ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xermelo 250 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene etiprato de telotristat equivalente a 250 mg de telotristat de etilo.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 168 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, de forma oval (aproximadamente 17 mm de largo y 7,5 mm de ancho) y con la inscripción “T-E” en una cara y “250” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xermelo está indicado para el tratamiento de la diarrea del síndrome carcinoide en combinación con análogos de la somatostatina (ASS) en adultos no controlados adecuadamente con el tratamiento con ASS.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 250 mg tres veces al día.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza habitualmente tras 12 semanas de tratamiento.
Se recomienda reevaluar el beneficio del tratamiento continuado si el paciente no responde durante este periodo de tiempo.

Debido a la alta variabilidad entre sujetos observada, no se puede excluir la acumulación en un subgrupo de pacientes con síndrome carcinoide. Por tanto, no se recomienda administrar dosis más altas (ver sección 5.2).

Dosis olvidadas
Si un paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis en la siguiente hora programada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No hay recomendaciones disponibles de dosis específicas para pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, que no precisan diálisis, no se requieren cambios en la dosis (ver sección 5.2). Como medida de precaución, se recomienda que los pacientes con insuficiencia renal grave sean monitorizados para detectar signos de tolerabilidad reducida.

En pacientes con enfermedad renal terminal que precisan diálisis (eGFR < 15 ml/min que precisan diálisis) no se recomienda el uso de Xermelo porque la eficacia y seguridad de Xermelo en estos pacientes no se han establecido.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child Pugh A), puede ser necesario reducir la dosis a 250 mg dos veces al día en función de la tolerabilidad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh B), puede ser necesario reducir la dosis a 250 mg una vez al día en función de la tolerabilidad. No se recomienda el uso de telotristat en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child Pugh C) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de telotristat en la población pediátrica para la indicación del síndrome carcinoide no es adecuado.

Forma de administración

Vía oral
Xermelo se debe tomar con alimentos (ver las secciones 5.1 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas en estudios clínicos (ver sección 4.8). Se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento con telotristat si está clínicamente indicado. En pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda monitorizar continuamente por la posible aparición de reacciones adversas y un empeoramiento de la función hepática.
Se deben analizar las enzimas hepáticas en pacientes que desarrollen síntomas indicativos de disfunción hepática y, de sospecharse daño hepático, se debe interrumpir el tratamiento con telotristat, que no se reanudará salvo que el daño hepático se pueda explicar por otra causa.

Estreñimiento

Telotristat reduce la frecuencia de deposiciones. Se ha notificado estreñimiento en pacientes tratados con una dosis mayor (500 mg). Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de estreñimiento en los pacientes. Si se desarrolla estreñimiento, se debe reevaluar el uso de telotristat y otros tratamientos concomitantes que afectan las deposiciones.

Trastornos depresivos

En estudios clínicos y posterior a la comercialización se ha notificado depresión, estado de ánimo deprimido o pérdida de interés, en algunos pacientes tratados con telotristat (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma de depresión, estado de ánimo depresivo y pérdida de interés a sus médicos.

Excipientes

Lactosa
Xermelo contiene lactosa . Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre Xermelo

Octreotida de acción corta
La administración concomitante de octreotida de acción corta con Xermelo reduce significativamente la exposición sistémica de telotristat de etilo y del metabolito activo telotristat (ver sección 5.2). Octreotida de acción corta se debe administrar al menos 30 minutos después de la administración de Xermelo si es necesaria la administración de octreotida de acción corta en combinación con Xermelo.

Inhibidores de la carboxilesterasa 2 (CES2)
La CI_{50} de la inhibición de loperamida en el metabolismo de telotristat de etilo por CES2 fue de 5,2 μM (ver sección 5.2). En estudios clínicos de fase 3, telotristat se combinó habitualmente con loperamida, sin evidencia de problemas de seguridad.

Efecto de Xermelo sobre otros medicamentos

Sustratos de CYP2B6
Telotristat fue inductor de CYP2B6 *in vitro* (ver sección 5.2). El uso concomitante de Xermelo puede disminuir la eficacia de medicamentos que son sustratos de CYP2B6 (p. ej., ácido valproico, bupropión, sertralina) al disminuir su exposición sistémica. Se recomienda monitorizar que la eficacia no sea subóptima.

Sustratos de CYP3A4
El uso concomitante de Xermelo puede disminuir la eficacia de medicamentos que son sustratos de CYP3A4 (p. ej., midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatina, etinilestradiol, amlodipino, ciclosporina, etc.) al disminuir su exposición sistémica (ver sección 5.2). Se recomienda monitorizar que la eficacia no sea subóptima.

Sustratos de carboxilesterasa 2 (CES2)
El uso concomitante de Xermelo puede cambiar la exposición de medicamentos que son sustratos de CES2 (p. ej., prasugrel, irinotecan, capecitabina y flutamida) (ver sección 5.2). Si la administración conjunta es inevitable, monitorice la eficacia subóptima y las reacciones adversas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con telotristat.

Embarazo

No existen datos relativos al uso de telotristat de etilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Xermelo durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo.

Lactancia

Se desconoce si telotristat de etilo o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Xermelo no debe usarse durante la lactancia materna.

