

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xermelo 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține telotristat etiprat, echivalent cu etil telotristat 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 168 mg (sub formă de lactoză anhidră).
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate ovale, de culoare albă până la alb-gălbui, (cu dimensiuni de aproximativ 17 mm lungime și 7,5 mm lățime), marcate cu 'T-E' pe o față și cu '250' pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xermelo este indicat pentru tratamentul diareii din cadrul sindromului carcinoid, în combinație cu terapia cu analog de somatostatină (ASS), la adulții care nu sunt controlați în mod corespunzător prin terapia cu ASS.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este 250 mg de trei ori pe zi.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic se obține de obicei în 12 săptămâni de tratament. Se recomandă reevaluarea beneficiului tratamentului continuu la un pacient care nu răspunde în această perioadă de timp.

Pe baza variabilității ridicate observate între indivizi, nu se poate exclude acumularea la subgrupe de pacienți cu sindrom carcinoid. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze mai mari (vezi pct. 5.2).

Doze omise

În cazul omiterii unei doze, pacienții trebuie să ia doza ulterioară la următorul moment programat. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Nu sunt disponibile recomandări specifice cu privire la doze la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară nicio modificare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă; care nu necesită dializă (vezi pct. 5.2). Ca măsură de precauție, se recomandă ca pacienții cu insuficiență renală severă să fie monitorizați pentru a vedea dacă apar semne de toleranță redusă.

Utilizarea Xermelo nu este recomandată la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (EGFR <15 ml/min care necesită dializă), deoarece eficacitatea și siguranța administrării Xermelo la acești pacienți nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh A), poate fi necesară reducerea dozei la 250 mg de două ori pe zi, în funcție de toleranță. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh B), poate fi necesară reducerea dozei la 250 mg o dată pe zi, în funcție de toleranță. Utilizarea telotristat nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh C) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există o utilizare relevantă a telotristat la copii și adolescenți în indicația de sindrom carcinoid.

Mod de administrare

Administrare orală

Xermelo trebuie luat împreună cu alimente (vezi pct. 5.1 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Valori serice mari ale enzimelor hepatice

Au fost observate în studiile clinice creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Este indicată monitorizarea paraclinică a valorilor serice ale enzimelor hepatice înainte și în timpul tratamentului cu telotristat, așa cum este indicat clinic. La pacienții cu insuficiență hepatică, se recomandă monitorizarea continuă a reacțiilor adverse și a agravării disfuncției hepatice. La pacienții care dezvoltă simptome care sugerează disfuncție hepatică trebuie testate enzimele hepatice și trebuie întrerupt tratamentul cu telotristat dacă se suspectează leziuni hepatice. Terapia cu telotristat nu trebuie reluată decât dacă leziunea hepatică poate fi explicată printr-o altă cauză.

Constipație

Telotristat reduce frecvența motilității intestinale (MI). Constipația a fost raportată la pacienții care utilizează o doză mai mare (500 mg). Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele constipației. În cazul apariției constipației, trebuie reevaluată utilizarea telotristat și a altor terapii concomitente care afectează motilitatea intestinului.

Tulburări depresive

Depresia, starea depresivă și scăderea interesului au fost raportate în studiile clinice și după autorizarea medicamentului la unii pacienți tratați cu telotristat (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze medicilor orice simptome de depresie, stare depresivă și interes scăzut.

Intoleranță la lactoză

Xermelo conține lactoză anhidră ca excipient. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra Xermelo

Octreotidă cu acțiune de scurtă durată

Administrarea concomitentă cu Xermelo a octreotidei cu acțiune de scurtă durată a redus semnificativ expunerea sistemică la etil telotristat și telotristat, metabolitul activ (vezi pct. 5.2). Dacă este necesară administrarea concomitentă de octreotidă cu acțiune de scurtă durată cu Xermelo, octreotida cu acțiune de scurtă durată trebuie administrată la cel puțin 30 de minute după utilizarea Xermelo.

Inhibitorii carboxilesterazei 2 (CES2)

Valoarea CI_{50} al inhibării cauzate de loperamidă asupra metabolismului etil telotristat de către CES2 a fost de 5,2 μ M (vezi pct. 5.2). În studiile clinice de fază 3, telotristat a fost administrat în mod obișnuit în asociere cu loperamidă, fără influențe dovedite asupra siguranței.

Efectul Xermelo asupra altor medicamente

Substraturile CYP2B6

Telotristat a indus activarea CYP2B6 *in vitro* (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu Xermelo poate scădea eficacitatea medicamentelor care sunt substraturi ale CYP2B6 (de exemplu, acidul valproic, bupropiona, sertralina) prin scăderea expunerii sistemice. Este recomandată monitorizarea în caz de eficacitate suboptimală.

Substraturile CYP3A4

Utilizarea concomitentă cu Xermelo poate scădea eficacitatea medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4 (de exemplu, midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatină, etinilestradiol, amlodipină, ciclosporină ...), prin scăderea expunerii sistemice (vezi pct. 5.2). Este recomandată monitorizarea în caz de eficacitate suboptimală.

Substraturile carboxilesterazei 2 (CES2)

Utilizarea concomitentă cu Xermelo poate modifica expunerea medicamentelor care sunt substraturi CES2 (de exemplu prasugrel, irinotecan, capecitabină și flutamidă) (vezi pct. 5.2). Dacă administrarea concomitentă este inevitabilă, monitorizați eficacitatea suboptimă și evenimentele legate de siguranță.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu telotristat.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea telotristat la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Xermelo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etil telotristatul și metabolitul său sunt excretați în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Pacientele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu telotristat.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectul telotristatului asupra fertilității la om. Telotristatul nu a avut efect asupra fertilității în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Telotristatul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Poate să apară oboseală după administrarea de telotristat (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu telotristat au fost durerea abdominală (26%), creșterea concentrației plasmatice a gamma-glutamil transferazei (11%) și oboseala (10%). În general, reacțiile adverse au fost de intensitate ușoară sau moderată. Reacția adversă cea mai frecvent raportată care a dus la întreruperea tratamentului cu telotristat a fost durerea abdominală, la 7,1% dintre pacienți (5/70).

