

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xermelo 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat telotristat-etipraat overeenkomend met 250 mg telotristat-ethyl.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 168 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte filmomhulde ovale tabletten (ongeveer 17 mm lang en 7,5 mm breed) met de inscriptie 'T-E' aan de ene zijde en '250' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xermelo is geïndiceerd voor de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom in combinatie met therapie met somatostatine-analogen (SSA) bij volwassenen, in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 250 mg driemaal daags.

De beschikbare gegevens suggereren dat de klinische respons gewoonlijk wordt bereikt binnen de 12 weken behandeling. Het wordt aanbevolen om het voordeel van voortgezette therapie opnieuw te evalueren bij een patiënt die geen respons vertoont binnen dit tijdsinterval.

Gebaseerd op de waargenomen hoge intersubject variabiliteit kan accumulatie in een subset van patiënten met carcinoïdsyndroom niet worden uitgesloten. Daarom is inname van hogere dosissen niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Gemiste dosissen

In geval van een gemiste dosis moeten de patiënten hun volgende dosis op het volgende geplande tijdstip innemen. Patiënten mogen geen dubbele dosis nemen om een vergeten dosis in te halen.

Speciale populatie

Ouderen

Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen beschikbaar voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis; die geen dialyse nodig hebben (zie rubriek 5.2). Uit voorzorg wordt aanbevolen om patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis te controleren op tekenen van verminderde verdraagbaarheid.

Het gebruik van Xermelo wordt niet aanbevolen bij patiënten met nierziekte in een eindstadium die dialyse nodig hebben (eGFR < 15 ml/min waarvoor dialyse vereist is), omdat de werkzaamheid en de veiligheid van Xermelo bij deze patiënten niet zijn vastgesteld.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score A) kan het nodig zijn om de dosis te verlagen tot 250 mg tweemaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score B) kan het nodig zijn om de dosis te verlagen tot 250 mg eenmaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Het gebruik van telotristat wordt niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van telotristat bij pediatrische patiënten voor de indicatie van carcinoïdsyndroom.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Xermelo dient samen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.1 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stijging van leverenzymen

In klinische studies werd een stijging van de leverenzymen waargenomen (zie rubriek 4.8). Laboratoriummonitoring van de leverenzymen vóór en tijdens de behandeling met telotristat wordt aanbevolen zoals klinisch aangewezen. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis wordt continue monitoring op mogelijke bijwerkingen en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen. Patiënten die symptomen ontwikkelen die suggestief zijn voor een leverfunctiestoornis, moeten leverenzymtesten ondergaan en telotristat dient te worden stopgezet indien een leverbeschadiging wordt vermoed. De behandeling met telotristat mag niet hervat worden tenzij de leverbeschadiging door een andere oorzaak kan worden verklaard.

Constipatie

Telotristat vermindert de frequentie van de stoelgang (darmbeweging, *bowel movement*, BM). Constipatie werd gemeld bij patiënten die een hogere dosis (500 mg) gebruikten. De patiënten moeten opgevolgd worden voor symptomen van constipatie. Als constipatie zich ontwikkelt, moet het gebruik van telotristat en andere gelijktijdige behandelingen die de darmperistaltiek beïnvloeden, opnieuw worden geëvalueerd.

Depressieve stoornissen

Depressie, een depressieve stemming en verminderde interesse werden gemeld in klinische studies en bij post-marketing gegevens bij bepaalde patiënten die met telotristat werden behandeld (zie rubriek

4.8). De patiënten moeten het advies krijgen om eventuele symptomen van depressie, depressieve stemming en verminderde interesse te melden aan hun arts.

Hulpstoffen

Lactose

Xermelo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op Xermelo

Kortwerkend octreotide

Gelijktijdige toediening van kortwerkend octreotide met Xermelo vermindert de systemische blootstelling aan telotristat-ethyl en telotristat, het actieve metaboliet, significant (zie rubriek 5.2). Kortwerkend octreotide moet minimum 30 minuten na toediening van Xermelo toegediend worden, als behandeling met kortwerkend octreotide in combinatie met Xermelo nodig is.

Carboxylesterase 2 (CES2)-remmers

IC₅₀ van remming door loperamide van het metabolisme van telotristat-ethyl door CES2 was 5,2 µm (zie rubriek 5.2). In klinische fase 3-studies werd telotristat routinematig gecombineerd met loperamide met daarbij geen evidentie van gevolgen wat betreft de veiligheid.

Effect van Xermelo op andere geneesmiddelen

CYP2B6-substraten

Telotristat induceerde CYP2B6 *in vitro* (zie rubriek 5.2). Het gelijktijdig gebruik van Xermelo kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die CYP2B6-substraten zijn (bijv. valproïnezuur, bupropion, sertraline), verminderen door hun systemische blootstelling te verlagen. Monitoring voor suboptimale werkzaamheid wordt aanbevolen.

CYP3A4-substraten

Het gelijktijdig gebruik van Xermelo kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn (bijv. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatine, ethinylestradiol, amlodipine, ciclosporine...), verminderen door hun systemische blootstelling te verlagen (zie rubriek 5.2). Monitoring voor suboptimale werkzaamheid wordt aanbevolen.

Carboxylesterase 2 (CES2) substraten

Het gelijktijdig gebruik van Xermelo kan de blootstelling van geneesmiddelen die CES2-substraten zijn, veranderen (bijv. prasugrel, irinotecan, capecitabine en flutamide) (zie rubriek 5.2). Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, dient er te worden gecontroleerd op suboptimale werkzaamheid en vermoedelijke bijwerkingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met telotristat.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van telotristat-ethyl bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Xermelo wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of telotristat-ethyl en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Xermelo mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies verricht naar het effect van telotristat op de vruchtbaarheid bij de mens. Telotristat had geen effect op de vruchtbaarheid in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xermelo heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid kan optreden na toediening van telotristat, patiënten met vermoeidheid moeten worden geadviseerd niet te rijden en/of geen machines te gebruiken tot de symptomen zijn verdwenen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met telotristat waren buikpijn (26%), verhoging van gammaglutamyltransferase (11%) en vermoeidheid (10%). Ze waren meestal licht tot matig in intensiteit. De vaakst gemelde bijwerking die leidde tot stopzetting van telotristat, was buikpijn bij 7,1% van de patiënten (5/70).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gemeld werden in een gepoolde veiligheidsdataset van 70 patiënten met carcinoïdsyndroom die telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags in combinatie met SSA-therapie kregen in placebogecontroleerde studies, worden vermeld in tabel 1. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-lichaamssysteem/orgaanklasse en volgens frequentie op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 – Bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met Xermelo

