# ANEXO I

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xermelo 250 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém etiprato de telotristate equivalente a 250 mg de telotristate de etilo.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 168 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos ovais brancos a esbranquiçados revestidos por película (aproximadamente 17 mm de comprimento por 7,5 mm de largura) com 'T-E' gravado num lado e '250' gravado no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Xermelo é indicado para o tratamento da diarreia da síndrome carcinoide em combinação com a terapêutica com análogos da somatostatina (SSA) em adultos inadequadamente controlados pela terapêutica com SSA.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é 250 mg três vezes ao dia (tid).

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é alcançada geralmente nas 12 semanas após início do tratamento.
Recomenda-se reavaliar o benefício em continuar a terapêutica num doente que não responda dentro deste período de tempo.

Com base na elevada variabilidade inter-individual observada, não se pode excluir uma acumulação num subgrupo de doentes com síndrome carcinoide. Assim sendo, a ingestão de doses mais elevadas não é recomendada (ver secção 5.2).

*Doses esquecidas*
No caso de falha de uma dose, os doentes devem tomar a dose seguinte na próxima hora agendada. Os doentes não devem tomar uma dose dupla para compensar a dose em falta.

*Populações especiais*

*Idosos*

Não existem recomendações de dose específicas para doentes idosos (ver secção 5.2).

*Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou severa, que não necessitem de diálise (ver secção 5.2). Como medida de precaução, recomenda-se que os doentes com insuficiência renal severa sejam monitorizados quanto a sinais de diminuição da tolerância.

A utilização de Xermelo não está recomendada em doentes com doença renal terminal que necessitem de diálise (eGFR < 15 ml/min que requeira diálise) uma vez que não foi estabelecida a eficácia e segurança de Xermelo nestes doentes.

*Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child Pugh), pode ser necessário reduzir a dose para 250 mg duas vezes ao dia de acordo com a tolerabilidade. Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child Pugh), pode ser necessário reduzir a dose para 250 mg uma vez ao dia de acordo com a tolerabilidade. O uso de telotristate não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child Pugh) (ver secção 5.2).

*População pediátrica*

Não existe utilização relevante de telotristate na população pediátrica para a indicação de síndrome carcinoide.

Modo de administração

Via oral
Xermelo deve ser tomado com alimentos (ver secções 5.1 e 5.2).

## 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aumento das enzimas hepáticas

Foi observado aumento das enzimas hepáticas em estudos clínicos (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização laboratorial das enzimas hepáticas antes e durante a terapêutica com telotristate conforme indicação clínica. Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se a monitorização contínua de reações adversas e do agravamento da função hepática.
Nos doentes que desenvolvam sintomas sugestivos de disfunção hepática deve ser feito o doseamento das enzimas hepáticas e descontinuar o telotristate se houver suspeita de lesão hepática. A terapêutica com telotristate não deve ser retomada a menos que a lesão hepática possa ser explicada por outra causa.

Obstipação

Telotristate reduz a frequência dos movimentos intestinais (BM). Foi notificada obstipação em doentes que usaram uma dose mais elevada (500 mg). Os doentes devem ser monitorizados relativamente a

sinais e sintomas de obstipação. Se surgir obstipação, deve-se reavaliar o uso de telotristate e de outras terapêuticas concomitantes que afetem a motilidade intestinal.

Transtornos depressivos

Foram reportados casos de depressão, humor depressivo e perda de interesse em alguns doentes tratados com telotristate em estudos clínicos e após a comercialização (ver secção 4.8). Os doentes devem ser alertados para notificarem aos seus médicos quaisquer sintomas de depressão, humor depressivo e perda de interesse.

Excipientes

*Lactose*
Xermelo contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

*Sódio*
Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre o Xermelo

*Octreotido de ação curta*
A administração concomitante de octreotido de ação curta com Xermelo diminuiu de forma significativa a exposição sistémica ao telotristate de etilo e ao telotristate, o metabolito ativo (ver secção 5.2). O octreotido de ação curta deve ser administrado pelo menos 30 minutos após a administração de Xermelo caso seja necessário tratamento com octreotido de ação curta em associação ao Xermelo.

*Inibidores da Carboxilesterase 2 (CES)*
A $IC_{50}$ da inibição da loperamida sobre o metabolismo do telotristate de etilo pela CES2 foi de 5,2 μM (ver secção 5.2). Em estudos clínicos de fase III, o telotristate foi associado com loperamida por rotina, sem evidência de problemas de segurança.