Lista de reacții adverse sub formă tabelară

Reacțiile adverse raportate într-un set de date de siguranță privind 70 de pacienți cu sindrom carcinoid cărora li s-a administrat etil telotristat 250 mg de 3 ori pe zi în asociere cu terapia cu ASS în studiile clinice controlate cu placebo sunt enumerate în Tabelul 1. Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 - Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu Xermelo

Clase de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihiatrice		Depresie, stare depresivă	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a poftei de mâncare	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală ^a , greață	Distensie abdominală, Constipație, Flatulență	Fecalom ^c , obstrucție intestinală
Tulburări hepatobiliare	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamil transferazei ^b	Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei (ALT), Creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei (AST), Creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline (FAL)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Edem periferic, Febră cu valori mari	

^a Durere abdominală (inclusiv dureri abdominale superioare și inferioare)

^b Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamil transferazei (inclusiv termenii preferați de creștere a concentrației plasmatice a gamma-glutamil transferazei, gamma-glutamil transferază și valori anormale ale testelor funcției hepatice /valori serice crescute ale enzimelor hepatice care au implicat valori crescute ale concentrației plasmatice a gama-glutamil transferazei).

^c Fecalomul a fost observat doar într-un studiu clinic la o doză de 500 mg tid (de două ori doza recomandată).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice

În cazul pacienților tratați cu telotristat, au fost raportate creșteri ale ALT $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau creșteri ale concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline > 2 LSVN,

cele mai multe cazuri fiind raportate la o doză mai mare (500 mg). Acestea nu au fost asociate cu creșterea concomitentă a bilirubinei serice totale. Creșterile au fost în mare măsură reversibile la întreruperea sau reducerea dozei sau valorile modificate au revenit la normal, menținând tratamentul la aceeași doză. Pentru abordarea clinică a valorilor serice crescute ale enzimelor hepatice, vezi pct. 4.4.

Tulburări gastro-intestinale

Cea mai frecvent raportată reacție adversă la pacienții cărora li s-a administrat etil telotristat 250 mg de 3 ori pe zi a fost durerea abdominală (25,7%; 18/70), față de placebo (19,7%; 14/71). Distensia abdominală a fost raportată la 7,1% dintre pacienții (5/70) cărora li s-a administrat etil telotristat 250 mg de 3 ori pe zi, față de 4,2% în grupul la care s-a administrat placebo (3/71). Flatulența a fost observată la 5,7% dintre pacienți (4/70) din grupul la care s-a administrat etil telotristat 250 mg și, respectiv, la 1,4% (1/71) dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate și nu au limitat tratamentul în studiu.

Constipația a fost raportată la 5,7% dintre pacienți (4/70) din grupul tratat cu etil telotristat 250 mg și la 4,2% dintre pacienții (3/71) din grupul la care s-a administrat placebo. A fost observată o constipație severă la 3 pacienți tratați cu o doză mai mare (500 mg) din populația globală inclusă în studiul de siguranță (239 pacienți).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Există o experiență clinică limitată privind supradozajul cu telotristat la om. Au fost raportate tulburări gastro-intestinale incluzând greață, diaree, durere abdominală și vărsături la subiecții sănătoși care au luat o doză unică de 1500 mg într-un studiu de fază I.

Abordarea terapeutică

Abordarea terapeutică a supradozajului trebuie să includă tratament simptomatic general.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism: Produse diverse pentru tractul digestiv și metabolism, codul ATC: A16AX15

Mecanism de acțiune

Atât promedicamentul (etil telotristat), cât și metabolitul său activ (telotristat) sunt inhibitori ai L-triptofan hidroxilazei (TPH1 și TPH2, etapele care limitează viteza în biosinteza serotoninei). Serotonina joacă un rol critic în reglarea mai multor procese fiziologice majore, incluzând secreția, motilitatea, inflamația și sensibilitatea tractului gastrointestinal, fiind secretată în exces la pacienții cu sindrom carcinoid. Prin inhibarea TPH1 la nivel periferic, telotristatul reduce producerea de serotonină, ameliorând astfel simptomele asociate cu sindromul carcinoid.

Efecte farmacodinamice

În studiile de fază I, administrarea de etil telotristat la subiecții sănătoși (interval de doze: 100 mg o dată pe zi până la 500 mg de 3 ori pe zi) a indus o reducere semnificativă statistic față de valoarea inițială a concentrației plasmatică a serotoninei totale și a acidului 5-hidroxiindoleacetic urinar în 24 ore (u5-HIAA), în comparație cu placebo.

La pacienții cu sindrom carcinoid, telotristatul a determinat scăderea u5-HIAA (vezi Tabelul 3 pentru studiul TELESTAR și informațiile furnizate pentru studiul TELECAST). S-au observat reduceri

semnificative statistic ale u5-HIAA pentru administrarea de etil telotristat 250 mg de 3 ori pe zi, comparativ cu placebo, în ambele studii de fază 3.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța telotristat în tratamentul sindromului carcinoid la pacienții cu tumori neuroendocrine metastazate care au utilizat tratament cu ASS a fost stabilită într-un studiu clinic de 12 de săptămâni dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, multicentric, de fază 3, efectuat la pacienți adulți, care a inclus o extensie de 36 de săptămâni în care toți pacienții au fost tratați în regim deschis cu telotristat (studiul TELESTAR).

Eficacitatea a fost evaluată la un total de 135 pacienți. Vârsta medie a fost de 64 de ani (între 37 și 88 de ani), 52% au fost bărbați și 90% de rasă albă. Toți pacienții erau diagnosticați cu tumori neuroendocrine bine diferențiate metastazate și sindrom carcinoid. Aceștia au fost tratați cu SSA și au avut > 4 scaune pe zi (MI).

Studiul a inclus o perioadă de tratament dublu-orb de 12 săptămâni (TDO), în care pacienților li s-a administrat inițial placebo (n=45), etil telotristat 250 mg (n=45) sau o doză mai mare (etil telotristat 500 mg; n=45) de 3 ori pe zi. În timpul studiului, pacienților li s-a permis să utilizeze medicația de urgență (terapie ASS cu acțiune de scurtă durată) și antidiareice pentru ameliorarea simptomatică, dar trebuiau să utilizeze o terapie stabilă cu ASS cu durată lungă de acțiune pe durata perioadei TDO. Xermelo a fost administrat cu 15 minute înainte de masă sau în decurs de o oră după masă.