Fertilidad

No se han realizado estudios de telotristat de los efectos sobre la fertilidad humana. Telotristat no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xermelo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir cansancio después de la administración de telotristat, se debe recomendar a los pacientes con fatiga que se abstengan de conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con telotristat fueron dolor abdominal (26%), aumento de gamma-glutamil transferasa (11%) y cansancio (10%) que, en general, fueron de intensidad leve a moderada. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia que provocó la interrupción de telotristat fue dolor abdominal en el 7,1% de los pacientes (5/70).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en un conjunto de datos de seguridad agrupados de 70 pacientes con síndrome carcinoide tratados con 250 mg de telotristat de etilo tres veces al día en combinación con tratamiento con ASS en estudios clínicos controlados con placebo. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con Xermelo

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, estado de ánimo deprimido	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal[a], nauseas	Distensión abdominal, Estreñimiento, Flatulencia	Fecaloma[c], obstrucción intestinal
Trastornos hepatobiliares	Aumento de gamma-glutamil transferasa[b]	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de fosfatasa alcalina en sangre (ALP)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Edema periférico, Fiebre	

[a] Dolor abdominal (incluido dolor abdominal superior e inferior)
[b] Aumento de gamma-glutamil transferasa (incluidos los términos preferentes aumento de gamma-glutamil transferasa, gamma-glutamil transferasa y prueba funcional hepática anómalas / aumento de enzimas hepáticas de las que gamma-glutamil transferasa estaba aumentada).
[c] El fecaloma solo se ha observado en un estudio clínico a una dosis de 500 mg tres veces al día (el doble de la dosis recomendada).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Elevaciones de las enzimas hepáticas
Se han notificado elevaciones de ALT > 3 × límite superior del valor normal (LSN) o ALP > 2 LSN en pacientes tratados con telotristat, en su mayoría producidos con una dosis más alta (500 mg). No se han asociado a elevaciones concomitantes de bilirrubina total en suero. Los aumentos fueron en gran medida reversibles con la interrupción o reducción de la dosis o se recuperaron manteniendo el tratamiento con la misma dosis. Para el manejo clínico de las enzimas hepáticas elevadas, ver sección 4.4.

Trastornos gastrointestinales
El acontecimiento adverso notificado con mayor frecuencia en pacientes tratados con 250 mg de telotristat de etilo tres veces al día fue el dolor abdominal (25,7%; 18/70) frente a placebo (19,7%; 14/71). Se notificó distensión abdominal en el 7,1% de los pacientes (5/70) tratados con 250 mg de telotristat de etilo tres veces al día frente al 4,2% en el grupo placebo (3/71). Se observó flatulencia en el 5,7% de los pacientes (4/70) y en el 1,4% (1/71) de los grupos de 250 mg de telotristat de etilo y placebo, respectivamente. En su mayoría, fueron leves o moderados y no limitaron el tratamiento del estudio.

Se notificó estreñimiento en el 5,7% de los pacientes (4/70) del grupo de 250 mg de telotristat de etilo y en el 4,2% de los pacientes (3/71) del grupo de placebo. Se observó estreñimiento grave en tres pacientes tratados con una dosis mayor (500 mg) en la población de seguridad global (239 pacientes).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación, incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

La experiencia clínica con la sobredosis de telotristat en seres humanos es limitada. Se han notificado trastornos gastrointestinales, como náuseas, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento y vómitos en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 1 500 mg en un estudio de fase 1.

Tratamiento

El tratamiento de una sobredosis será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, varios productos para el tracto alimentario y metabolismo, código ATC: A16AX15

Mecanismo de acción

El profármaco (telotristat de etilo) y su metabolito activo (telotristat) son inhibidores de las L-triptófano hidroxilasas (TPH1 y TPH2, los pasos limitantes de la velocidad en la biosíntesis de serotonina). La serotonina tiene un papel fundamental en la regulación de diversos procesos fisiológicos mayores, como secreción, motilidad, inflamación y sensibilidad del tubo digestivo, con una hipersecreción en pacientes con síndrome carcinoide. Telotristat reduce la producción de serotonina por inhibición de la TPH1 periférica y, por tanto, alivia los síntomas asociados al síndrome carcinoide.

Efectos farmacodinámicos

En estudios de fase 1, la administración de telotristat de etilo en sujetos sanos (intervalo de dosis: 100 mg una vez al día a 500 mg tres veces al día) produjo reducciones estadísticamente significativas desde el momento basal de serotonina en sangre y de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas comparado con placebo.
En pacientes con síndrome carcinoide, telotristat produjo reducciones de 5-HIAA en orina (ver Tabla 3 sobre TELESTAR y la información facilitada de TELECAST). Se observaron reducciones estadísticamente significativas en 5-HIAA en orina con 250 mg de telotristat de etilo tres veces al día comparado con placebo en ambos estudios de fase 3.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de telotristat para el tratamiento del síndrome carcinoide en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos que recibían tratamiento con ASS se establecieron en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de fase 3, de 12 semanas en pacientes adultos, que incluyó una extensión abierta de 36 semanas durante la que los pacientes se trataron con telotristat (estudio TELESTAR).

Se evaluó la eficacia en un total de 135 pacientes. La media de edad fue de 64 años (intervalo de 37 a 88 años), el 52% eran hombres y el 90% de raza blanca. Todos los pacientes tenían tumores neuroendocrinos metastásicos bien diferenciados y síndrome carcinoide. Seguían tratamiento con ASS y tenían ≥ 4 deposiciones diarias.

El estudio incluyó un periodo de tratamiento doble ciego (TDC) de 12 semanas, en el que los pacientes recibieron inicialmente placebo (*n* = 45), 250 mg de telotristat de etilo (*n* = 45) o una dosis mayor (500 mg de telotristat de etilo; *n* = 45) tres veces al día. Durante el estudio, se permitió a los pacientes utilizar medicamento de rescate (tratamiento con ASS de acción corta) y antidiarreicos para aliviar los síntomas, pero se requirió a los pacientes que siguieran el tratamiento con ASS de acción prolongada en dosis estables durante el periodo de TDC. Xermelo se tomó 15 minutos antes o 1 hora después de ingerir alimentos.