Efeitos do Xermelo sobre outros medicamentos

*Substratos do CYP2B6*
O telotristate induziu o CYP2B6 *in vitro* (ver secção 5.2). O uso concomitante de Xermelo pode diminuir a eficácia de medicamentos que são substratos do CYP2B6 (como por exemplo ácido valpróico, bupropiona, sertralina), diminuindo a sua exposição sistémica. Recomenda-se monitorizar uma eficácia sub-ótima.

*Substratos do CYP3A4*
O uso concomitante de Xermelo pode diminuir a eficácia de medicamentos que são substratos do CYP3A4 (como por exemplo midazolam, everolímus, sunitinib, sinvastatina, etinilestradiol, amlodipina, ciclosporina ...), diminuindo a sua exposição sistémica (ver secção 5.2). Recomenda-se monitorizar uma eficácia sub-ótima.

*Substratos da Carboxilesterase 2 (CES2)*
A utilização concomitante de Xermelo pode alterar a exposição de medicamentos que são substratos da CES2 (por ex. prasugrel, irinotecano, capecitabina e flutamida) (ver secção 5.2). Se não for possível evitar a co-administração, monitorizar quanto a uma eficácia sub-ótima e reações adversas.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres em idade fértil devem ser avisadas para utilizarem uma contraceção adequada durante o tratamento com telotristate.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso de telotristate de etilo em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Xermelo não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem contraceção.

Amamentação

Desconhece-se se o telotristate de etilo e o seu metabolito são excretados no leite materno humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Xermelo não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre o efeito do telotristate na fertilidade humana. O telotristate não afetou a fertilidade em estudos com animais (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xermelo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Pode ocorrer fadiga após a administração do telotristate, os doentes com fadiga devem ser avisados para não conduzirem ou utilizarem máquinas até que os sintomas desapareçam (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do Perfil de Segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência em doentes tratados com telotristate foram dor abdominal (26%), aumento da gama-glutamiltransferase (11%) e fadiga (10%). Estas reações foram, de uma forma geral, de intensidade leve ou moderada. A reação adversa notificada com maior frequência que levou à descontinuação do telotristate foi dor abdominal em 7,1% dos doentes (5/70).

Lista tabelada de reações adversas

Na Tabela 1 encontram-se listadas as reações adversas notificadas num conjunto de dados de segurança combinado de 70 doentes com síndrome carcinoide que receberam 250 mg de telotristate de etilo três vezes ao dia (tid) em associação a terapêutica com SSA em estudos clínicos controlados com placebo. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA e por frequência usando a seguinte convenção: muito frequente (≥1/10), frequente (≥1/100 a <1/10), pouco frequente (≥1/1 000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1 000), muito rara (<1/10 000) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade

**Tabela 1 – Reações adversas notificadas em doentes tratados com Xermelo**

| Classe de sistemas de órgãos | Muito frequente | Frequente | Pouco frequentes |
|---|---|---|---|
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | Diminuição do apetite | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | | Depressão, humor depressivo | |
| Doenças do sistema nervoso | | Cefaleia | |
| Doenças gastrointestinais | Dor abdominal[a], náuseas | Distensão abdominal, obstipação, flatulência | Fecaloma[c], obstrução intestinal |
| Afeções hepatobiliares | Aumento da gama-glutamiltransferase[b] | Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento da aspartato aminotransferase (AST), aumento da fosfatase alcalina (ALP) | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga | Edema periférico, pirexia | |

[a] Dor abdominal (incluindo dor abdominal superior e inferior)
[b] Aumento da gama-glutamiltransferase (incluindo os termos preferidos aumento da gama-glutamiltransferase, gama-glutamiltransferase e teste da função hepática alterado / aumento das enzimas hepáticas com aumento da gama-glutamiltransferase).
[c] Foi observado fecaloma apenas num ensaio clínico a uma dose de 500 mg duas vezes ao dia (dobro da dose recomendada).

Descrição de reações adversas selecionadas

*Aumento das enzimas hepáticas*
Foram notificados aumentos da ALT > 3 vezes o limite superior normal (ULN) ou da ALP > 2 ULN em doentes que receberam terapêutica com telotristate, sendo a maioria dos casos notificados com uma dose mais elevada (500 mg). Estes não foram associados a aumentos concomitantes da bilirrubina sérica total. Os aumentos foram facilmente reversíveis com a interrupção ou redução da dose, ou reverteram enquanto se mantinha o tratamento com a mesma dose. Para controlo clínico do aumento das enzimas hepáticas, ver secção 4.4.