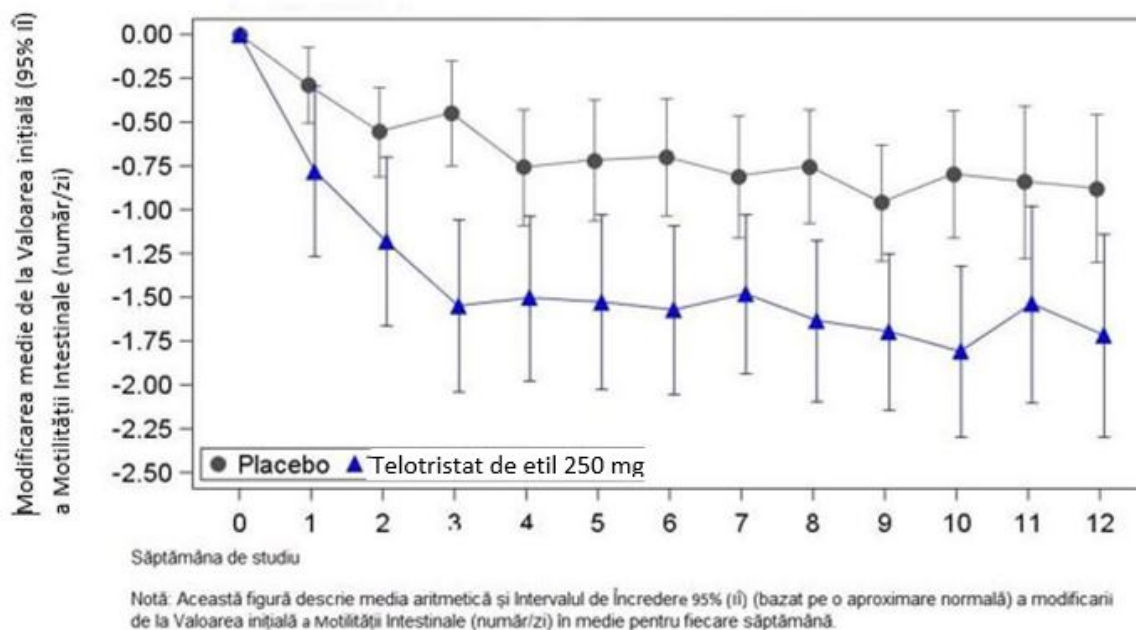
Tabelul 2: Răspunsul MI (studiul TELESTAR)

	Parametru	Placebo	Etil telotristat 250 mg de 3 ori pe zi
MI / zi la momentul inițial	Număr de pacienți	45	45
	Media valorii inițiale (DS)	5.2 (1.35)	6.1 (2.07)
Criteriul principal de evaluare: modificarea de la valoarea inițială a MI/zi, în medie, în 12 săptămâni	Număr de pacienți	45	45
	Schimbare medie în 12 săptămâni: medie (AS)	-0.6 (0.83)	-1.4 (1.37)
ANCOVA^a	Diferența medie a celor mai mici pătrate	---	-0.6
	Î 97.5% pentru diferență	---	-1.16, -0.06
	valoarea p	---	0.01
Procentul pacienților cu răspuns durabil^b	Număr de pacienți	45	45
	Respondenți, n (%)	9 (20.0)	20 (44.4) ^c

MI = motilitatea intestinală; Î = interval de încredere; tid=de trei ori pe zi; DS = deviația standard.
a. Analiza covarianței incluzând grupul de tratament și stratificarea valorii urinare a 5-HIAA la randomizare ca efecte fixe și numărul inițial de MI ca o covarianță fixă.
b. Definit ca procent al persoanelor care au răspuns cu o reducere $\geq 30\%$ a numărului zilnic de MI pentru $\geq 50\%$ din timpul perioadei TDO.
c. p=0.01

Când se observă efectul complet al telotristat (în ultimele 6 săptămâni ale perioadei TDO), procentul persoanelor care au răspuns cu cel puțin 30% reducere a MI a fost de 51% (23/45) în grupul tratat cu doza de 250 mg, față de 22% (10/45) în grupul la care s-a administrat placebo (analiză *post-hoc*). În perioada de TDO de 12 săptămâni a studiului, s-au observat reduceri săptămânale medii ale frecvenței MI în cazul administrării de telotristat încă din primele 3 săptămâni, cu cele mai mari reduceri înregistrate în ultimele 6 săptămâni ale perioadei TDO, comparativ cu placebo (vezi Figura 1).

Figura 1 - Modificarea medie față de valoarea inițială a MI în săptămâna de studiu în perioada TDO, populația în intenție de tratament



Procentele pacienților care au raportat scăderi față de valoarea inițială a frecvenței zilnice MI (medie pe 12 săptămâni) au fost:

- Pacienți cu o reducere medie de cel puțin 1 MI pe zi: 66,7% (etil telotrizat 250 mg) și 31,1% (placebo);
- Pacienți cu o reducere medie de cel puțin 1,5 MI pe zi: 46,7% (etil telotrizat 250 mg) și 20,0% (placebo);
- Pacienți cu o reducere medie de cel puțin 2 MI pe zi: 33,3% (etil telotrizat 250 mg) și 4,4% (placebo).

Tabelul 3: Excreția u5-HIAA la momentul inițial și săptămâna 12 (studiul TELESTAR)

	Parametru	Placebo	Etil telotrizat 250 mg de 3 ori pe zi
Excreția u5-HIAA (mg/24 ore) la momentul inițial	Număr de pacienți	44	42
	Media valorii inițiale ^a (DS)	81.0 (161.01)	92.6 (114.90)
Procentul de schimbare față de valoarea inițială a excreției u5-HIAA (mg/24 ore) la săptămâna 12	Număr de pacienți	28	32
	Procentul de schimbare la săptămâna 12: Media (AS)	14.4 (57.80)	-42.3 (41.96)
	Estimarea diferenței de tratament (95% II) ^b	---	-53.4 ^c (-69.32, -38.79)

II = interval de încredere; tid = de 3 ori pe zi; DS = deviația standard; u5-HIAA = acid 5-hidroxiindoleacetic urinar.

a. Datele inițiale bazate pe toți pacienții cu date la momentul inițial.

b. Testele statistice au utilizat o statistică restrânsă la 2-eșantioane a Clasificării Sumei Wilcoxon (testul van Elteren) stratificată prin valoarea u5-HIAA la randomizare. II s-au bazat pe estimatorul Hodges-Lehmann al diferenței mediane pereche.

c. $p < 0.001$

Nu a existat nicio diferență semnificativă între grupurile de tratament pentru valorile finale de eritem facial și durere abdominală.