Tabla 2: Respuesta de las deposiciones (estudio TELESTAR)

	Parámetro	**Placebo**	**Telotristat de etilo 250 mg 3 v/d**
Deposiciones/día en el momento basal	Número de pacientes	45	45
	Media basal (DE)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Criterio de valoración primario: cambio promedio desde el momento basal en deposiciones/día durante 12 semanas	Número de pacientes	45	45
	Cambio promedio durante 12 semanas: media (DE)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA[a]	Diferencia de media de mínimos cuadrados	---	-0,6
	LC del 97,5% para la diferencia	---	-1,16, -0,06
	Valor *p*	---	0,01
Porcentaje de pacientes con respuesta duradera[b]	Número de pacientes	45	45
	Respondedores, *n* (%)	9 (20,0)	20 (44,4)[c]

3 v/d = tres veces al día; DE = desviación estándar; LC = límite de confianza.

a. Análisis de covarianza incluyendo grupo de tratamiento y estratificación de 5-HIAA en orina en el momento de la aleatorización como efectos fijos y número basal de deposiciones como covariable fija.

b. Definida como el porcentaje de respondedores con una reducción ≥ 30% en el número de deposiciones diarias durante ≥ 50% del tiempo durante el periodo doble ciego del estudio.

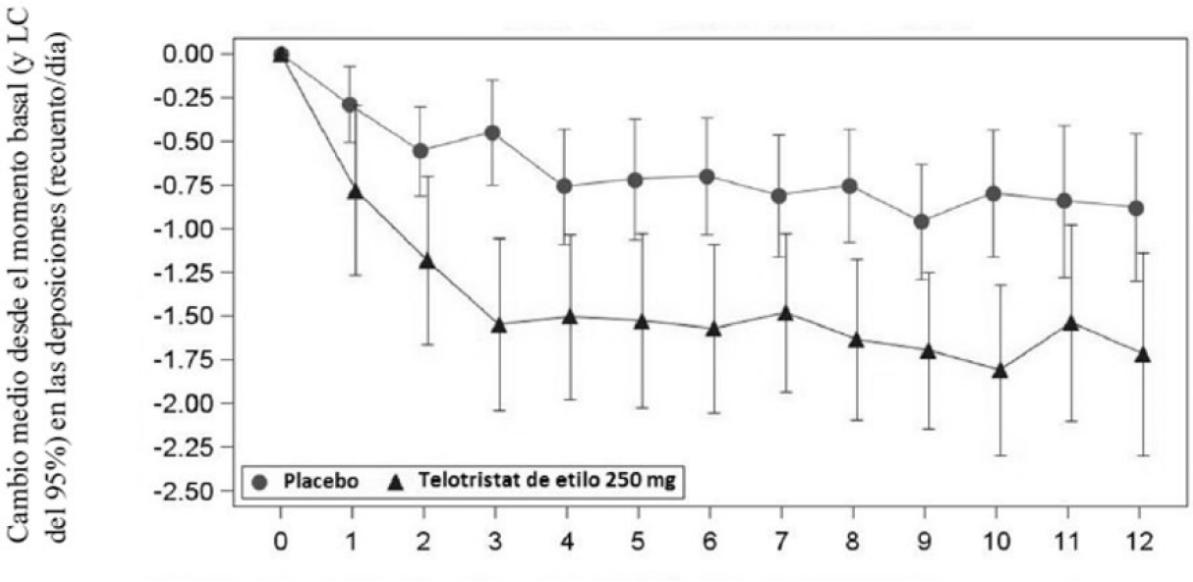
c. *p* = 0,01

Cuando se observa el efecto pleno de telotristat (durante las últimas 6 semanas del periodo de TDC), el porcentaje de respondedores con una reducción del número de deposiciones de al menos el 30% fue

del 51% (23/45) en el grupo de 250 mg frente al 22% (10/45) en el grupo de placebo (análisis *post-hoc*).

En el periodo de TDC de 12 semanas del estudio, las reducciones semanales promedio en la frecuencia de deposiciones con telotristat ya se observaron a las 3 semanas y las reducciones máximas se produjeron durante las últimas 6 semanas del periodo de TDC, comparado con placebo (consúltese la Figura 1).

Figura 1: Cambio medio desde el momento basal en las deposiciones por semana de estudio durante el periodo de tratamiento doble ciego, población por intención de tratar



Nota: Esta figura representa gráficamente la media aritmética y los límites de confianza (LC) del 95% (basados en la aproximación normal) del cambio desde el momento basal en el número promedio de deposiciones diarias (recuentos/día) cada semana.

El porcentaje de pacientes que notificaron reducciones desde el momento basal en la frecuencia de las deposiciones diarias (promedio tras 12 semanas) fueron:

- Pacientes con una reducción media de al menos 1 deposición por día: 66,7% (con 250 mg de telotristat de etilo) y 31,1% (con placebo);
- Pacientes con una reducción media de al menos 1,5 deposiciones por día: 46,7% (con 250 mg de telotristat de etilo) y 20,0% (con placebo);
- Pacientes con una reducción media de al menos 2 deposiciones por día: 33,3% (con 250 mg de telotristat de etilo) y 4,4% (con placebo).

Tabla 3: Excreción de 5-HIAA en orina en el momento basal y en la semana 12 (estudio TELESTAR)

	Parámetro	Placebo	Telotristat de etilo 250 mg 3 v/d
Excreción de 5-HIAA en orina (mg/24 horas) en el momento basal	Número de pacientes	44	42
	Media basal[a] (DE)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Cambio porcentual desde el momento basal en la excreción de 5-HIAA en orina (mg/24 horas) en la semana 12	Número de pacientes	28	32
	Cambio porcentual en la semana 12: media (DE)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Cálculo de la diferencia del tratamiento (LC del 95%)[b]	---	-53,4[c] (-69,32, -38,79)

3 v/d = tres veces al día; DE = desviación estándar; 5-HIAAo = ácido 5-hidroxiindolacético en orina; LC = límite de confianza.

a. Datos basales de todos los pacientes con datos en el momento basal.
b. En las pruebas estadísticas se utilizó una suma de rangos de Wilcoxon de dos muestras bloqueado (prueba de van Elteren) estratificado por la estratificación de 5-HIAA en orina en el momento de la aleatorización. Los LC se basaron en el calculador de Hodges-Lehmann de la diferencia mediana emparejada.
c. $p < 0,001$

No existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para las variables de rubefacción y dolor abdominal.