*Doenças gastrointestinais*
O evento adverso notificado com maior frequência em doentes que receberam 250 mg de telotristate de etilo tid foi dor abdominal (25,7%; 18/70) *versus* placebo (19,7%; 14/71). Foi notificada distensão abdominal em 7,1% dos doentes (5/70) que receberam 250 mg de telotristate de etilo tid *versus* 4,2% no grupo de placebo (3/71). Foi observada flatulência em 5,7% dos doentes (4/70) e 1,4% (1/71) nos grupos de 250 mg de telotristate de etilo e de placebo, respetivamente. A maioria dos acontecimentos foram de intensidade leve ou moderada e não limitaram o tratamento em estudo.
Foi notificada obstipação em 5,7% dos doentes (4/70) do grupo de 250 mg de telotristate de etilo e em 4,2% dos doentes (3/71) do grupo de placebo. Foi observada obstipação grave em 3 doentes tratados com uma dose mais elevada (500 mg) na população de segurança global (239 doentes).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

Sintomas

Existe uma experiência clínica limitada de sobredosagem com telotristate em seres humanos. Foram reportados distúrbios gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia, dor abdominal, obstipação e vómitos em indivíduos saudáveis com uma dose única de 1 500 mg num estudo de fase 1.

Tratamento

O tratamento de uma sobredosagem deverá incluir o controlo sintomático geral.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do trato alimentar e metabolismo, Vários medicamentos do trato alimentar e metabolismo, código ATC: A16AX15

Mecanismo de ação

Tanto o pró-fármaco (telotristate de etilo) como o seu metabolito ativo (telotristate) são inibidores das hidroxilases do L-triptofano (TPH1 e TPH2, as etapas limitantes da velocidade da biossíntese da serotonina). A serotonina desempenha um papel crítico na regulação de vários processos fisiológicos principais, incluindo a secreção, motilidade, inflamação e sensação do trato gastrointestinal, e é segregada em excesso em doentes com síndrome carcinoide. Através da inibição da TPH1 periférica, o telotristate reduz a produção de serotonina, aliviando assim os sintomas associados à síndrome carcinoide.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos de fase 1, a dosagem com telotristate de etilo a indivíduos saudáveis (intervalo de dose: 100 mg uma vez por dia a 500 mg tid) produziu reduções estatisticamente significativas a partir da *baseline* da serotonina total no sangue e do ácido 5-hidroxiindolacético urinário de 24 horas (u5-HIAA) em comparação com o placebo.
Em doentes com síndrome carcinoide, o telotristate diminuiu o u5-HIAA (ver a Tabela 3 sobre o TELESTAR e as informações fornecidas sobre o TELECAST). Foram observadas reduções estatisticamente significativas do u5 HIAA com 250 mg de telotristate de etilo tid em comparação com placebo em ambos os estudos de fase 3.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do telotristate no tratamento da síndrome carcinoide em doentes com tumores neuroendócrinos metastáticos tratados com SSA foram estabelecidas num ensaio de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação de 12 semanas, que incluiu uma extensão de 36 semanas durante a qual todos os doentes foram tratados com telotristate em aberto (estudo TELESTAR).

Foi avaliado um total de 135 doentes quanto à eficácia. A idade média foi de 64 anos (intervalo dos 37 aos 88 anos), 52% eram do sexo masculino e 90% eram brancos. Todos os doentes apresentavam

tumores neuroendócrinos metastáticos bem diferenciados e síndrome carcinoide. Os doentes estavam a fazer terapêutica com SSA e tinham uma motilidade intestinal diária ≥ 4.

O estudo incluiu um período de tratamento em dupla ocultação de 12 semanas (DBT), onde os doentes receberam inicialmente placebo (n = 45), 250 mg de telotristate de etilo (n = 45) ou uma dose superior (500 mg de telotristate de etilo; n = 45) tid. Durante o estudo, os doentes foram autorizados a usar medicação de resgate (terapêutica de SSA de curta ação) e antidiarreicos para alívio sintomático, mas foram obrigados a manter a terapêutica com SSA de longa duração em dose estável durante o período DBT. O Xermelo foi tomado entre 15 minutos antes ou até 1 hora após a alimentação.

**Tabela 2: Resposta de BM (estudo TELESTAR)**

| | **Parâmetro** | **Placebo** | **Telotristate de etilo 250 mg tid** |
|---|---|---|---|
| **BM/dia na *baseline*** | Número de doentes | 45 | 45 |
| | Média na *baseline* (DP) | 5,2 (1,35) | 6,1 (2,07) |
| ***Endpoint* primário: alteração dos BM/dia em média durante 12 semanas desde a *baseline*** | Número de doentes | 45 | 45 |
| | Alteração média em 12 semanas: média (DP) | -0,6 (0,83) | -1,4 (1,37) |
| **ANCOVA[a]** | Diferença média por mínimos quadrados | --- | -0,6 |
| | LC de 97,5% da diferença | --- | -1,16, -0,06 |
| | Valor de p | --- | 0,01 |
| **Percentagem de doentes com resposta duradoura[b]** | Número de doentes | 45 | 45 |
| | Respondedores, n (%) | 9 (20,0) | 20 (44,4)[c] |

BM = movimento intestinal; LC=limite de confiança; tid= três vezes ao dia; DP= desvio-padrão.

a. Análise de covariância, incluindo o grupo de tratamento e a estratificação de 5-HIAA urinário na aleatorização como efeitos fixos, e o número de BM na *baseline* como covariável fixa.