O analiză *post-hoc* a arătat că numărul mediu de injecții zilnice cu ASS cu acțiune de scurtă durată utilizate pentru terapia de urgență pe perioada TDO de 12 săptămâni a fost de 0,3 în grupul tratat cu etil telotristat 250 mg și de 0,7 în grupul la care s-a administrat placebo.

A fost realizat un studiu secundar de interviu pre-specificat la ieșirea din studiu, pentru a evalua relevanța și semnificația clinică a îmbunătățirilor simptomelor în cazul a 35 de pacienți. Au fost adresate întrebări participanților din lotul orb pentru a caracteriza în continuare gradul de schimbare înregistrat în timpul procesului. 12 pacienți au fost "foarte mulțumiți", toți fiind tratați cu telotristat. Procentele de pacienți care au fost "foarte mulțumiți" au fost de 0/9 (0%) la cei la care s-a administrat placebo, 5/9 (56%) la cei la care s-a administrat etil telotristat 250 mg de 3 ori pe zi și 7/15 (47%) la cei la care s-a administrat o doză mai mare de etil telotristat.

În ansamblu, 18 pacienți (13,2%) au întrerupt prematur studiul în perioada TDO, 7 pacienți din grupul la care s-a administrat placebo, 3 din grupul tratat cu doza de etil telotristat 250 mg și 8 în grupul tratat cu doză mai mare. La sfârșitul perioadei TDO de 12 săptămâni, 115 pacienți (85,2%) au intrat în perioada de extensie în regim deschis cu durată de 36 de săptămâni, în cadrul căreia toți pacienții au fost randomizați pentru a li se administra o doză mai mare de etil telotristat (500 mg) de 3 ori pe zi.

Într-un studiu de fază III cu protocol similar (TELECAST), la un total de 76 de pacienți a fost evaluată eficacitatea. Vârsta medie a fost de 63 de ani (între 35 și 84 de ani), 55% au fost bărbați și 97% de rasă albă.

Toți pacienții erau diagnosticați cu tumori neuroendocrine bine diferențiate metastazate și cu sindrom carcinoid. Majoritatea pacienților (92,1%) au avut mai puțin de 4 MI pe zi și toți, cu excepția a 9, au fost tratați cu terapie ASS.

Criteriul principal de evaluare a fost modificarea procentuală față de valorile inițiale ale u5-HIAA în săptămâna 12. Excreția medie a u5-HIAA la momentul inițial a fost de 69,1 mg/24 ore în grupul tratat cu doza de 250 mg (n = 17) și de 84,8 mg/24 ore în grupul la care s-a administrat placebo (n = 22). Modificarea procentuală față de valoarea inițială a excreției u5-HIAA în săptămâna 12 a fost de + 97,7% în grupul la care s-a administrat placebo față de -33,2% în grupul tratat cu doza de 250 mg.

Numărul mediu de MI zilnice la momentul inițial a fost de 2,2 în grupul la care s-a administrat placebo (n = 25) și, respectiv, 2,5 în grupul tratat cu doza de 250 mg (n = 25). Modificarea de la valoarea inițială a mediei MI zilnice pe durata a 12 săptămâni a fost de +0,1 în grupul la care s-a administrat placebo și, respectiv, de -0,5 în grupul tratat cu doza de 250 mg. Administrarea de etil telotristat 250 mg a demonstrat îmbunătățirea consistenței scaunului, măsurată prin scala Bristol de apreciere a scaunelor, comparativ cu placebo. 40% dintre pacienți (10/25) au prezentat răspuns durabil (așa cum este definit în Tabelul 2) în grupul tratat cu etil telotristat 250 mg, față de 0% în grupul la care s-a administrat placebo (0/26) (p = 0,001).

Într-un studiu de faza 3, de extindere, pe termen lung, multicentric, în regim deschis, non-pivot (nerandomizat) au fost evaluate siguranța și tolerabilitatea pe termen lung a telotristatului. Pacienții cu sindrom carcinoid care au participat la orice studiu cu Xermelo, de faza 2 sau faza 3, au fost eligibili să intre în studiu la același nivel de doză, așa cum a fost identificat în studiul inițial, timp de cel puțin 84 de săptămâni de tratament. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță semnificative. Criteriul secundar al acestui studiu a fost evaluarea schimbărilor în calitatea vieții pacienților (QOL) până la Săptămâna 84. QOL a fost în general stabilă pe parcursul studiului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu telotristat la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul sindromului carcinoid (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica etil telotristatului și a metabolitului său activ au fost caracterizate pe grupe de voluntari sănătoși și de pacienți cu sindrom carcinoid.

Absorbție

După administrarea orală la voluntari sănătoși, etil telotristatul a fost rapid absorbit și aproape complet transformat în metabolitul său activ. Concentrațiile plasmatice maxime ale etil telotristatului au fost atinse în intervalul 0,53 până la 2,00 ore, iar cele ale metabolitului său activ în intervalul 1,50 - 3,00 ore după administrarea orală. După administrarea unei doze unice de 500 mg de etil telotristat (dublu față de doza recomandată) în condiții de repaus alimentar la subiecții sănătoși, valorile medii C_{max} și ASC_{0-inf} au fost de 4,4 ng/ml și respectiv de 6,23 ng•oră/ml pentru etil telotristat. C_{max} medie și ASC_{0-inf} au fost de 610 ng/ml și respectiv 2320 ng•oră/ml pentru telotristat.