En un análisis *post-hoc* se observó que el número promedio de inyecciones de ASS de acción corta utilizadas para el tratamiento de rescate durante el periodo de TDC de 12 semanas fue de 0,3 y 0,7 en los grupos de 250 mg de telotristat de etilo y de placebo, respectivamente.

Se realizó un subestudio preespecificado de entrevista de salida de pacientes para evaluar la importancia y la significación clínica de las mejorías de los síntomas en 35 pacientes. Se formularon preguntas a participantes enmascarados para caracterizar mejor el grado de cambio experimentado durante el ensayo. Doce pacientes estaban "muy satisfechos" y todos estaban tomando telotristat. Los porcentajes de pacientes que estaban "muy satisfechos" fueron 0/9 (0%) con placebo, 5/9 (56%) con 250 mg de telotristat de etilo tres veces al día y 7/15 (47%) con una dosis mayor de telotristat de etilo.

En general, 18 pacientes (13,2%) interrumpieron prematuramente el estudio durante el periodo de TDC, siete pacientes del grupo placebo, tres del grupo de 250 mg de telotristat de etilo y ocho del grupo de dosis mayor. Al finalizar el periodo de TDC de 12 semanas, 115 pacientes (85,2%) entraron en el periodo de extensión abierta de 36 semanas, en la que todos se ajustaron para recibir una dosis mayor de telotristat de etilo (500 mg) tres veces al día.

En un estudio de fase 3 de diseño similar (TELECAST), se evaluó la eficacia en un total de 76 pacientes. La media de edad fue de 63 años (intervalo 35 a 84 años), el 55% eran hombres y el 97%, de raza blanca.
Todos los pacientes tenían un tumor neuroendocrino metastásico bien diferenciado con síndrome carcinoide. La mayoría de pacientes (92,1%) tenía menos de cuatro deposiciones al día y todos, excepto nueve, se trataban con ASS.

La variable primaria fue el cambio porcentual desde el momento basal en 5-HIAA en orina en la semana 12. La excreción media de 5-HIAA en orina en el momento basal fue de 69,1 mg/24 horas en

el grupo de 250 mg (*n* = 17) y 84,8 mg/24 horas en el grupo de placebo (*n* = 22). El cambio porcentual desde el momento basal en la excreción de 5-HIAA en orina en la semana 12 fue de +97,7% en el grupo de placebo frente a -33,2% en el grupo de 250 mg.

El número medio de deposiciones diarias en el momento basal fue de 2,2 y 2,5, respectivamente en los grupos de placebo (*n* = 25) y de 250 mg (*n* = 25). El cambio desde el momento basal en las deposiciones diarias promediadas durante 12 semanas fue de +0,1 y -0,5 en los grupos de placebo y 250 mg, respectivamente. Con la dosis de 250 mg de telotristat de etilo se demostró que la consistencia de las heces, medido por la *Bristol Stool Form Scale*, mejoró comparado con placebo. Se observó una respuesta duradera (definida en la Tabla 2) en el 40% de los pacientes (10/25) del grupo de 250 mg de telotristat frente al 0% en el grupo de placebo (0/26) (*p* = 0,001).

La seguridad y tolerabilidad a largo plazo de telotristat se evaluaron en un estudio de extensión a largo plazo, no pivotal (no aleatorizado), fase 3, multicéntrico y abierto. Los pacientes que habían participado en cualquier estudio de síndrome carcinoide de fase 2 o fase 3 de Xermelo, fueron elegibles para participar en el estudio con el mismo nivel y régimen de dosificación identificados en su estudio original, durante al menos 84 semanas de tratamiento. No se identificaron nuevas señales de seguridad significativas.
El objetivo secundario de este estudio fue evaluar los cambios en la calidad de vida (QOL) de los pacientes hasta la semana 84. La QOL fue generalmente estable en el transcurso del estudio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos con Xermelo en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento del síndrome carcinoide (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de telotristat de etilo y su metabolito activo se ha caracterizado en voluntarios sanos y pacientes con síndrome carcinoide.

Absorción

Después de la administración oral a voluntarios sanos, telotristat de etilo se absorbió rápidamente y se convirtió casi completamente a su metabolito activo. Se alcanzaron niveles plasmáticos máximos de telotristat de etilo en 0,53 a 2,00 horas y los del metabolito activo en 1,50 a 3,00 horas después de la administración oral.

Tras la administración de una dosis única de 500 mg de telotristat de etilo (el doble de la dosis recomendada) en sujetos sanos en condiciones de ayuno, la C_{max} media y la $AUC_{0\text{-}inf}$ fueron de 4,4 ng/ml y 6,23 ng•hr/ml respectivamente para telotristat de etilo. La media de C_{max} y $AUC_{0\text{-}inf}$ fueron de 610 ng/ml y 2 320 ng•hr/ml respectivamente para telotristat.

En pacientes con síndrome carcinoide en tratamiento con ASS de acción prolongada, se produjo también una rápida conversión de telotristat de etilo a su metabolito activo. Se observó una alta variabilidad (%CV, intervalo del 18% al 99%) en los parámetros de telotristat de etilo y su metabolito activo en la PK global. Los parámetros PK medios de telotristat de etilo y el metabolito activo parecieron inalterados entre las semanas 24 y 48, lo que sugiere que las condiciones en estado estacionario se alcanzaron en o antes de la semana 24.