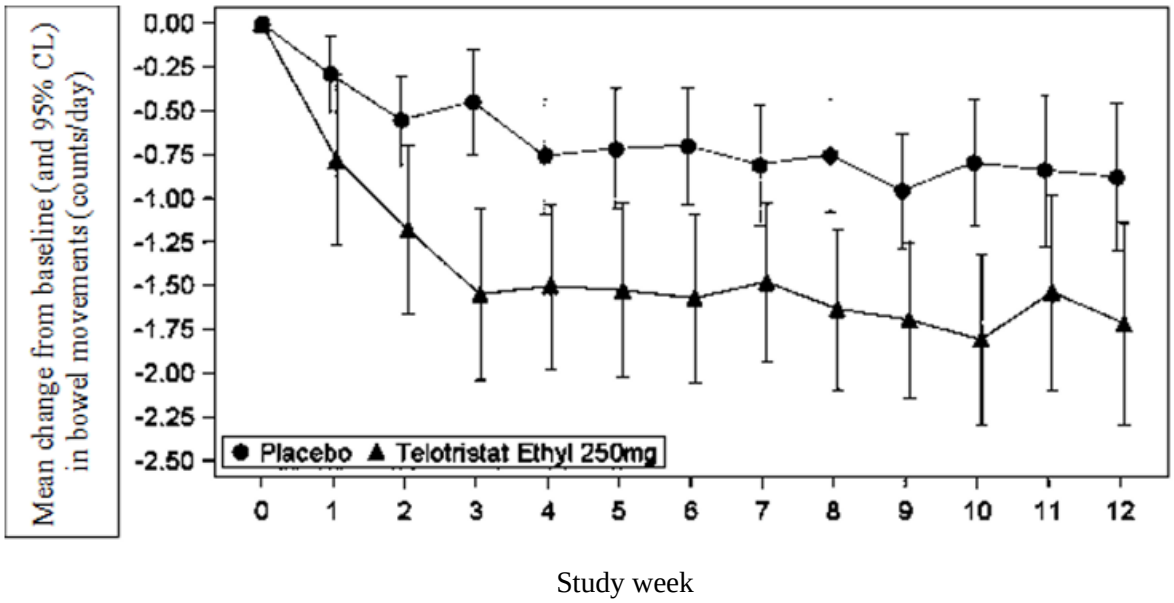
b. Definido como a proporção de respondedores com ≥ 30% de redução no número diário de BM para ≥ 50% do tempo durante o período de tratamento DBT.

c. p = 0,01

Quando se observou o efeito total do telotristate (durante as últimas 6 semanas do período DBT), a proporção de respondedores com redução de pelo menos 30% foi de 51% (23/45) no grupo de 250 mg *versus* 22% (10/45) no grupo de placebo (análise *pós-hoc*).

No período DBT de 12 semanas do estudo, as reduções semanais médias da frequência de BM com telotristate foram observadas logo às 3 semanas, ocorrendo as maiores reduções nas últimas 6 semanas do período DBT, em comparação com o placebo (ver Figura 1).

**Figura 1 – Variação média de BMs por semana de estudo desde a baseline durante o período DBT, população em intenção de tratamento**




Nota: Este gráfico mostra a média aritmética e os limites de confiança de 95% (LC) (com base na aproximação normal) da alteração desde a baseline da média em cada semana do número de movimentos intestinais diários (número/dia).

As proporções de doentes que reportaram redução da frequência diária de BM desde a *baseline* (média de 12 semanas) foram:

- Doentes com uma redução média de pelo menos 1 BM por dia: 66,7% (250 mg de telotristate de etilo) e 31,1% (placebo);
- Doentes com uma redução média de pelo menos 1,5 BM por dia: 46,7% (250 mg de telotristate de etilo) e 20,0% (placebo);
- Doentes com uma redução média de pelo menos 2 BM por dia: 33,3% (250 mg de telotristate de etilo) e 4,4% (placebo).