La pacienții cu sindrom carcinoid care urmau o terapie cu ASS cu acțiune de lungă durată, a existat, de asemenea, o conversie rapidă a etil telotristatului în metabolitul său activ. O variabilitate ridicată (intervalul CV% între 18% și 99%) la etil telotristat și parametrii metabolitului său activ au fost observate în cadrul valorilor globale de farmacocinetică. Valorile medii ale parametrilor de farmacocinetică pentru etil telotristat și metabolitul său activ au fost neschimbate între săptămâna 24 și săptămâna 48, ceea ce sugerează atingerea stării de echilibru la sau înaintea săptămânii 24.

Efectul alimentelor

Într-un studiu privind efectul alimentelor, administrarea dozei de 500 mg etil telotristat cu o masă bogată în lipide a dus la o expunere mai mare la compusul de bază (C_{max} , $ASC_{0-1last}$ și $ASC_{0-∞}$ fiind cu 112%, 272% și respectiv 264% mai mari, comparativ cu starea de repaus alimentar) și la metabolitul său activ (C_{max} , $ASC_{0-1last}$ și $ASC_{0-∞}$ fiind cu 47%, 32% și respectiv 33% mai mari, comparativ cu starea de repaus alimentar).

Distribuție

Atât etil telotristat cât și metabolitul său activ sunt legați de proteinele plasmatice umane în proporție > 99%.

Metabolizare

După administrarea orală, etil telotristatul este hidrolizat prin intermediul carboxilesterazelor la metabolitul său activ major. Singurul metabolit al telotristat (metabolit activ) reprezentând în mod constant >10% din concentrația plasmatică totală a medicamentului a fost metabolitul oxidat decarboxilat dezaminat al acestuia, LP-951757. Expunerea sistemică la LP-951757 a reprezentat aproximativ 35% din expunerea sistemică la telotristat (metabolit activ) în studiul privind echilibrul de masă. LP-951757 a fost inactiv farmacologic la TPH1 *in vitro*.

Interacțiuni

Citocromi

CYP2B6

Telotristatul (metabolit activ) a determinat *in vitro* o creștere dependentă de concentrație a nivelurilor ARNm ale CYP2B6 (creștere > 2 ori și > 20% din controlul pozitiv, cu efect maxim observat similar cu controlul pozitiv), sugerând posibila inducție a CYP2B6 (vezi pct. 4.5).

CYP3A4

Nu s-a demonstrat că etil telotristatul și metabolitul său activ sunt inductori ai CYP3A4 la concentrații plasmatice relevante sistemic, pe baza constatărilor *in vitro*. Potențialul etil telotristatului ca inductor al CYP3A4 nu a fost evaluat la concentrațiile anticipate la nivelul intestinului, din cauza solubilității sale scăzute *in vitro*.

Etil telotristatul se angajează *in vitro* într-o interacțiune alosterică cu CYP3A4, rezultând în același timp o conversie redusă de midazolam în 1'-OH-MDZ și o conversie crescută la 4-OH-MDZ. În cadrul unui studiu *in vivo* privind interacțiunea inter-medicamentoasă (DDI) cu midazolam (un substrat CYP3A4 sensibil), după administrarea de doze repetate de etil telotristat, expunerea sistemică

la midazolamul administrat concomitent a scăzut semnificativ (vezi pct. 4.5). Când midazolam 3 mg a fost administrat concomitent pe cale orală după o perioadă de 5 zile de tratament cu etil telotristat 500 mg de 3 ori pe zi (de două ori doza recomandată), valorile medii ale C_{max} și ASC_{0-inf} ale midazolamului au scăzut cu 25%, respectiv 48%, comparativ cu administrarea de midazolam în monoterapie. De asemenea, C_{max} medie și ASC_{0-inf} ale metabolitului activ, 1'-hidroximidazolam, au scăzut cu 34%, respectiv 48%.

Alți citocromi CYP

Pe baza rezultatelor *in vitro*, nu este de așteptat nicio interacțiune clinic relevantă cu alți citocromi P450.

Carboxilesteraze

Valoarea CI_{50} referitoare la inhibarea pe care loperamida o are asupra metabolizării etil telotristatului prin CES2 a fost 5,2 μM (vezi pct. 4.5).

In vitro, etil telotristatul a inhibat CES2 cu o CI_{50} de aproximativ 0,56 μM .

Transportatori

P-glicoproteina (P-gp) și Proteina 2 asociată cu rezistența la diferite medicamente (MRP-2)

In vitro, etil telotristatul a inhibat P-gp, dar metabolitul său activ nu a prezentat concentrații relevante clinic.

Etil telotristatul a inhibat transportul mediat de MRP2 (inhibare 98%).

Într-un studiu clinic specific DDI, C_{max} și ASC ale fexofenadinei (un substrat al P-gp și MRP-2) au crescut cu 16% când o doză unică de 180 mg fexofenadină a fost administrată oral concomitent cu o doză de etil telotristat 500 mg administrată de 3 ori pe zi (de două ori doza recomandată), timp de 5 zile. Pe baza creșterii mici observate, interacțiunile clinic semnificative cu substraturile P-gp și MRP-2 sunt puțin probabile.

Proteina de Rezistență față de Cancerul de Sân (BCRP)

Etil telotristatul a inhibat *in vitro* BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), dar metabolitul său activ telotristat nu a prezentat nicio inhibare semnificativă a activității BCRP ($IC_{50} > 30 \mu M$). Potențialul de interacțiune medicamentoasă *in vivo* prin inhibarea BCRP este considerat scăzut.

Alți transportatori

Pe baza constatărilor *in vitro*, nu este de așteptat nicio interacțiune clinică relevantă cu alți transportatori.

Octreotida cu acțiune de scurtă durată

Un studiu care a examinat efectul octreotidei cu acțiune de scurtă durată (3 doze de 200 micrograme administrate la interval de 8 ore) asupra farmacocineticii unei dozei unice de Xermelo la voluntari sănătoși a arătat o scădere cu 83% a valorilor C_{max} și ASC ale etil telotristatului și respectiv cu 81% pentru telotristat (vezi pct. 4.5). Nu s-au observat expuneri reduse într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat, multicentric, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la pacienții adulți cu sindrom carcinoid care urmau terapia ASS cu durată lungă de acțiune.