Efecto de los alimentos
En un estudio de los efectos de los alimentos, la administración de 500 mg de telotristat de etilo con una comida rica en grasas dio lugar a una mayor exposición al compuesto original (C_{max}, $AUC_{0\text{-tult}}$ y $AUC_{0\text{-}\infty}$ un 112%, 272% y 264% mayores, respectivamente, comparado con el estado en ayunas) y su metabolito activo (C_{max}, $AUC_{0\text{-tult}}$ y $AUC_{0\text{-}\infty}$, un 47%, 32% y 33% mayor, respectivamente, comparado con el estado en ayunas).

Distribución

Telotristat de etilo y su metabolito activo se unen > 99% a proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformación

Después la administración oral, telotristat de etilo se hidroliza por carboxilesterasas a su metabolito activo y principal. El único metabolito de telotristat (metabolito activo) que representa consistentemente > 10% del material relacionado con el fármaco total en plasma fue su metabolito desaminado descarboxilado oxidativo, LP-951757. La exposición sistémica a LP-951757 fue de alrededor del 35% de la exposición sistémica de telotristat (metabolito activo) en el estudio de equilibrio de masas. LP-951757 fue farmacológicamente inactivo a la TPH1 *in vitro*.

Interacciones

Citocromos
CYP2B6

Telotristat (metabolito activo) *in vitro* provocó un aumento dependiente de la concentración en los niveles de RNAm de CYP2B6 (aumento > 2 veces y >20% del control positivo, con un efecto máximo observado similar al control positivo) lo que sugiere una posible inducción de CYP2B6 (ver sección 4.5).

CYP3A4

Telotristat de etilo y su metabolito activo no demostraron ser inductores de CYP3A4 en concentraciones sistémicamente relevantes, en base a los resultados *in vitro.* El potencial de telotristat de etilo como inductor de CYP3A4 no se evaluó a concentraciones esperables a nivel intestinal, debido a su baja solubilidad *in vitro*.
In vitro, telotristat de etilo se involucra en una interacción alostérica con CYP3A4 que resulta al mismo tiempo en una conversión reducida de midazolam a 1'-OH-MDZ y una mayor conversión a 4-OH-MDZ.

En un estudio de interacciones medicamentosas clínicas *in vivo* con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A4), después de la administración de dosis múltiples de telotristat de etilo, la exposición sistémica a midazolam concomitante disminuyó significativamente (ver sección 4.5). Cuando se coadministraron 3 mg de midazolam por vía oral después de un tratamiento de 5 días con 500 mg de telotristat de etilo tres veces al día (dos veces la posología recomendada), la C_{max} y el $AUC_{0\text{-inf}}$ medios de midazolam disminuyeron un 25% y un 48%, respectivamente, comparado con la administración de midazolam en monoterapia. La C_{max} y el $AUC_{0\text{-inf}}$ medios del metabolito activo, 1'-hidroximidazolam, también disminuyeron un 34% y un 48%, respectivamente.

Otros CYP

De acuerdo a los resultados *in vitro*, no se espera ninguna interacción clínicamente relevante con otros citocromos P450.

Carboxilesterasas

La CI_{50} de la inhibición de la loperamida sobre el metabolismo de telotristat de etilo por CES2 fue de 5,2 µM (ver sección 4.5).

In vitro, telotristat de etilo inhibió CES2, con una CI_{50} de aproximadamente 0,56 µM.

Transportadores

Glicoproteína-P (gp-P) y proteína 2 de múltiple resistencia a fármacos (MRP-2)

In vitro, telotristat de etilo inhibió la gp-P, pero su metabolito activo no lo hizo a concentraciones clínicamente relevantes.
Telotristat de etilo inhibió el transporte mediado por la MRP-2 (inhibición del 98%).
En un estudio clínico específico de interacciones medicamentosas, la C_{max} y el AUC de fexofenadina (un sustrato de gp-P y MRP-2) aumentaron un 16% cuando una dosis única de 180 mg de fexofenadina se coadministró por vía oral con una dosis de telotristat de etilo de 500 mg tres veces al día (dos veces la dosis recomendada) durante 5 días. En base al pequeño aumento observado, las interacciones clínicamente significativas con sustratos de gp-P y MRP-2 son improbables.

Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

In vitro, telotristat de etilo inhibió la BCRP (IC_{50} = 20 µM), pero su metabolito activo telotristat no mostró ninguna inhibición significante de la actividad de la BCRP (IC_{50} > 30 µM)
La potencial interacción medicamentosa *in vivo* por inhibición de la BCRP se considera baja.

Otros transportadores

De acuerdo a los resultados *in vitro*, no se esperan interacciones clínicamente relevantes con otros transportadores.

Octreotida de acción corta

En un estudio para examinar el efecto de octreotida de acción corta (tres dosis de 200 microgramos inyectados subcutaneamente en intervalos de 8 horas) sobre la farmacocinética de la dosis única de 500 mg de telotristat de etilo en voluntarios sanos normales, se observó un descenso del 86% y 81% en la C_{max} y el $AUC_{0\text{-tult}}$ de telotristat de etilo (ver sección 4.5). No se observaron reducciones de las exposiciones en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de 12 semanas en pacientes adultos con síndrome carcinoide en tratamiento con ASS de acción prolongada.