Systeem/Orgaanklasse	Zeër vaak	Vaak	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	
Psychiatrische aandoeningen		Depressie, depressieve stemming	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn ^a , misselijkheid	Opgezette buik, constipatie, flatulentie	Faecaloma ^c , intestinale obstructie
Lever- en galaandoeningen	Gamma-glutamyltransferase verhoogd ^b	Alanine-aminotransferase verhoogd (ALAT), aspartaat-aminotransferase verhoogd (ASAT), alkalisch fosfatase in bloed verhoogd (AF)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Perifeer oedeem, pyrexie	

^a Buikpijn (waaronder pijn in de boven- en onderbuik)

^b Gamma-glutamyltransferase verhoogd (met inbegrip van voorkeurstermen gamma-glutamyltransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase en leverfunctietest abnormaal / leverenzymen verhoogd waaronder gamma-glutamyltransferase verhoogd).

^c Faecaloma werd enkel waargenomen in een klinische studie bij een dosis van 500 mg driemaal daags (het dubbele van de aanbevolen dosering).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stijging van leverenzymen

Verhogingen van ALAT > 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) of AF > 2x ULN werden gemeld bij patiënten die met telotristat werden behandeld; de meeste gevallen werden gemeld bij gebruik van een hogere dosis (500 mg). Deze waren niet geassocieerd met gelijktijdige verhogingen van totaal serumbilirubine. De verhogingen waren grotendeels reversibel bij onderbreking van de behandeling of dosisverlaging of herstelden met behoud van de behandeling in dezelfde dosis. Voor de klinische aanpak van verhoogde leverenzymen, zie rubriek 4.4.

Maag-darmsstelselaandoeningen

De vaakst gemelde bijwerking bij patiënten die telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags kregen, was buikpijn (25,7%; 18/70) versus placebo (19,7%; 14/71). Opgezette buik werd gemeld bij 7,1% van de patiënten (5/70) die telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags kregen, versus 4,2% in de placebogroep (3/71). Flatulentie werd gezien bij 5,7% (4/70) en 1,4% (1/71) van de patiënten in respectievelijk de groep met telotristat-ethyl 250 mg en de placebogroep. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig en beperkten de studiebehandeling niet.

Constipatie werd gemeld bij 5,7% van de patiënten (4/70) in de groep met telotristat-ethyl 250 mg en bij 4,2% van de patiënten (3/71) in de placebogroep. In de totale veiligheidspopulatie (239 patiënten) werd ernstige constipatie waargenomen bij 3 patiënten die behandeld werden met een hogere dosis (500 mg).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering van telotristat bij de mens. Maag-darmstelselstoornissen waaronder misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie en braken werden gemeld bij gezonde personen die een enkelvoudige dosis van 1.500 mg innamen in een fase 1-studie.

Behandeling

De behandeling van overdosering moet een algemene symptomatische behandeling omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, diverse spijsverteringskanaal- en metabolismeproducten, ATC-code: A16AX15

Werkingsmechanisme

Zowel de prodrug (telotristat-ethyl) als zijn actieve metaboliet (telotristat) zijn remmers van L-tryptofaanhydroxylasen (TPH1 en TPH2, de snelheidsbeperkende stappen in de biosynthese van serotonine). Serotonine speelt een cruciale rol in de regulatie van verschillende belangrijke fysiologische processen, waaronder secretie, motiliteit, ontsteking en gevoel in het maag-darmkanaal, en wordt overdreven uitgescheiden bij patiënten met carcinoïdsyndroom. Via remming van perifere TPH1 vermindert telotristat de productie van serotonine, waardoor de symptomen geassocieerd met carcinoïdsyndroom afnemen.

Farmacodynamische effecten

In fase 1-studies leidde toediening van telotristat-ethyl bij gezonde personen (dosisbereik: 100 mg eenmaal daags tot 500 mg driemaal daags) tot statistisch significante dalingen ten opzichte van de baseline van serotonine in volbloed en 5-hydroxyindolazijnzuur in 24-uurs urine (u5-HIAA) in vergelijking met placebo.

Bij patiënten met carcinoïdsyndroom resulteerde telotristat in dalingen van u5-HIAA (zie tabel 3 voor TELESTAR en de informatie gegeven voor TELECAST). In beide fase 3-studies werden statistisch significante dalingen van u5-HIAA waargenomen voor telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags in vergelijking met placebo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van telotristat voor de behandeling van carcinoïdsyndroom bij patiënten met gemetastaseerde neuro-endocriene tumoren die SSA-therapie kregen, werd vastgesteld in een 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische fase 3-studie bij volwassen patiënten, die een 36 weken durende extensiestudie omvatte waarin alle patiënten werden behandeld met open-label telotristat (TELESTAR-studie).

In totaal 135 patiënten werden geëvalueerd voor werkzaamheid. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar (bereik: 37 tot 88 jaar), 52% waren mannen en 90% was blank. Alle patiënten hadden goed gedifferentieerde gemetastaseerde neuro-endocriene tumoren en carcinoïdsyndroom. Ze kregen SSA-therapie en hadden ≥ 4 maal per dag stoelgang (BM).

De studie omvatte een 12 weken durende, dubbelblinde behandelingsperiode (*double-blind treatment*; DBT) waarin de patiënten initieel placebo (n = 45), telotristat-ethyl 250 mg (n = 45) of een hogere dosis (telotristat-ethyl 500 mg; n = 45) driemaal daags kregen. Tijdens de studie mochten de patiënten rescue-geneesmiddel (kortwerkende SSA-therapie) en anti-diarreemiddelen gebruiken voor symptomatische verlichting, maar ze moesten een stabiele dosis langwerkende SSA-therapie gebruiken gedurende de hele duur van de DBT-periode. Xermelo werd ingenomen binnen de 15 minuten vóór of binnen 1 uur na voedsel.