Relația (relațiile) farmacocinetică / farmacodinamică

Antiacide

Administrarea concomitentă de telotristat etiprat (Xermelo, sarea hipurată a etil telotristat) cu medicamente antiacide (omeprazol și famotidină) a arătat că ASC a etil telotristat a crescut de 2-3 ori, în timp ce ASC a metabolitului activ (telotristat) nu s-a modificat. Deoarece etil telotristatul este rapid transformat în metabolitul său activ, care este de peste 25 ori mai activ decât etil telotristatul, nu sunt necesare ajustări ale dozei atunci când se utilizează Xermelo cu medicamente antiacide.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de 500 mg de ^{14}C - etil telotristat, aproximativ 93% din doză a fost recuperată. Majoritatea a fost eliminată în materiile fecale.

Etil telotristatul și telotristatul au o eliminare renală redusă după administrarea orală (mai puțin de 1% din doza recuperată din urină).

După administrarea unei doze unice de 250 mg de etil telotristat la voluntari sănătoși, concentrațiile în urină ale etil telotristat au fost aproape de sau sub limita de cuantificare (<0,1 ng/ml). Clearance-ul renal al telotristatului a fost de 0,126 l/oră.

După administrarea orală a unei doze unice de 500 mg ¹⁴C- etil telotristat la voluntari sănătoși timpul de înjumătățire plasmatică aparent al etil telotristatului a fost de aproximativ 0,6 ore și cel al metabolitului său activ a fost de 5 ore. După administrarea unei doze de 500 mg de 3 ori pe zi, timpul de înjumătățire plasmatică aparent terminal a fost de aproximativ 11 ore.

Liniaritate/Non-liniaritate

La pacienții tratați cu doza de 250 mg de trei ori pe zi, s-a observat o ușoară acumulare de telotristat, cu un raport mediu de acumulare bazat pe ASC_{0-4ore} de 1,55 [minim 0,25; maxim 5,00; n = 11; săptămâna 12], cu o variabilitate ridicată inter-pacienți (%CV = 72%). La pacienții tratați cu o doză de 500 mg de trei ori pe zi (dublu față de doza recomandată) s-a observat un raport median de acumulare bazat pe ASC_{0-4ore} de 1,095 (minim 0,274; maxim 11,46; n = 16; săptămâna 24) cu o variabilitate ridicată inter-subiect (%CV = 141,8%).

Pe baza variabilității mari inter-pacienți observate, nu se poate exclude acumularea la o subgrupă de pacienți cu SC.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Influența vârstei asupra farmacocineticii etil telotristatului și metabolitului său activ nu a fost evaluată în mod concludent. Nu s-a efectuat niciun studiu specific la populația vârstnică.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu pentru investigarea impactului insuficienței renale asupra farmacocineticii unei doze unice de etil telotristat 250 mg. Opt subiecți cu insuficiență renală severă până la moderată care nu necesitau dializă (eGFR \leq 33 ml/min la screening și \leq 40 ml/min în ziua precedentă administrării) și opt subiecți sănătoși sau cu insuficiență renală ușoară [eGFR \geq 88 ml/min la screening și \geq 83 ml/min în ziua precedentă administrării] au fost incluși în acest studiu.

La subiecții cu insuficiență renală severă până la moderată s-a observat o creștere (de 1,3 ori) a C_{max} etil telotristat și o creștere (<1,52 ori) a expunerii plasmatice (ASC) și C_{max} ale metabolitului său activ telotristat, comparativ cu subiecții sănătoși și cu subiecții cu insuficiență renală ușoară. Variabilitatea parametrilor principali ai LP-778902 în plasmă a fost mai mare la subiecții cu insuficiență renală severă până la moderată, cu CV% variind de la 53,3% pentru C_{max} până la 77,3% pentru ASC, comparativ cu, 45,4% pentru C_{max} și 39,7% pentru ASC la subiecții sănătoși și subiecții cu insuficiență renală ușoară .

Administrarea unei doze unice de 250 mg a fost bine tolerată la subiecții cu insuficiență renală severă până la moderată.

În general, insuficiența renală severă până la moderată nu a determinat o modificare semnificativă clinic a profilului FC sau siguranța etil telotristat și a metabolitului său telotristat. De aceea, ajustarea dozei nu pare necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care nu necesită dializă. Având în vedere variabilitatea mare observată, se recomandă ca măsură de precauție ca pacienții cu insuficiență renală severă să fie monitorizați pentru semne de tolerabilitate redusă.

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă (EGFR <15 ml / min / 1,73 m² necesitând dializă) nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu cu privire la influența insuficienței hepatice cu subiecți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată și la subiecți sănătoși. La o doză unică de 500 mg, expunerile la compusul inițial și la metabolitul său activ (pe baza ASC_{0-last}) au fost mai mari la pacienții cu insuficiență

hepatică ușoară (de 2,3 și, respectiv de 2,4 ori) și la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (de 3,2 și respectiv de 3,5 ori), comparativ cu subiecții sănătoși. Administrarea unei doze unice de 500 mg a fost bine tolerată. O reducere a dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (respectiv scorurile A și B Child Pugh) pe baza tolerabilității (vezi pct. 4.2).

Un studiu clinic ulterior privind insuficiența hepatică a fost realizat la subiecți cu insuficiență hepatică severă și la subiecți sănătoși. La o doză unică de 250 mg, expunerea la compusul inițial (ASC_t și C_{max}) a fost crescută cu 317,0% și, respectiv, 529,5%, iar la metabolitul activ (AUC_t , AUC_{inf} și C_{max}) cu 497%, 500% și 217% , respectiv, pentru subiecții cu insuficiență hepatică severă comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. În plus, timpul de înjumătățire plasmatică a metabolitului activ a fost crescut, adică timpul de înjumătățire plasmatică mediu a fost de 16,0 ore la subiecții cu insuficiență hepatică severă, comparativ cu 5,47 ore la subiecți sănătoși. Pe baza acestor constatări, administrarea telotristat etiprat nu se recomandă la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scorul C Child Pugh) (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după administrarea de doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

La șobolani a fost observată scăderea serotoninei cerebrale (5-HT) la doze ≥ 1000 mg / kg și zi de telotristat etiprat administrate *per os*. Valorile 5-HIAA la nivel cerebral au fost neschimbate la toate dozele de etil telotristat studiate. Pentru metabolitul activ LP-778902, aceste valori sunt de aproximativ 14 ori mai mari decât expunerea la om (ASC_{total}), la doza maximă recomandată (DMRO) de 750 mg pe zi.