Relación farmacocinética / farmacodinamia

Reductores de ácido

El uso concomitante de etiprato de telotristat (Xermelo, la sal de hipurato de telotristat de etilo) con reductores de ácido (omeprazol y famotidina) mostró un aumento del AUC de telotristat de etilo de 2-3 veces, mientras que el AUC del metabolito activo (telotristat) permaneció sin cambios. Dado que telotristat de etilo se convierte rápidamente en su metabolito activo, que es > 25 veces más activo que telotristat de etilo, no se requieren ajustes de dosis cuando se usa Xermelo con reductores de ácido.

Eliminación

Después de una dosis única oral de 500 mg de ^{14}C-telotristat de etilo, se recuperó aproximadamente el 93% de la dosis. La mayoría se eliminó en las heces.

Telotristato de etilo y telotristat tienen una baja eliminación renal después de la administración oral (menos del 1% de la dosis recuperada en la orina).

Después de una dosis oral única de 250 mg de telotristato de etilo a voluntarios sanos, las concentraciones de telotristato de etilo en orina estaban cerca o por debajo del límite de cuantificación (< 0,1 ng/ml). El aclaramiento renal de telotristat fue de 0,126 l/h.

La semivida aparente de telotristat de etilo en voluntarios sanos normales después de una dosis única oral de 500 mg de ^{14}C-telotristat de etilo fue de aproximadamente 0,6 horas y la de su metabolito activo, de 5 horas. Después de la administración de 500 mg tres veces al día, la semivida terminal aparente fue de aproximadamente 11 horas.

Linealidad/no linealidad

En pacientes tratados con 250 mg tres veces al día, se observó una ligera acumulación de los niveles de telotristat, con un índice mediano de acumulación basado en el AUC_{0-4h} de 1,55 (mínimo 0,25; máximo 5,00; *n* = 11; semana 12), con una alta variabilidad entre sujetos (%CV = 72%). En pacientes tratados con 500 mg tres veces al día (dos veces la dosis recomendada), se observó un índice mediano de acumulación basado en el AUC_{0-4h} de 1,095 (mínimo 0,274; máximo 11,46; *n* = 16; semana 24), con una alta variabilidad entre sujetos (%CV = 141,8%).
Debido a la alta variabilidad entre sujetos observada, no se puede excluir la acumulación en un subgrupo de pacientes con síndrome carcinoide.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se ha evaluado de forma concluyente la influencia de la edad en la farmacocinética de telotristat de etilo y su metabolito activo. No se han realizado estudios específicos en la población de edad avanzada.

Insuficiencia renal
Se realizó un estudio para investigar el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de una dosis única de 250 mg de telotristato de etilo. Ocho sujetos con insuficiencia renal de severa a moderada sin precisar diálisis [eGFR ≤ 33 ml/min en la selección y ≤ 40 ml/min el día anterior a la dosificación] y ocho sujetos sanos o con insuficiencia renal leve [eGFR ≥ 88 ml/min en la selección y ≥ 83 ml/min el día antes de la dosis] se incluyeron en este estudio.
En los sujetos con insuficiencia renal de grave a moderada, se observó un aumento (1,3 veces) en la exposición máxima (Cmax) de telotristato de etilo y un aumento (< 1,52 veces) en la exposición al plasma (AUC) y Cmax de su metabolito activo telotristat en comparación con sujetos sanos o con insuficiencia renal leve.
La variabilidad de los parámetros plasmáticos principales de PK de LP-778902 PK fue mayor en sujetos con insuficiencia renal de grave a moderada, con un CV% que osciló entre el 53,3% para Cmax y el 77,3% para AUC en comparación con el 45,4% para Cmax y el 39,7% para AUC en sujetos sanos o con insuficiencia renal leve, respectivamente.

La administración de una dosis única de 250 mg fue bien tolerada en sujetos con insuficiencia renal grave o moderada.

En general, la insuficiencia renal de grave a moderada no dio lugar a un cambio clínicamente significativo en el perfil de PK o en la seguridad de telotristato de etilo y su metabolito telotristat. Por lo tanto, el ajuste de la dosis no parece necesario en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, que no precisan diálisis. Dada la alta variabilidad observada, se recomienda como medida de precaución que los pacientes con insuficiencia renal grave sean monitorizados para detectar signos de tolerabilidad reducida.

En pacientes con enfermedad renal terminal que precisan diálisis (eGFR < 15 ml/min / 1.73 m² que precisan diálisis) no se ha establecido la eficacia y seguridad.

Insuficiencia hepática
Se realizó un estudio de insuficiencia hepática en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada y en sujetos sanos. Con una dosis única de 500 mg, las exposiciones al compuesto original y su metabolito activo (basado en el $AUC_{0\text{-ult}}$) fueron mayores en pacientes con insuficiencia hepática leve (2,3 y 2,4 veces, respectivamente) y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (3,2 y 3,5 veces, respectivamente) comparado con sujetos sanos. La administración de una dosis única de 500 mg se toleró bien. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuaciones A y B de Child Pugh, respectivamente) en función de la tolerabilidad (ver sección 4.2).

Se realizó otro estudio de insuficiencia hepática en sujetos con insuficiencia hepática grave y en sujetos sanos. Con una dosis única de 250 mg, la exposición al compuesto original (AUC_t y C_{max}) aumentó 317,0% y 529,5%, respectivamente, y al metabolito activo (AUC_t, AUC_{inf}, y C_{max}) 497%, 500% y 217% , respectivamente, para sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con sujetos con función hepática normal. Además, la vida media del metabolito activo aumentó, es decir, la vida media media fue de 16,0 horas en sujetos con insuficiencia hepática grave en comparación con 5,47 horas en sujetos sanos. En base a estos hallazgos, no se recomienda el uso de etiprato de telotristat en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child Pugh) (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

En ratas, se observó un descenso de serotonina (5-HT) en el cerebro con dosis ≥ 1000 mg/kg/día de etiprato de telotristat por vía oral. Los niveles de 5-HIAA en el cerebro no cambiaron con todas las dosis de telotristat de etilo examinadas. Es aproximadamente 14 veces la exposición humana (AUC total) con la dosis máxima recomendada humana (DMRH) de 750 mg/día para el metabolito activo LP-778902.