**Tabela 3: Excreção de u5-HIAA na *baseline* e à semana 12 (estudo TELESTAR)**

| | Parâmetro | Placebo | Telotristate de etilo 250 mg tid |
|---|---|---|---|
| **Excreção de u5-HIAA (mg/24 horas) na *baseline*** | Número de doentes | 44 | 42 |
| | Média na *baseline*[a] (DP) | 81,0 (161,01) | 92,6 (114,90) |
| **Alteração percentual da excreção de u5-HIAA (mg/24 horas) à semana 12 desde a *baseline*** | Número de doentes | 28 | 32 |
| | Alteração percentual à semana 12: Média (DP) | 14,4 (57,80) | -42,3 (41,96) |
| | Estimativa da diferença de tratamento (CL de 95%)[b] | --- | -53,4 [c] (-69,32, -38,79) |

CL=limite de confiança; tid= três vezes ao dia; DP= desvio-padrão; u5-HIAA = ácido 5-hidroxiindolacético urinário.

a. Dados na *baseline* com base em todos os doentes com dados na *baseline*.
b. Os testes estatísticos utilizaram uma estatística de Wilcoxon Rank Sum de 2 amostras bloqueadas (teste de Van Elteren) estratificada pela estratificação de u5-HIAA na aleatorização. Os CLs foram baseados na estimativa de Hodges-Lehmann da diferença emparelhada mediana.
c. $p < 0,001$

Não houve uma diferença significativa entre os grupos de tratamento quanto aos *endpoints* de rubor e de dor abdominal.

Uma análise *pós-hoc* mostrou que o número médio de injeções diárias de SSA de curta ação usadas como terapêutica de resgate durante o período DBT de 12 semanas foi de 0,3 e de 0,7 nos grupos com 250 mg de telotristate de etilo e de placebo, respetivamente.

Foi realizado um sub-estudo pré-especificado com entrevista à saída do doente para avaliar a relevância e a significância clínicas das melhorias dos sintomas em 35 doentes. As perguntas foram feitas aos participantes em ocultação para caracterizar posteriormente o grau de alteração experienciado durante o ensaio. Houve 12 doentes que estavam "muito satisfeitos" e todos estavam a tomar telotristate. As proporções de doentes que estavam "muito satisfeitos" foram de 0/9 (0%) com placebo, 5/9 (56%) com 250 mg de telotristate de etilo tid e 7/15 (47%) com uma dose superior de telotristate de etilo.

No geral, 18 doentes (13,2%) descontinuaram prematuramente o estudo durante o período DBT, 7 doentes do grupo de placebo, 3 do grupo de 250 mg de telotristate de etilo e 8 do grupo de dose mais elevada. No final do período DBT de 12 semanas, 115 doentes (85,2%) entraram no período de extensão em aberto de 36 semanas, onde todos os doentes foram titulados para receber uma dose mais elevada de telotristate de etilo (500 mg).

Num estudo de fase 3 de desenho semelhante (TELECAST), foi avaliado um total de 76 doentes quanto à eficácia. A idade média foi de 63 anos (dos 35 aos 84 anos), 55% eram do sexo masculino e 97% eram brancos.
Todos os doentes apresentavam tumor neuroendócrino metastático bem diferenciado com síndrome carcinoide. A maioria dos doentes (92,1%) tinha menos de 4 BM por dia e todos, exceto 9, foram tratados com terapêutica com SSA.

O *endpoint* primário foi a alteração percentual do u5-HIAA desde a *baseline* até à semana 12. A excreção média de u5-HIAA na *baseline* era de 69,1 mg/24 horas no grupo de 250 mg (n = 17) e de 84,8 mg/24 horas no grupo de placebo (n = 22). A alteração percentual da excreção de u5-HIAA desde a *baseline* até à semana 12 foi de +97,7% no grupo de placebo *versus* -33,2% no grupo de 250 mg.

O número médio de BM diárias na *baseline* era de 2,2 e de 2,5 respetivamente no grupo de placebo (n = 25) e de 250 mg (n = 25). A alteração dos BM diários médios em 12 semanas desde a *baseline* foi de + 0.1 e de - 0,5 nos grupos de placebo e de 250 mg, respetivamente. O telotristate de etilo a 250 mg mostrou que a consistência das fezes, medida pela *Bristol Stool Form Scale*, melhorou em comparação com o placebo. Houve 40% de doentes (10/25) com resposta duradoura (conforme definido na Tabela 2) no grupo de 250 mg de telotristate de etilo, *versus* 0% no grupo de placebo (0/26) (p = 0,001).

