manifestare feci compatte (ostruzione intestinale, fecaloma), stitichezza, diarrea acquosa, pelle pallida (anemia), nausea, vomito, perdita di peso, mal di schiena o dolori di stomaco, in particolare dopo aver mangiato, o una riduzione della quantità di urina prodotta (urinare).

Informi immediatamente il medico se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

- Problemi respiratori, battito cardiaco accelerato, febbre, incontinenza (incontrollabile bisogno di urinare), confusione, capogiro o agitazione.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xermelo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xermelo

- Il principio attivo è telotristat etile. Ogni compressa contiene telotristat etiprato, equivalente a 250 mg di telotristat etile.
- Gli altri componenti sono: lattosio anidro (vedere paragrafo 2 alla voce 'Xermelo contiene lattosio'), idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, silice colloidale anidra, poli(vinile alcool) – (parzialmente idrolizzato) (E1203), titanio diossido (E171), macrogol 3350 (E1521) e talco (E553b).

Descrizione dell'aspetto di Xermelo e contenuto della confezione

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, rivestite con film e di forma ovale. Ogni compressa è lunga circa 17 mm e larga circa 7,5 mm con 'T-E' impresso su un lato e '250' impresso sull'altro lato. Le compresse sono confezionate in un blister di PVC/PCTFE/PVC/Al. I blister sono confezionati in una scatola.

Scatole da 90 e 180 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francia

Produttore

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

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

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista

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

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 Αλιμος
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
Barcellona
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

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7
20090 Assago (MI)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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, n° 16A-1°B
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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>.

Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.