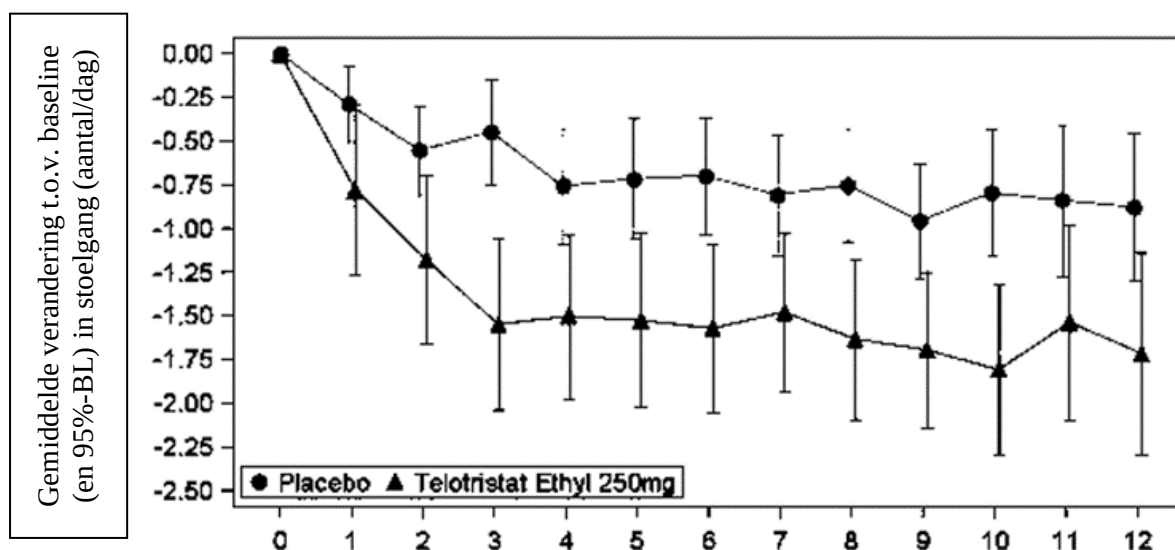
Tabel 2: BM-respons (TELESTAR-studie)

	Parameter	Placebo	Telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags
BM's/dag bij de baseline	Aantal patiënten	45	45
	Baseline gemiddelde (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primair eindpunt: verandering t.o.v. baseline in BM's/dag, gemiddeld berekend over 12 weken	Aantal patiënten	45	45
	Verandering, gemiddeld over 12 weken: gemiddelde (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Verschil LS (<i>Least square</i>) gemiddelde	---	-0,6
	97,5%-BL voor het verschil	---	-1,16, -0,06
	p-waarde	---	0,01
Percentage patiënten met duurzame respons^b	Aantal patiënten	45	45
	Responder, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
BM = bowel movement (stoelgang); SD = standaarddeviatie; BL = betrouwbaarheidslimieten. a. Covariantie-analyse met behandelingsgroep en stratificatie volgens urinair 5-HIAA-gehalte bij de randomisatie als vaste effecten en het aantal BM's bij baseline als vaste covariabele. b. Gedefinieerd als de proportie responders met $\geq 30\%$ afname van het dagelijks aantal BM's gedurende $\geq 50\%$ van de tijd tijdens de DBT-periode. c. $p=0,01$			

Wanneer het volledige effect van telotristat werd waargenomen (tijdens de laatste 6 weken van de DBT-periode), was de proportie responders met minstens 30% afname in BM 51% (23/45) in de groep met 250 mg versus 22% (10/45) in de placebogroep (*post-hoc* analyse).

In de 12 weken durende DBT-periode van de studie werd de gemiddelde wekelijkse afname van BM-frequentie met telotristat reeds waargenomen vanaf 3 weken, waarbij de grootste afname gebeurde tijdens de laatste 6 weken van de DBT-periode, in vergelijking met placebo (zie figuur 1).

Figuur 1 – Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in BM's volgens week van de studie tijdens de DBT-periode, intent-to-treat populatie



N.B.: Deze figuur toont het aritmetisch gemiddelde en de 95%-betrouwbaarheidslimieten (BL) (gebaseerd op een normale benadering) van de verandering ten opzichte van baseline in het dagelijks aantal keer stoelgang (aantal/dag), gemiddeld per week.

De proporties van patiënten die ten opzichte van de baseline een afname in dagelijkse BM-frequentie (gemiddeld over 12 weken) meldten, waren:

- Patiënten met een gemiddelde afname van minstens 1 keer stoelgang per dag: 66,7% (telotristat-ethyl 250 mg) en 31,1% (placebo);
- Patiënten met een gemiddelde afname van minstens 1,5 keer stoelgang per dag: 46,7% (telotristat-ethyl 250 mg) en 20,0% (placebo);
- Patiënten met een gemiddelde afname van minstens 2 keer stoelgang per dag: 33,3% (telotristat-ethyl 250 mg) en 4,4% (placebo).

Tabel 3: u5-HIAA-excretie bij de baseline en in week 12 (TELESTAR-studie)

	Parameter	Placebo	Telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags
u5-HIAA-excretie (mg/24 uur) bij de baseline	Aantal patiënten	44	42
	Baseline gemiddelde ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Procentuele verandering t.o.v. baseline in u5-HIAA-excretie (mg/24 uur) in week 12	Aantal patiënten	28	32
	Procentuele verandering in week 12: Gemiddelde (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Schatting van verschil tussen behandelingen (95%-BL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)

BL = betrouwbaarheidslimieten; SD = standaarddeviatie; u5-HIAA = urinair 5-hydroxyindolazijnzuur.

a. Baseline-gegevens gebaseerd op alle patiënten die over gegevens beschikten bij de baseline.

b. De statistische testen gebruikten een *blocked 2-sample Wilcoxon Rank Sum* statistiek (van Elteren test) gestratificeerd volgens de u5-HIAA-stratificatie bij de randomisatie. BL's waren gebaseerd op de *Hodges-Lehmann estimator* van het mediane gepaarde verschil.

c. p<0,001

Er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen voor de eindpunten van flushes (opvliegers) en buikpijn.