A segurança a longo prazo e a tolerabilidade do telotristate foram avaliadas num estudo de fase 3 de extensão prolongado não pivotal (não randomizado), multicêntrico, aberto. Os doentes que tinham participado em algum estudo de síndrome carcinoide de fase 2 ou 3 com Xermelo eram elegíveis para inclusão no estudo com a mesma dose e regime posológico que do estudo original, durante pelo menos 84 semanas de tratamento. Não foram identificados novos sinais de segurança significativos.
O objetivo secundário deste estudo era avaliar alterações na qualidade de vida dos doentes (QdV) até à semana 84. A QdV foi no geral estável ao longo do estudo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xermelo em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da síndrome carcinoide (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do telotristate de etilo e do seu metabolito ativo foram caracterizados em voluntários saudáveis e em doentes com síndrome carcinoide.

Absorção

Após administração oral a voluntários saudáveis, o telotristate de etilo foi rapidamente absorvido e quase totalmente convertido no seu metabolito ativo. Os níveis plasmáticos máximos de telotristate de etilo foram alcançados em 0,53 a 2,00 horas e os do metabolito ativo em 1,50 a 3,00 horas após a administração oral. Após administração de uma dose única de 500 mg de telotristate de etilo (o dobro da dose recomendada) em jejum a indivíduos saudáveis, a $C_{max}$ média e a $AUC_{0\text{-}inf}$ foram de 4,4 ng/ml e de 6,23 ng•hr/ml, respetivamente para o telotristate de etilo. A $C_{max}$ média e a $AUC_{0\text{-}inf}$ foram de 610 ng/ml e de 2 320 ng•hr/ml, respetivamente para o telotristate.

Em doentes com síndrome carcinoide em terapêutica com SSA de ação prolongada, houve também uma rápida conversão do telotristate de etilo no seu metabolito ativo. Foi observada uma grande variabilidade (% intervalo CV de 18% a 99%) dos parâmetros do telotristate de etilo e do seu metabolito ativo na farmacocinética global. Os parâmetros médios da farmacocinética do telotristate de etilo e do seu metabolito ativo permaneceram inalterados entre a semana 24 e a semana 48, sugerindo que se atinge um estado de equilíbrio à semana 24 ou antes.

*Efeito dos alimentos*
Num estudo sobre o efeito dos alimentos, a administração de 500 mg de telotristate de etilo com uma refeição rica em gordura resultou numa maior exposição ao composto original ($C_{max}$, $AUC_{0\text{-}tlast}$ e $AUC_{0\text{-}\infty}$, sendo 112%, 272% e 264% superiores, respetivamente, em comparação com o estado em jejum) e ao seu metabolito ativo ($C_{max}$, $AUC_{0\text{-}tlast}$ e $AUC_{0\text{-}\infty}$, 47%, 32% e 33% superiores, respetivamente, em comparação com o estado em jejum).

Distribuição

Tanto o telotristate de etilo como o seu metabolito ativo estão > 99% ligados a proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformação

Após a administração oral, o telotristate de etilo sofre hidrólise através de carboxilesterases, formando o seu metabolito ativo e principal. O único metabolito do telotristate (metabolito ativo) que representa consistentemente > 10% do material aparentado total no plasma é o seu metabolito desaminado descarboxilado oxidativo, o LP-951757. A exposição sistémica ao LP-951757 foi de cerca de 35% da exposição sistémica ao telotristate (metabolito ativo) no estudo do equilíbrio de massa. O LP-951757 foi farmacologicamente inativo à TPH1 *in vitro*.

Interações

*Citocromos*
*CYP2B6*

O telotristate (metabolito ativo) *in vitro* causou um aumento dependente da concentração dos níveis de mRNA do CYP2B6 (aumento > 2 vezes e > 20% do controlo positivo, com um efeito máximo observado similar ao do controlo positivo), o que sugere uma possível indução do CYP2B6 (ver secção 4.5).

*CYP3A4*

O telotristate de etilo e o seu metabolito ativo não mostraram ser indutores do CYP3A4 em concentrações sistemicamente relevantes, com base nos resultados *in vitro*. O potencial do telotristate de etilo ser um indutor do CYP3A4 não foi avaliado com as concentrações esperadas a nível intestinal devido à sua fraca solubilidade *in vitro*.
O telotristate de etilo *in vitro* interage de forma alostérica com o CYP3A4, originando ao mesmo tempo uma diminuição da conversão do midazolam em 1'-OH-MDZ e um aumento da conversão em 4-OH-MDZ.

Num estudo *in vivo* de interação medicamentosa clínica (DDI) com midazolam (um substrato sensível ao CYP3A4), a exposição sistémica ao midazolam concomitante diminuiu significativamente após a administração de doses múltiplas de telotristate de etilo (ver secção 4.5). Quando se administraram 3 mg de midazolam por via oral após 5 dias de tratamento com 500 mg de telotristate de etilo tid (o dobro da dose recomendada), a $C_{max}$ média e a $AUC_{0\text{-}inf}$ do midazolam diminuíram 25% e 48%, respetivamente, em comparação com a administração de midazolam isolado. A $C_{max}$ média e a $AUC_{0\text{-}inf}$ do metabolito ativo, o 1'-hidroximidazolam, também diminuíram 34% e 48%, respetivamente.