Într-un studiu de toxicitate cu administrare de doze repetate, cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șobolani, a fost determinată doza la care nu apar reacții adverse (NOAEL) de 50 mg/kg și zi. Aceasta este de aproximativ 0,4 ori mai mare decât expunerea la om (ASC_{total}) la DMRO de 750 mg/zi pentru metabolitul activ LP-778902. La doze de 200 și 500 mg/kg și zi, s-au observat degenerări/necroze în porțiunile nonglandulare și/sau glandulare ale stomacului și/sau proteine crescute sub formă de picături în porțiunile glandulare. Modificările microscopice ale tractului gastro-intestinal s-au reversat după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni. Relevanța acestor constatări gastrointestinale la om nu este cunoscută.

La câini, s-au observat scăderi ale valorilor 5-HT și 5-HIAA la nivel cerebral la dozele de 200 mg/kg și zi și, respectiv, 30 mg/kg și zi de telotristat etiprat administrate *per os*. Aceasta este de aproximativ 21 de ori mai mare decât expunerea la om (ASC_{total}) la DMRO de 750 mg/zi pentru metabolitul activ LP-778902. Nu s-a observat o scădere a valorilor 5-HT și 5-HIAA la nivel cerebral după administrarea intravenoasă a metabolitului activ. Semnificația clinică a scăderii a valorii 5-HIAA la nivel cerebral cu sau fără o scădere concomitentă a valorilor 5-HT la nivel cerebral nu este cunoscută.

Într-un studiu cu durata de 39 de săptămâni de toxicitate cu administrare de doze repetate la câini a fost determinat NOAEL de 300 mg/kg și zi. Semnele clinice au fost limitate la creșterea frecvenței eliminării de materii fecale lichide la toate dozele. Aceasta este de aproximativ 20 de ori expunerea la om (ASC_{total}) la DMRO de 750 mg/zi pentru metabolitul activ LP-778902.

Potențialul carcinogen al telotristat etiprat a fost studiat la șoareci transgenici (26 săptămâni) și la șobolani (104 săptămâni). Aceste studii au confirmat faptul că telotristatul nu a crescut incidența tumorilor în funcție de specie ori de sex, la doze corespunzătoare unei expuneri de aproximativ 10 până la 15 ori și de 2 până la 4,5 ori expunerea umană la metabolitul activ la MRHD, la șoareci, respectiv la șobolani.

La șobolani, nu au existat efecte adverse asupra fertilității masculine și feminine. Dezvoltarea prenatală la șobolani și iepuri a fost afectată de creșterea letalității prenatale (creșterea resorbțiilor timpurii și tardive), însă nu s-au observat efecte adverse asupra dezvoltării postnatale la șobolani.

NOAEL pentru toxicitatea parentală / maternă / prenatală și postnatală este de 500 mg/kg și zi la șobolani, corespunzând la valori de 3 până la 4 ori expunerea estimată la om (ASC₀₋₂₄) la metabolitul activ LP 778902 la MRHD. La iepuri, NOAEL pentru toxicitatea maternă și prenatală este de 125 mg/kg și zi, corespunzând la valori de 1,5 până la 4 ori expunerea estimată la om (ASC₀₋₂₄) la metabolitul activ LP 778902 la MRHD.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză anhidră

Hidroxipropilceluloză

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul

Alcool poli(vinilic) (parțial hidrolizat) (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al, ambalate în cutii de carton.

Ambalajele conțin 90 sau 180 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/> și pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale www.anm.ro.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethe Virton
Dreux
28100
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xermelo 250 mg comprimate filmate
etil telotristat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține telotristat etiprat, echivalent cu etil telotristat 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament sau deșeu neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

xermelo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC {număr}
SN {număr}
NN {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xermelo 250 mg comprimate filmate
etil telotristat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ipsen Pharma

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xermelo 250 mg comprimate filmate etil telotristat

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xermelo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xermelo
3. Cum să luați Xermelo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xermelo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xermelo și pentru ce se utilizează

Ce este Xermelo

Acest medicament conține o substanță activă numită etil telotristat.

Pentru ce se utilizează Xermelo

Acest medicament se utilizează la adulți care au o boală numită ‘sindrom carcinoid’. Acest sindrom apare când o tumoră, denumită ‘tumoră neuroendocrină’, eliberează în sânge o substanță numită serotonină.

Medicul dumneavoastră vă va prescrie acest medicament dacă diareea nu este bine controlată cu injecțiile cu un alt medicament denumit ‘analog de somatostatina’ (lanreotidă sau octreotidă). Trebuie să continuați administrarea injecțiilor cu aceste medicamente în timp ce luați Xermelo.

Cum funcționează Xermelo

Când tumora eliberează în sânge prea multă serotonină, puteți face diaree.

Acest medicament acționează prin reducerea cantității de serotonină produsă de tumoră. Aceasta vă va reduce diareea.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xermelo

Nu luați Xermelo

- dacă sunteți alergic la telotristat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Xermelo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă aveți probleme cu ficatul. Acest lucru este necesar deoarece acest medicament nu este recomandat a fi utilizat de către pacienții cu afecțiuni severe ale ficatului. Medicul dumneavoastră poate decide să vă micșoreze doza zilnică de Xermelo dacă aveți probleme la nivelul ficatului considerate a fi ușoare sau moderate. De asemenea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția ficatului.
- dacă aveți o boală de rinichi în stadiu terminal sau faceți dializă. Acest lucru este necesar deoarece acest medicament nu a fost testat la pacienții cu boală de rinichi în stadiu terminal care necesită dializă.

Observați reacțiile adverse

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele semne și simptome care sugerează că ficatul nu vă funcționează corect:

- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături inexplicabile), urină anormal de închisă la culoare, îngălbenire a pielii sau a ochilor, durere în partea superioară dreaptă a abdomenului.

Medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului și va decide dacă trebuie să continuați să luați acest medicament.

Discutați cu medicul sau farmacistul:

- dacă vă simțiți abătut, deprimat sau dacă simțiți că nu aveți niciun interes și nu vă face nicio plăcere să vă desfășurați activitățile normale, în timp ce luați acest medicament
- dacă aveți semne de constipație, deoarece telotristatul vă reduce numărul mișcărilor intestinale.

Analize de sânge

- Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge înainte de a începe să luați acest medicament și în timp ce îl luați, pentru a verifica dacă ficatul vă funcționează normal.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că acest medicament nu a fost testat la această grupă de vârstă.

Xermelo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest lucru este necesar deoarece Xermelo poate afecta modul în care acționează alte medicamente sau alte medicamente pot afecta modul în care acționează Xermelo. Acest lucru ar putea însemna că medicul dumneavoastră trebuie să schimbe doza (dozele) pe care le luați. Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre fiecare medicament. Această listă include:

- medicamente pentru diaree. Xermelo și aceste medicamente reduc numărul de mișcări intestinale și luate împreună pot provoca constipație severă. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza acestor medicamente.
- medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei, cum este acidul valproic.
- medicamente utilizate pentru tratamentul tumorii neuroendocrine, cum sunt sunitinib sau everolimus.
- medicamente pentru tratamentul depresiei, cum sunt bupropionă sau sertralină.
- medicamente utilizate pentru a evita respingerea transplantului, cum este ciclosporina.
- medicamente utilizate pentru scăderea concentrațiilor de colesterol, cum este simvastatina.
- contraceptive orale, cum este etinilestradiolul.
- medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, cum este amlodipina.
- medicamente utilizate pentru tratarea unor tipuri de cancer, cum ar fi irinotecanul, capecitabina și flutamida.
- medicamente utilizate pentru a reduce riscul de formare a cheagurilor de sânge, cum ar fi prasugrel.
- octreotidă. Dacă aveți nevoie de tratament cu injecții subcutanate cu octreotidă, trebuie să vă administrați injecția la cel puțin 30 de minute după administrarea Xermelo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau ați putea rămâne gravidă. Nu se cunoaște cum poate fi afectat fătul de telotristat. Femeile trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timp ce iau acest medicament. Nu trebuie să alăptați dacă luați Xermelo, deoarece acest medicament poate să ajungă la sugar.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Telotristat poate avea un efect mic asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi orice unelte sau utilaje. Dacă vă simțiți oboseți, trebuie să așteptați până când vă simțiți mai bine, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi orice unelte sau utilaje.

Xermelo conține lactoză

Xermelo conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Xermelo

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât Xermelo să luați

Doza recomandată este de un comprimat (250 mg) de trei ori pe zi. Doza maximă de Xermelo este de 750 mg în 24 de ore.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Xermelo.

Dacă aveți probleme ale ficatului, medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza zilnică de Xermelo.

Cum să luați Xermelo

- Luați întotdeauna acest medicament în timpul mesei sau împreună cu alimente.
- Trebuie să continuați administrarea injecțiilor cu analogi de somatostatină (lanreotidă sau octreotidă) atunci când luați Xermelo.

Dacă luați mai mult Xermelo decât trebuie

S-ar putea să aveți greață sau vărsături, să aveți diaree sau dureri de stomac. Discutați cu un medic. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Xermelo

Dacă uitați să luați o doză, luați următoarea doză când este necesar, sărind peste doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați utilizați Xermelo

Nu întrerupeți administrarea Xermelo fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- greață sau vărsături, urină anormal de închisă la culoare, îngălbenire a pielii sau ochilor, durere în partea dreaptă superioară a abdomenului. Acestea pot fi semne că ficatul nu funcționează corect. Acest lucru poate să apară și din cauza modificărilor rezultatelor unor teste de sânge, cum ar fi creșterea enzimelor hepatice: gamma-glutamil transferază (foarte frecvent, poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), transaminaze și fosfatază alcalină din sânge (frecvent, poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Durere de burtă (abdominală)
- Senzație de oboseală sau de slăbiciune (fatigabilitate)
- Greață

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Flatulență
- Febră
- Durere de cap
- Constipație
- Umflare a stomacului
- Poftă de mâncare redusă
- Umflare (edem - acumularea de lichid în corp)
- Depresie, s-ar putea să manifestați scăderea stimei de sine, lipsa motivației, tristețe sau stare de spirit scăzută

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Scaune afectate (intestin obstrucționat, fecaloame), poate apărea constipație, diaree apoasă, piele palidă (anemie), greață, vărsături, scădere în greutate, dureri de spate sau dureri de stomac, în special după consumul de alimente sau reducerea eliminarea apei prin urină.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- Probleme de respirație, bătăi rapide ale inimii, febră, incontinență (urinare incontrolabilă), confuzie, amețeli sau agitație.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V*](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xermelo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xermelo

- Substanța activă este etil telotristat. Fiecare comprimat filmat conține telotristat etiprat, echivalent cu etil telotristat 250 mg.
- Celelalte componente (excipienți) sunt: lactoză anhidră (vezi pct. 2 la 'Xermelo conține lactoză'), hidroxipropilceluloză, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, alcool poli(vinilic) (parțial hidrolizat) (E1203), dioxid de titan (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b).

Cum arată Xermelo și conținutul ambalajului

Comprimate filmate de culoare albă până la alb-gălbui, cu formă ovală. Fiecare comprimat are aproximativ 17 mm lungime și 7,5 mm lățime și este marcat cu 'T-E' pe o față și cu '250' pe cealaltă față. Comprimatele filmate sunt ambalate în blistere din PVC-PCTFE-PVC/Al. Blisterele sunt ambalate în cutii de carton.

Mărimi de ambalaj: 90 sau 180 comprimate filmate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franța

Fabricantul

Beaufour Ipsen Industrie
Rue Ethé Virton
28100 Dreux
Franța

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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,
140 000 Praha 4,

Magyarország
IPSEN Pharma Hungary Kft.
Váci út 33 IX. em.
1134 Budapest

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 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
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

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7

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

20090 Assago (MI)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>, și pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale www.anm.ro. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.