Een *post-hoc* analyse toonde aan dat het gemiddeld aantal dagelijkse injecties van kortwerkende SSA gebruikt voor rescue-therapie over de 12 weken durende DBT-periode 0,3 en 0,7 was in respectievelijk de groep met telotristat-ethyl 250 mg en de placebogroep.

Een substudie gebaseerd op een vooraf gespecificeerd interview van de patiënt bij stopzetting van de studie, werd uitgevoerd om de relevantie en de klinische betekenis van de symptoomverbeteringen te evalueren bij 35 patiënten. De vragen werden gesteld aan geblindeerde deelnemers om de graad van verandering die ervaren werd tijdens de studie, verder te karakteriseren. Er waren 12 patiënten die “zeer tevreden” waren, en al deze patiënten kregen telotristat. De proporties patiënten die “zeer tevreden” waren, waren 0/9 (0%) onder placebo, 5/9 (56%) onder telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags en 7/15 (47%) onder een hogere dosis van telotristat-ethyl.

In totaal 18 patiënten (13,2%) verlieten de studie vroegtijdig tijdens de 12 weken durende DBT-periode, 7 patiënten in de placebogroep, 3 in de groep met telotristat-ethyl 250 mg en 8 in de groep met hogere dosis. Aan het einde van de 12 weken durende DBT-periode startten 115 patiënten (85,2%) de 36 weken durende open-label extensieperiode, waarin bij alle patiënten de dosis stapsgewijs werd verhoogd naar een hogere dosis van telotristat-ethyl (500 mg) driemaal daags.

In een fase 3-studie met vergelijkbare opzet (TELECAST) werden in totaal 76 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar (bereik: 35 tot 84 jaar), 55% waren mannen en 97% was blank.

Alle patiënten hadden een goed gedifferentieerde gemetastaseerde neuro-endocriene tumor met carcinoïdsyndroom. De meeste patiënten (92,1%) hadden minder dan 4 BM's per dag en alle behalve 9 werden behandeld met SSA-therapie.

Het primair eindpunt was de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in u5-HIAA in week 12. De gemiddelde u5-HIAA-excretie bij de baseline was 69,1 mg/24 uur in de groep met 250 mg (n = 17) en 84,8 mg/24 uur in de placebogroep (n = 22). De procentuele verandering ten opzichte van de baseline in u5-HIAA-excretie in week 12 was +97,7% in de placebogroep versus -33,2% in de groep met 250 mg.

Het gemiddeld aantal dagelijkse BM's bij de baseline was 2,2 en 2,5 in respectievelijk de placebogroep (n = 25) en de groep met telotristat-ethyl 250 mg (n = 25). De verandering ten opzichte van de baseline in dagelijkse BM's gemiddeld berekend over 12 weken, was + 0,1 en - 0,5 in respectievelijk de placebogroep en de groep met 250 mg. Telotristat-ethyl 250 mg toonde aan dat de consistentie van de stoelgang, gemeten met de *Bristol Stool Form Scale*, verbeterd was vergeleken met placebo. Veertig percent van de patiënten (10/25) had een duurzame respons (zoals gedefinieerd in tabel 2) in de groep met telotristat-ethyl 250 mg, versus 0% in de placebogroep (0/26) (p = 0,001).

De lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van telotristat werd geëvalueerd in een ‘non-pivotal’ (niet-gerandomiseerd), multicenter, open label, lange-termijn fase 3-vervolgsonderzoek. Patiënten die hadden deelgenomen aan fase 2- of fase 3-onderzoek naar Xermelo bij carcinoïdsyndroom kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek met hetzelfde dosisniveau en regime als geïdentificeerd in het oorspronkelijke onderzoek, gedurende ten minste 84 weken behandeling. Er zijn hierbij geen nieuwe significante veiligheidssignalen geïdentificeerd.

Het secundaire doel van deze studie was om veranderingen in de kwaliteit van leven van patiënten tot en met week 84 te evalueren. Deze was over het algemeen stabiel gedurende de loop van de studie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xermelo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met carcinoïdsyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet werden gekarakteriseerd bij gezonde vrijwilligers en patiënten met carcinoïdsyndroom.

Absorptie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werd telotristat-ethyl snel geabsorbeerd en bijna volledig omgezet tot zijn actieve metaboliet. Piek-plasmawaarden van telotristat-ethyl werden bereikt in 0,53 tot 2,00 uur en van de actieve metaboliet in 1,50 tot 3,00 uur na orale toediening. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 500 mg telotristat-ethyl (tweemaal de aanbevolen dosis) aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand waren de gemiddelde C_{max} en AUC_{0-inf} respectievelijk 4,4 ng/ml en 6,23 ng*u/ml voor telotristat-ethyl. De gemiddelde C_{max} en AUC_{0-inf} waren respectievelijk 610 ng/ml en 2.320 ng*u/ml voor telotristat.

Bij patiënten met carcinoïdsyndroom die langwerkende SSA-therapie kregen, was er ook een snelle conversie van telotristat-ethyl tot zijn actieve metaboliet. Een hoge variabiliteit (% variatiecoëfficiënt (VC) bereik van 18% tot 99%) in de parameters van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet werd waargenomen binnen de totale farmacokinetiek. De gemiddelde farmacokinetische parameters voor telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet bleken ongewijzigd te zijn tussen week 24 en week 48, wat het bereiken van *steady state* op of vóór week 24 suggereert.

Voedseleffect

In een studie naar het effect van voedsel resulteerde de toediening van telotristat-ethyl 500 mg met een vetrijke maaltijd in een hogere blootstelling aan de oorspronkelijke component (C_{max} , AUC_{0-12h} en $AUC_{0-∞}$ respectievelijk 112%, 272% en 264% hoger in vergelijking met de nuchtere toestand) en zijn actieve metaboliet (C_{max} , AUC_{0-12h} en $AUC_{0-∞}$ respectievelijk 47%, 32% en 33% hoger in vergelijking met de nuchtere toestand).