*Outros CYPs*

Com base em resultados *in vitro*, não se espera nenhuma interação clinicamente relevante com outros citocromos P450.

*Carboxilesterases*
A $CI_{50}$ da inibição da loperamida sobre o metabolismo do telotristate de etilo pela CES2 foi de 5,2 μM (ver secção 4.5).
*In vitro*, o telotristate de etilo inibiu a CES2 com uma CI50 de aproximadamente 0,56 μM.

*Transportadores*

*Glicoproteína-P (P-gp) e proteína 2 associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP-2)*

O telotristate de etilo *in vitro* inibiu a P-gp a concentrações clinicamente relevantes, mas o seu metabolito ativo não.
O telotristate de etilo inibiu o transporte mediado pela MRP2 (98% de inibição).

Num estudo clínico específico de DDI, a $C_{max}$ e a AUC da fexofenadina (um substrato da P-gp e da MRP-2) aumentaram 16% quando se co-administrou uma dose única de 180 mg de fexofenadina por via oral com uma dose de 500 mg de telotristate de etilo tid (dobro da dose recomendada) durante 5 dias. Com base no pequeno aumento observado, são improváveis interações clinicamente significativas com substratos da P-gp e da MRP-2.

*Proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP)*

*In vitro*, o telotristate de etilo inibiu a BCRP ($CI_{50}$ = 20 µM), mas o seu metabolito ativo telotristate não mostrou inibição significativa da atividade da BCRP ($CI_{50}$ > 30 µM). O potencial de interação medicamentosa *in vivo* através da inibição da BCRP é considerado baixo.

*Outros transportadores*

Com base nos resultados *in vitro*, não se espera nenhuma interação clinicamente relevante com outros transportadores.

*Octreotido de ação curta*
Um estudo realizado para verificar o efeito do octreotido de ação curta (3 doses de 200 microgramas injetadas por via subcutânea com 8 horas de intervalo) sobre a farmacocinética de uma dose única de 500 mg de telotristate de etilo em voluntários saudáveis normais mostrou uma diminuição de 86% e de 81% da $C_{max}$ média geométrica e da $AUC_{0\text{-}tlast}$ do telotristate de etilo (ver secção 4.5). Não foram observadas exposições reduzidas no estudo clínico multicêntrico, aleatorizado, controlado por placebo e em dupla ocultação de 12 semanas em doentes adultos com síndrome carcinoide em terapêutica com SSA de ação prolongada.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

*Redutores da acidez gástrica*
A utilização concomitante de etiprato de telotristate (Xermelo, o sal hipurato de telotristate de etilo) e de redutores da acidez gástrica (omeprazole e famotidina), mostrou que a AUC do telotristate de etilo aumentou 2-3 vezes, enquanto a AUC do metabolito ativo (telotristate) não se alterou. Uma vez que o telotristate de etilo é rapidamente convertido no seu metabolito ativo, que é > 25x mais ativo do que o telotristato de etilo, não são necessários ajustes de dose quando se utiliza Xermelo com redutores ácidos.

Eliminação

Após uma dose oral única de 500 mg de $^{14}C$-telotristate de etilo, recuperou-se aproximadamente 93% da dose. A maioria foi eliminada nas fezes.

O telotristate de etilo e o telotristate sofrem uma reduzida eliminação renal após administração oral (menos de 1% da dose recuperada na urina).
Após uma dose oral de 250 mg de telotristate de etilo a voluntários saudáveis, as concentrações de telotristate de etilo na urina foram próximas ou inferiores ao limite de quantificação (< 0,1 ng/ml). A depuração renal do telotristate foi de 0,126 l/h.

A semivida aparente do telotristate de etilo em voluntários saudáveis normais após uma dose oral única de 500 mg de $^{14}C$-telotristate de etilo foi de aproximadamente 0,6 horas e a do seu metabolito ativo foi de 5 horas. Após a administração de 500 mg tid, a semivida terminal aparente foi de aproximadamente 11 horas.