En un estudio con dosis repetidas de 26 semanas en ratas, se determinó el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL) de 50 mg/kg/día. Es aproximadamente 0,4 veces la exposición humana (AUC total) con una DMRH de 750 mg/día para el metabolito activo LP-778902. Con dosis de 200 y 500 mg/kg/día, se observó degeneración/necrosis en las partes no glandulares o glandulares del estómago o un aumento de gotas de proteínas en las partes glandulares. Los cambios microscópicos en el tubo digestivo revirtieron con un periodo de recuperación de 4 semanas. Se desconoce la importancia de estos resultados gastrointestinales en seres humanos.

En perros, se observaron descensos de los niveles cerebrales de 5-HT y 5-HIAA con dosis de 200 mg/kg/día y 30 mg/kg/día de etiprato de telotristat por vía oral, respectivamente. Es aproximadamente 21 veces la exposición humana (AUC total) con una DMRH de 750 mg/día para el metabolito activo LP-778902. No se observó un descenso de los niveles de 5-HT y 5-HIAA en el cerebro después de la aplicación intravenosa del metabolito activo. Se desconoce la importancia clínica del descenso de 5-HIAA en el cerebro, con o sin un descenso concomitante de 5-HT.

En un estudio con dosis repetidas de 39 semanas en perros, se determinó el NOAEL de 300 mg/kg/día. Los signos clínicos se limitaron a un aumento en la frecuencia de heces líquidas con todas las dosis. Es aproximadamente 20 veces la exposición humana (AUC total) con una DMRH de 750 mg/día para el metabolito activo LP-778902.

El potencial carcinogénico de etiprato de telotristat se estudió en ratones transgénicos (26 semanas) y en ratas (104 semanas). Estos estudios confirmaron que telotristat no incrementó la incidencia de tumores tanto en especies como en sexos, a dosis correspondientes a una exposición de aproximadamente 10 a 15 veces y de 2 a 4.5 veces la exposición humana al metabolito activo a la dosis máxima recomendada humana (DMRH) en ratones y ratas, respectivamente.

En ratas, no se observaron efectos adversos en la fertilidad de machos y hembras. El desarrollo prenatal en ratas y conejos se afectó por un aumento de la mortalidad prenatal (aumento de reabsorciones tempranas y tardías), sin observarse efectos adversos en el desarrollo posnatal en ratas. El NOAEL para la toxicidad paterna/materna/prenatal y posnatal es de 500 mg/kg/día en ratas, que corresponde a 3-4 veces la exposición humana calculada (AUC_{0-24}) del metabolito activo LP-778902 con la DMRH. En conejos, el NOAEL para la toxicidad materna y prenatal es de 125 mg/kg/día, que corresponde de 1,5 a 4 veces la exposición humana calculada (AUC_{0-24}) del metabolito activo LP-778902 con la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido del comprimido

Lactosa
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Cubierta pelicular

Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio-PVC/PCTFE/PVC.
Los blísteres están acondicionados en una caja de cartón.

Cajas de 90 y 180 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 septiembre 2017
Fecha de la última renovación: 14 junio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Los Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.
Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN EXTERNO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xermelo 250 mg comprimidos recubiertos con película
telotristat de etilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene etiprato de telotristat equivalente a 250 mg de telotristat de etilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

90 comprimidos recubiertos con película
180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SERB SAS
32 rue de Monceau 75008 Paris
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

xermelo

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xermelo 250 mg comprimidos recubiertos con película
telotristat de etilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SERB SAS

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Xermelo 250 mg comprimidos recubiertos con película
telotristat de etilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solo a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xermelo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xermelo
3. Cómo tomar Xermelo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xermelo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xermelo y para qué se utiliza

Qué es Xermelo
Este medicamento contiene el principio activo telotristat de etilo.

Para qué se utiliza Xermelo
Este medicamento se utiliza en adultos con una enfermedad llamada "síndrome carcinoide", que se produce cuando un tumor, llamado "tumor neuroendocrino", libera una sustancia llamada serotonina en el torrente sanguíneo.

Su médico le recetará este medicamento si su diarrea no se controla bien con inyecciones de otros medicamentos llamados "análogos de la somatostatina" (lanreotida u octreotida). Debe seguir recibiendo las inyecciones de estos otros medicamentos mientras esté tomando Xermelo.

Cómo funciona Xermelo
Cuando el tumor libera demasiada serotonina en el torrente sanguíneo puede tener diarrea.
Este medicamento funciona al reducir la cantidad de serotonina formada por el tumor y reducir la diarrea.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xermelo

No tome Xermelo
- Si es alérgico a telotristat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Xermelo:
- Si tiene problemas en el hígado. Esto es debido a que este medicamento no se recomienda para uso en pacientes con problemas graves en el hígado. Su médico decidirá si debe reducir la dosis diaria

de Xermelo en casos donde sus problemas hepáticos se consideran leves o moderados. Su médico también vigilará su hígado.
- Si tiene una enfermedad renal terminal o está en diálisis, hable con su médico. Esto es debido a que este medicamento no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal que precisan diálisis.

Detectar efectos adversos
Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas que indican que su hígado podría no estar funcionando correctamente:
- Sentir o tener náuseas (náuseas o vómitos inexplicados), orina anormalmente oscura, piel u ojos amarillos, dolor en el lado derecho del vientre.

El médico realizará análisis de sangre para comprobar cómo está el hígado y decidirá si debe seguir tomando o no este medicamento.