Distributie

Zowel telotristat-ethyl als zijn actieve metaboliet zijn > 99% gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Na orale toediening ondergaat telotristat-ethyl hydrolyse via carboxylesterasen tot zijn actieve en majeure metaboliet. De enige metaboliet van telotristat (actieve metaboliet) die consistent > 10% van het totale geneesmiddel-gerelateerd materiaal in plasma uitmaakte, was zijn oxydatief gedecarboxyleerde, gedeamineerde, metaboliet, LP-951757. Systemische blootstelling aan LP-951757 was ongeveer 35% van de systemische blootstelling aan telotristat (actieve metaboliet) in de massa-balansstudie. LP-951757 was farmacologisch inactief ten opzichte van TPH1 *in vitro*.

Interacties

Cytochromen

CYP2B6

In vitro veroorzaakte telotristat (actieve metaboliet) een concentratieafhankelijke verhoging in CYP2B6-mRNA-niveau (> 2-voudige verhoging en > 20% van de positieve controle, met een maximaal waargenomen effect gelijkaardig aan de positieve controle), wat mogelijke inductie van CYP2B6 suggereert (zie rubriek 4.5).

CYP3A4

Voor telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet werd niet aangetoond dat ze CYP3A4-inducerend zijn bij systemisch relevante concentraties, gebaseerd op *in vitro* bevindingen. Het potentieel van telotristat-ethyl als inducerend voor CYP3A4 werd niet geëvalueerd bij concentraties die te verwachten zijn op het niveau van de darmen, omwille van zijn lage oplosbaarheid *in vitro*.

In vitro treedt telotristat-ethyl in een allosterische interactie met CYP3A4, wat tegelijk resulteert in een verminderde omzetting van midazolam naar 1'-OH-MDZ en een toegenomen omzetting naar 4-OH-MDZ.

Een *in vivo* uitgevoerde klinische geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie met midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) was, na toediening van meerdere doses van telotristat-ethyl, de systemische blootstelling aan gelijktijdig gebruikt midazolam significant gedaald (zie rubriek 4.5). Wanneer 3 mg midazolam oraal tegelijk werd toegediend na 5 dagen behandeling met telotristat-ethyl 500 mg driemaal daags (tweemaal de aanbevolen dosering), waren de gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ voor midazolam afgenomen met respectievelijk 25% en 48%, vergeleken met toediening van midazolam alleen. De gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\infty}$ voor de actieve metaboliet, 1'-hydroxymidazolam, waren ook afgenomen, met respectievelijk 34% en 48%.

Andere CYP's

Gebaseerd op *in vitro* bevindingen wordt geen klinisch relevante interactie verwacht met andere cytochromen P450.

Carboxylesterases

IC_{50} van remming door loperamide van het metabolisme van telotristat-ethyl door CES2 was 5,2 μM (zie rubriek 4.5).

Telotristat-ethyl remde CES2 *in vitro* met een IC_{50} -waarde van ongeveer 0,56 μM .

Transporteiwitten

P-glycoproteïne (P-gp) en multidrugresistentie-geassocieerd proteïne 2 (MRP-2)

In vitro remde telotristat-ethyl P-gp, maar zijn actieve metaboliet remde P-gp niet bij klinisch relevante concentraties.

Telotristat-ethyl remde MRP2-gemedieerd transport (98% remming).

In een specifieke klinische geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie waren de $C_{\max}$ en de AUC van fexofenadine (een substraat van P-gp en van MRP-2) met 16% toegenomen wanneer een enkelvoudige dosis van 180 mg fexofenadine oraal tegelijk werd toegediend met telotristat-ethyl 500 mg driemaal daags (tweemaal de aanbevolen dosering) gedurende 5 dagen. Gebaseerd op de waargenomen kleine toename zijn klinische belangrijke interacties met substraten van P-gp en MRP-2 onwaarschijnlijk.

Breast cancer resistance protein (BCRP)

In vitro remde telotristat-ethyl BCRP ($IC_{50} = 20 \mu\text{M}$), maar zijn actieve metaboliet telotristat vertoonde geen significante remming van BCRP-activiteit ($IC_{50} > 30 \mu\text{M}$). Het potentieel voor geneesmiddelinteractie *in vivo* via remming van BCRP wordt als laag beschouwd.

Andere transporteiwitten

Gebaseerd op *in vitro* bevindingen worden geen klinisch relevante interacties verwacht met andere transportereiwitten.

Kortwerkend octreotide

Een studie die het effect van kortwerkend octreotide (3 dosissen van 200 μg elk met 8 uur tussentijd subcutaan geïnjecteerd) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van telotristat-ethyl 500 mg bij normale gezonde vrijwilligers onderzocht, toonde een afname van 86% en 81% van geometrisch gemiddelde $C_{\max}$ en $AUC_{0-\text{last}}$ van telotristat-ethyl (zie rubriek 4.5). Verminderde blootstelling werd niet waargenomen in een 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische klinische studie bij volwassen patiënten met carcinoïdsyndroom, die langwerkende SSA-therapie kregen.

Farmacokinetische/farmacodynamische verband(en)

Zuurremmers

Gelijktijdig gebruik van telotristat-etipraat (Xermelo, het hippuraat zout van telotristat-ethyl) met zuurremmers (omeprazol en famotidine) toonde aan dat de AUC-waarde van telotristat-ethyl 2 tot 3 maal was toegenomen, terwijl de AUC-waarde van de actieve metaboliet (telotristat) niet was veranderd. Aangezien telotristat-ethyl snel wordt omgezet in zijn actieve metaboliet, die meer dan 25 maal actiever is dan telotristat-ethyl, zijn er geen dosisaanpassingen nodig wanneer Xermelo wordt gebruikt met zuurremmers.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 500 mg [^{14}C]-telotristat-ethyl werd ongeveer 93% van de dosis teruggevonden. Het grootste deel werd geëlimineerd via de feces.

Telotristat-ethyl en telotristat hebben een lage renale eliminatie na orale toediening (minder dan 1% van de dosis wordt teruggevonden in de urine).

Na een eenmalige orale dosis van 250 mg telotristat-ethyl bij gezonde vrijwilligers lagen de urineconcentraties van telotristat-ethyl dicht bij of onder de kwantificatielimiet ($< 0,1$ ng/ml). De renale klaring van telotristat was 0,126 l/u.

De ogenschijnlijke halfwaardetijd van telotristat-ethyl bij normale gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 500 mg [^{14}C]-telotristat-ethyl was ongeveer 0,6 uur en van zijn actieve metaboliet 5 uur. Na toediening van 500 mg driemaal daags was de ogenschijnlijke terminale halfwaardetijd ongeveer 11 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij patiënten behandeld met 250 mg driemaal daags werd een lichte accumulatie van telotristat waargenomen met een mediane accumulatieverhouding gebaseerd op de $\text{AUC}_{0-4\text{u}}$ van 1,55 [minimum, 0,25; maximum, 5,00; $n = 11$; week 12], met een hoge intersubject variabiliteit (% VC = 72%). Bij patiënten behandeld met 500 mg driemaal daags (tweemaal de aanbevolen dosering) werd een mediane accumulatieverhouding gebaseerd op de $\text{AUC}_{0-4\text{u}}$ van 1,095 [minimum, 0,274; maximum, 11,46; $n = 16$; week 24] waargenomen, met een hoge intersubject variabiliteit (% VC = 141,8%). Gebaseerd op de hoge intersubject variabiliteit die werd waargenomen, kan accumulatie in een subset van patiënten met carcinoïdsyndroom niet worden uitgesloten.

Speciale populaties

Ouderen

De invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet is niet afdoende geëvalueerd. Er werden geen specifieke studies uitgevoerd binnen de oudere populatie.

Nierfunctiestoornissen

Een studie werd uitgevoerd om de impact van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van een eenmalige dosis van telotristat-ethyl 250 mg te onderzoeken. In deze studie werden acht personen met ernstige tot matige nierfunctiestoornis waarvoor geen dialyse vereist was [$\text{eGFR} \leq 33$ ml/min bij screening en ≤ 40 ml/min de dag voor de toediening] geïncubeerd en acht personen met een gezonde tot licht verstoorde nierfunctie [$\text{eGFR} \geq 88$ ml/min bij screening en ≥ 83 ml/min de dag voor de toediening].

Bij de personen met ernstige tot matige nierfunctiestoornis werd een stijging (1,3 maal) in piekblootstelling C_{max} van telotristat-ethyl en een stijging ($< 1,52$ maal) in plasmablootstelling (AUC) en C_{max} van zijn actieve metaboliet telotristat waargenomen, vergeleken met de personen met een gezonde tot licht verstoorde nierfunctie.

De variabiliteit van de belangrijkste plasma PK-parameters van LP-778902 was hoger bij de personen met ernstige tot matige nierfunctiestoornis, met een variatiecoëfficiënt (CV%) in een range van 53,3%

voor $C_{\max}$ tot 77,3% voor AUC, vergeleken met 45,4% voor $C_{\max}$ en 39,7% voor AUC bij de personen met respectievelijk een gezonde tot een licht verstoorde nierfunctie.

De toediening van een eenmalige dosis van 250 mg werd goed verdragen bij personen met ernstige tot matige nierfunctiestoornis.

Over het algemeen resulteerde ernstige tot matige nierfunctiestoornis niet in een klinisch relevante verandering in het PK-profiel of de veiligheid van telotristat-ethyl en zijn metaboliet telotristat. Daarom lijkt een dosisaanpassing niet nodig te zijn bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse nodig hebben. Gezien de hoge variabiliteit die waargenomen werd, wordt uit voorzorg aanbevolen om patiënten met ernstige nierfunctiestoornis te controleren op tekenen van verminderde verdraagbaarheid.

De werkzaamheid en de veiligheid bij patiënten met nierziekte in een eindstadium die dialyse nodig hebben ($eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ waarvoor dialyse vereist is), werden niet vastgesteld.

Leverfunctiestoornissen

Een studie in verband met leverfunctiestoornissen werd uitgevoerd bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis en bij gezonde personen. Bij een enkelvoudige dosis van 500 mg, waren de blootstellingen aan de oorspronkelijke component en zijn actieve metaboliet (gebaseerd op $AUC_{0-\text{last}}$) hoger bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (respectievelijk 2,3- en 2,4-maal) en bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (respectievelijk 3,2- en 3,5-maal) in vergelijking met gezonde personen. De toediening van een enkelvoudige dosis van 500 mg werd goed verdragen. Een verlaging van de dosis kan nodig zijn bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-score A en B) op basis van de verdraagbaarheid. (zie rubriek 4.2).

Een verdere studie in verband met leverfunctiestoornissen werd uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en bij gezonde personen. Bij een enkelvoudige dosis van 250 mg, was de blootstelling aan de oorspronkelijke component (AUC_t en $C_{\max}$) verhoogd met respectievelijk 317,0% en 529,5%, en was de blootstelling aan de actieve metaboliet (AUC_t , AUC_{inf} , en $C_{\max}$) verhoogd met respectievelijk 497%, 500%, en 217%, in vergelijking met personen met een normale leverfunctie. Bovendien was de gemiddelde halveringstijd van de actieve metaboliet verhoogd, d.w.z. de gemiddelde halveringstijd was 16,0 uur bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met 5,47 uur bij gezonde personen. Gebaseerd op deze bevindingen, wordt het gebruik van telotristat-etipraat niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij ratten werd een daling in cerebraal serotonine (5-HT) waargenomen bij dosissen $\geq 1.000 \text{ mg/kg/dag}$ telotristat-etipraat per os. De cerebrale 5-HIAA-spiegels waren ongewijzigd bij alle dosissen van telotristat-ethyl die bestudeerd werden. Dit is ongeveer 14 keer de blootstelling bij de mens (AUC_{totaal}) bij de maximale aanbevolen menselijke dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902.