Consulte a su médico o farmacéutico:
- Si está desanimado, deprimido o si no tiene interés ni le alegra realizar sus actividades habituales, mientras toma este medicamento, ya que se han notificado depresión, estado de ánimo deprimido y disminución del interés en pacientes tratados con telotristat..
- Si tiene signos de estreñimiento, porque telotristat reduce el número de deposiciones.

Pruebas
- Su médico puede realizar análisis de sangre antes de que empiece a tomar este medicamento y mientras lo esté tomando. Es para comprobar que el hígado funciona con normalidad.

Niños y adolescentes
Este medicamento no se recomienda para pacientes menores de 18 años, debido a que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Xermelo
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Xermelo puede afectar el funcionamiento de otros medicamentos u otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Xermelo. Esto podría significar que su médico tiene que cambiar las dosis que está tomando. Debe informar al médico de todos los medicamentos, que incluyen:
- Medicamentos para la diarrea. Tanto Xermelo como este tipo de medicamentos reducen el número de deposiciones y, al tomarlos juntos, pueden provocar un estreñimiento grave. El médico podría tener que cambiar la dosis de sus medicamentos.
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como ácido valproico.
- Medicamentos utilizados para tratar el tumor neuroendocrino, como sunitinib o everolimus.
- Medicamentos para tratar la depresión, como bupropión o sertralina.
- Medicamentos utilizados para evitar el rechazo de un trasplante, como ciclosporina.
- Medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol, como simvastatina.
- Anticonceptivos orales, como etinilestradiol.
- Medicamentos utilizados para tratar la hipertensión, como amlodipino.
- Medicamentos utilizados para tratar algunos tipos de cáncer, como irinotecán, capecitabina y flutamida.
- Medicamentos utilizados para reducir la posibilidad de formación de coágulos sanguíneos, como prasugrel.
- Octreotida. Si necesita tratamiento con inyecciones subcutáneas de octreotida, debe recibir la inyección al menos 30 minutos después de tomar Xermelo.

Embarazo y lactancia
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
No debe tomar este medicamento si está embarazada o podría estarlo. Se desconoce cómo puede afectar telotristat al bebé.
Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con este medicamento.
No debe dar el pecho si está tomando Xermelo, porque este medicamento podría pasar al bebé y podría dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas
Xermelo puede tener un pequeño efecto en la capacidad para conducir o utilizar máquinas o herramientas. Si nota cansancio, debe esperar a encontrarse mejor antes de conducir o utilizar máquinas o herramientas.

Xermelo contiene lactosa
Xermelo contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si el médico le ha comentado que usted tiene una intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Xermelo contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Xermelo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad tomar
La dosis recomendada es de un comprimido (250 mg) tres veces al día. La dosis máxima de Xermelo es de 750 mg en 24 horas.
Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe tomar Xermelo.
Si tiene problemas en el hígado, su médico decidirá si debe reducir la dosis diaria de Xermelo.

Tomar este medicamento
- Tome siempre este medicamento con una comida o con algún alimento.
- Debe seguir recibiendo las inyecciones de análogos de la somatostatina (lanreotida u octreotida) mientras esté tomando Xermelo.

Si toma más Xermelo del que debe
Puede sentir o tener náuseas, diarrea o dolor en el estómago. Hable con un médico. Lleve consigo el envase del medicamento.

Si olvidó tomar Xermelo
Si olvidó tomar una dosis, tome la siguiente dosis cuando toque, saltándose la dosis olvidada.
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Xermelo
No deje de tomar Xermelo sin consultarlo al médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente al médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

- Sentir o tener náuseas, orina anormalmente oscura, piel u ojos amarillos, dolor en el lado superior derecho del vientre. Pueden ser signos de que el hígado no funciona correctamente. Esto se podría reflejar en cambios en los resultados de los análisis de sangre, como un aumento de enzimas hepáticas: gamma-glutamil transferasa (muy frecuentes, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), transaminasas y fosfatasa alcalina en sangre (frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Otros efectos adversos

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor en el vientre (dolor abdominal)
- Sentirse cansado o débil (fatiga)
- Sentirse mareado (nauseas)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Gases
- Fiebre
- Dolor de cabeza
- Estreñimiento
- Vientre hinchado
- Disminución del apetito
- Hinchazón (acúmulo de líquido en el cuerpo)
- Depresión, puede sentir disminución de la autoestima, falta de motivación, tristeza o mal humor

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Heces impactadas (obstrucción intestinal, fecaloma), usted puede experimentar estreñimiento, diarrea acuosa, piel pálida (anemia), náuseas, vómitos, pérdida de peso, dolor de espalda o dolor de estómago, especialmente después de comer o una reducción en la eliminación de agua (micción).

  Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios:
- Problemas respiratorios, latidos cardíacos rápidos, fiebre, incontinencia (micción incontrolable), confusión, mareos o agitación.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los efectos adversos enumerados anteriormente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xermelo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xermelo
- El principio activo es telotristat de etilo. Cada comprimido recubierto con película contiene etiprato de telotristat equivalente a 250 mg de telotristat de etilo.
- Los demás componentes son:
  Contenido del comprimido: lactosa (ver sección 2 "Xermelo contiene lactosa"), hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra
  Cubierta pelicular: poli(alcohol vinílico) (E1203), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350 (E1521) y talco (E553b).

Aspecto del producto y contenido del envase
Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, recubiertos con película y ovalados. Cada comprimido mide aproximadamente 17 mm de largo y 7,5 mm de ancho y con la inscripción "T-E" en una cara y "250" en la otra. Los comprimidos están acondicionados en un blíster de aluminio-PVC/PCTFE/PVC. Los blísteres están acondicionados en un envase de cartón.

Cajas de 90 y 180 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francia

Fabricante
SERB SAS
32 rue de Monceau
75008 Paris
Francia

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Los Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.