In een 26 weken durende studie naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten werd een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 50 mg/kg/dag vastgesteld. Dit is ongeveer 0,4 keer de blootstelling bij de mens (AUC_{totaal}) bij de MRHD van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902. Bij dosissen van 200 en 500 mg/kg/dag werd degeneratie/necrose in de niet-glandulaire en glandulaire delen van de maag en/of toename van proteïnedruppels in de glandulaire delen waargenomen. De microscopische veranderingen in de gastro-intestinale tractus keerden om met een 4 weken durende herstelperiode. De relevantie van deze gastro-intestinale bevindingen voor de mens is onbekend.

Bij honden werden dalingen in cerebrale 5-HT- en 5-HIAA-spiegels waargenomen bij respectievelijk dosissen van 200 mg/kg/dag en 30 mg/kg/dag telotristat-etipraat per os. Dit is ongeveer 21 keer de blootstelling bij de mens (AUC_{totaal}) bij de MRHD van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902. Er werd geen daling in cerebrale 5-HT- en 5-HIAA-spiegels waargenomen na intraveneuze toediening van de actieve metaboliet. De klinische betekenis van de daling in cerebraal 5-HIAA met of zonder een gelijktijdige daling in cerebraal 5-HT is onbekend.

In een 39 weken durende studie naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden werd een NOAEL van 300 mg/kg/dag vastgesteld. De klinische tekenen waren beperkt tot een toename van de frequentie van vloeibare ontlasting in alle dosissen. Dit is ongeveer 20 keer de blootstelling bij de mens (AUC_{totaal}) bij de MRHD van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902.

Het carcinogeen potentieel van telotristat-etipraat werd bestudeerd in transgene muizen (26 weken) en ratten (104 weken). Deze studies bevestigden dat telotristat in beide species in beide geslachten de incidentie van tumoren niet verhoogde, bij doseringen die overeenkomen met een blootstelling van ongeveer 10 tot 15 maal en 2 tot 4,5 maal de blootstelling aan de actieve metaboliet bij de maximum aanbevolen dosering bij mensen (MRHD), in respectievelijk muizen en ratten.

Bij ratten waren er geen neveneffecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Prenatale ontwikkeling bij ratten en konijnen werd beïnvloed door toegenomen prenatale sterfte (toegenomen vroege en late resorpties), terwijl er geen neveneffecten werden vastgesteld bij postnatale ontwikkeling bij ratten. De NOAEL voor de paternale/maternale/prenatale en postnatale toxiciteit is 500 mg/kg/dag bij ratten, wat overeenstemt met 3 tot 4 keer de geschatte blootstelling bij de mens (AUC_{0-24}) voor de actieve metaboliet LP-778902 bij de MRHD. Bij konijnen is de NOAEL voor maternale en prenatale toxiciteit 125 mg/kg/dag, wat overeenstemt met 1,5 tot 4 keer de geschatte blootstelling bij de mens (AUC_{0-24}) voor de actieve metaboliet LP-778902 bij de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose
Hydroxypropylcellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PCTFE/PVC/Al

De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten van 90 en 180 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2017
Datum van laatste verlenging: 14 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankrijk

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xermelo 250 mg filmomhulde tabletten
Telotristat-ethyl

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat telotristat-etipraat overeenkomend met aan 250 mg telotristat-ethyl.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

90 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

xermelo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xermelo 250 mg filmomhulde tabletten
Telotristat-ethyl

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB SAS

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Xermelo 250 mg filmomhulde tabletten telotristat-ethyl

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xermelo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xermelo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Xermelo?

Dit geneesmiddel bevat de werkzame stof telotristat-ethyl.

Waarvoor wordt Xermelo gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen met een aandoening genaamd 'carcinoïdsyndroom'. Dit is wanneer een tumor, een zogenaamde 'neuro-endocriene tumor', het hormoon serotonine in uw bloedbaan afgeeft.

Uw arts zal dit geneesmiddel voorschrijven:

als uw diarree niet goed onder controle wordt gehouden met injecties van andere geneesmiddelen genaamd 'somatostatine-analogen' (lanreotide of octreotide). U moet de injecties van deze andere geneesmiddelen blijven gebruiken terwijl u Xermelo gebruikt.

Hoe werkt Xermelo?

Wanneer de tumor te veel serotonine in uw bloedbaan afgeeft, kunt u diarree krijgen.

Dit geneesmiddel werkt door de hoeveelheid serotonine te verlagen die door de tumor wordt aangemaakt. Het zal uw diarree verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u leverproblemen heeft. Dit is omdat dit geneesmiddel niet aangeraden wordt voor gebruik bij patiënten met ernstige leverproblemen. Uw arts kan beslissen uw dagelijkse dosis van dit

geneesmiddel te verminderen als uw leverfunctiestoornis als licht tot matig wordt beschouwd. Uw arts zal uw leverfunctie ook opvolgen (regelmatig controleren).

- Als u nierziekte in een eindstadium heeft of dialyse nodig heeft, spreek dan met uw arts. Dit is omdat dit geneesmiddel niet werd getest bij patiënten met nierziekte in een eindstadium, waarvoor dialyse vereist is.

Let op voor bijwerkingen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u een van de volgende klachten en symptomen opmerkt die erop wijzen dat uw lever mogelijk niet goed werkt:

- onverklaarbare misselijkheid of braken, abnormaal donkere urine, gele huid of ogen, pijn in de rechterbovenhoek van de buik.

Uw arts zal bloedonderzoek uitvoeren om uw leverfunctie te controleren en beslissen of u dit geneesmiddel moet blijven gebruiken.

Neem contact op met uw arts of apotheker:

- als u zich neerslachtig, depressief voelt, of als u voelt dat u geen interesse of plezier heeft in uw normale activiteiten terwijl u dit middel gebruikt, omdat depressie, depressieve stemming en verminderde interesse werden gemeld bij patiënten behandeld met telotristat.
- als u tekenen van verstopping (obstipatie) vertoont, want telotristat vermindert het aantal keren stoelgang per dag.

Testen

- Uw arts kan bloedonderzoek uitvoeren voordat u start met dit geneesmiddel en terwijl u het gebruikt. Dit is om te controleren of uw lever normaal functioneert.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Xermelo wordt niet aanbevolen voor kinderen of jongeren. Dit is omdat dit middel niet werd bestudeerd bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Xermelo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat Xermelo invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen, of andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Xermelo. Dit kan betekenen dat uw arts de dosis die u inneemt, moet veranderen.

Vertel uw arts of apotheker wanneer u een van de onderstaande geneesmiddelen gebruikt, heeft gebruikt of van plan bent te gaan gebruiken:

- geneesmiddelen voor diarree. Xermelo en deze geneesmiddelen verminderen het aantal keren stoelgang en bij gelijktijdig gebruik kunnen ze ernstige verstopping veroorzaken. Het kan nodig zijn dat uw arts de dosering van uw medicijnen wijzigt.
- geneesmiddelen om epilepsie te behandelen, zoals valproïnezuur.
- geneesmiddelen om uw neuro-endocriene tumor te behandelen, zoals sunitinib of everolimus.
- geneesmiddelen om depressie te behandelen, zoals bupropion of sertraline.
- geneesmiddelen om afstoting na orgaantransplantatie te vermijden, zoals ciclosporine.
- geneesmiddelen om cholesterol te verlagen, zoals simvastatine.
- orale voorbehoedsmiddelen ("de pil"), zoals ethinylestradiol.
- geneesmiddelen om hoge bloeddruk te behandelen, zoals amlodipine.
- geneesmiddelen om bepaalde types kanker te behandelen, zoals irinotecan, capecitabine en flutamide.
- geneesmiddelen om de kans op vorming van bloedstolsels te verminderen, zoals prasugrel.
- octreotide: als u behandeling met subcutane octreotide-injecties nodig heeft, mag u uw injectie pas krijgen na minstens 30 minuten nadat u Xermelo heeft ingenomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag dit geneesmiddel niet innemen wanneer u zwanger bent of mogelijk zwanger wilt worden. Het is niet bekend of dit geneesmiddel gevolgen heeft voor de baby.

- Vrouwen moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken terwijl ze dit geneesmiddel gebruiken.
- Geef geen borstvoeding terwijl u Xermelo gebruikt, omdat het geneesmiddel via de moedermelk doorgegeven zou kunnen worden aan uw baby en schadelijk kan zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xermelo kan een klein effect hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen. Als u zich moe voelt, moet u wachten tot u zich beter voelt voordat u gaat rijden of apparaten of machines gaat gebruiken.

Xermelo bevat lactose

Xermelo bevat lactose (een soort suiker). Wanneer uw arts u verteld heeft dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Xermelo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De aanbevolen dosering is één tablet (250 mg) driemaal per dag. De maximum dosis van Xermelo is 750 mg in 24 uur.

Uw arts zal beslissen hoe lang u Xermelo moet innemen.

Wanneer u leverproblemen heeft, kan uw arts beslissen om uw dagelijkse dosis Xermelo te verminderen.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem dit geneesmiddel altijd in bij een maaltijd of met wat voedsel.
- U zou nog steeds injecties van somatostatine-analogen (lanreotide of octreotide) moeten krijgen terwijl u Xermelo gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

U kunt misselijk zijn, braken, diarree of buikpijn hebben. Neem contact op met een arts. Neem de verpakking van dit geneesmiddel met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u vergeten bent een dosis in te nemen, dan neemt u uw volgende dosis in wanneer het hier tijd voor is en slaat u de vergeten dosis over.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Xermelo zonder met uw arts te hebben overlegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u een van volgende bijwerkingen opmerkt:

- misselijkheid of braken, abnormaal donkere urine, gele huid of ogen, pijn in de rechterbovenhoek van de buik. Dit kunnen tekenen zijn dat uw lever niet goed werkt. Dit kan ook aangetoond worden door veranderingen in de resultaten van bloedonderzoek, zoals verhoogde leverenzymen: gamma-glutamyltransferase (heel vaak, komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), transaminasen en alkalische fosfatase in bloed (vaak, komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Overige bijwerkingen

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u een van volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- buikpijn (abdominale pijn)
- zich vermoeid of zwak voelen (vermoeidheid)
- zich ziek voelen (misselijkheid)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- winderigheid
- koorts
- hoofdpijn
- verstopping (constipatie)
- opgezwollen buik
- verminderde eetlust
- zwelling (vasthouden van vocht in het lichaam)
- depressie, u kunt een verminderd zelfbeeld, gebrek aan motivatie, verdriet of een slecht humeur ervaren

Soms voorkomende bijwerkingen (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Effecten op de stoelgang (verstopping van de darm, harde brok ontlasting) die u kunt ervaren, verstopping, waterige diarree, bleke huid (anemie), misselijkheid, braken, gewichtsverlies, rugpijn of maagpijn, in het bijzonder na het eten, of een afname van plashoeveelheid (urineren).
- **Informeer onmiddellijk uw arts** als u een van de volgende bijwerkingen ondervindt:
- Ademhalingsproblemen, snelle hartslag, koorts, incontinentie (oncontroleerbaar plassen), verwarring, duizeligheid of opwindig.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige wanneer u een van bovenstaande bijwerkingen opmerkt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is telotristat-ethyl. Elke filmomhulde tablet bevat telotristat-etipraat overeenkomend met 250 mg telotristat-ethyl.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud van de tablet: lactose (zie rubriek 2 onder ‘**Xermelo bevat lactose**’), hydroxypropylcellulose, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat en colloïdaal watervrij siliciumdioxide.
Filmomhulling: poly(vinylalcohol) (E1203), titaandioxide (E171), macrogol 3350 (E1521) en talk (E553b).

Hoe ziet Xermelo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, filmomhuld en ovaal van vorm. Elke tablet is ongeveer 17 mm lang en 7,5 mm breed met “T-E” ingeslagen op één kant en “250” op de andere kant. De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/PVC/Aluminium. De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos.

Dozen van 90 en 180 tabletten. Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrijk

Fabrikant

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
Frankrijk

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.