Linearidade/não linearidade

Em doentes tratados com 250 mg tid, observou-se uma ligeira acumulação dos níveis de telotristate, com uma taxa de acumulação mediana baseada na $AUC_{0-4h}$ de 1,55 [mínimo, 0,25; máximo 5,00; n = 11; semana 12], com elevada variabilidade inter-individual (%CV = 72%). Em doentes tratados com 500 mg tid (dobro da dose recomendada), foi observada uma taxa de acumulação mediana baseada na $AUC_{0-4h}$ de 1,095 (mínimo, 0,274; máximo, 11,46; n = 16; semana 24), com uma elevada variabilidade inter-individual (%CV = 141,8%).
Com base na elevada variabilidade inter-individual observada, não se pode excluir uma acumulação num subgrupo de doentes com SC.

Populações especiais

*Idosos*
A influência da idade sobre a farmacocinética do telotristate de etilo e do seu metabolito ativo não foi avaliada de forma conclusiva. Não foi realizado nenhum estudo específico na população idosa.

*Insuficiência renal*
Foi realizado um estudo para investigar o impacto da insuficiência renal sobre a farmacocinética de uma dose única de 250 mg de telotristate de etilo. Oito indivíduos com insuficiência renal severa a moderada que não necessitavam de diálise [eGFR ≤ 33 ml/min na triagem e ≤ 40 ml/min no dia anterior à administração] e oito indivíduos saudáveis a ligeiramente insuficientes [eGFR ≥ 88 ml/min na triagem e ≥ 83 ml/min no dia anterior à administração] foram incluídos neste estudo.
Nos indivíduos com insuficiência renal severa a moderada, foi observado um aumento (de 1,3) na exposição máxima Cmax de telotristate de etilo e um aumento (de < 1,52) na exposição plasmática (AUC) e Cmax do seu metabolito ativo telotristate, em comparação com indivíduos saudáveis a ligeiramente insuficientes.
A variabilidade dos principais parâmetros farmacocinéticos do LP-778902 plasmáticos foi superior em indivíduos com insuficiência renal severa a moderada, com CV% desde 53,3% para a Cmax até 77,3% para a AUC, em comparação com 45,4% para a Cmax e 39,7% para a AUC em indivíduos saudáveis a ligeiramente insuficientes, respetivamente.

A administração de uma dose única de 250 mg foi bem tolerada em indivíduos com insuficiência renal severa a moderada.

No global, a insuficiência renal severa a moderada não resultou em alterações clinicamente significativas do perfil farmacocinético ou da segurança do telotristate de etilo e do seu metabolito telotristate. Por esta razão, não parecem ser necessário ajustes de dose em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada ou severa, que não necessitem de diálise. Dada a elevada variabilidade observada, recomenda-se, como medida de precaução, que os doentes com insuficiência renal severa sejam monitorizados quanto a sinais de diminuição da tolerância.

A eficácia e a segurança em doentes com doença renal terminal que necessitem de diálise (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² que requeira diálise) não foi estabelecida.

*Insuficiência hepática*
Foi realizado um estudo de insuficiência hepática em indivíduos com insuficiência hepática ligeira a moderada e em indivíduos saudáveis. Com uma dose única de 500 mg, as exposições ao composto original e ao seu metabolito ativo (com base na $AUC_{0-last}$) foram superiores em doentes com insuficiência hepática ligeira (2,3 e 2,4 vezes, respetivamente) e em doentes com insuficiência hepática moderada (3,2 e 3,5 vezes, respetivamente) em comparação com indivíduos saudáveis. A administração de uma dose única de 500 mg foi bem tolerada. Pode ser necessária uma redução de dose em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (classificação de Child Pugh A e B, respetivamente) com base na tolerabilidade (ver secção 4.2).

Foi posteriormente realizado um outro estudo na insuficiência hepática em indivíduos com insuficiência hepática severa e em indivíduos saudáveis. Com uma dose única de 250 mg, a exposição ao composto original ($AUC_t$ e $C_{max}$) aumentou 317,0% e 529,5%, respetivamente, e ao metabolito ativo ($AUC_t$, $AUC_{inf}$ e $C_{max}$) aumentou 497%, 500% e 217%, respetivamente, em indivíduos com insuficiência hepática severa em comparação com indivíduos com função hepática normal. Além disso, a semi-vida do metabolito ativo aumentou, ou seja a semivida média foi de 16,0 horas em indivíduos com insuficiência hepática severa em comparação com 5,47 horas em indivíduos saudáveis. Com base nestes resultados, a utilização de etiprato de telotristate não está recomendada em doentes com insuficiência hepática severa (Child Pugh C) (ver secção 4.2).

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em ratos, foi observada uma diminuição da serotonina a nível cerebral (5-HT) com doses ≥ 1 000 mg/kg/dia de etiprato de telotristate per os. Os níveis cerebrais de 5-HIAA mantiveram-se inalterados com todas as doses de telotristate de etilo examinadas. Isto é aproximadamente 14 vezes a exposição humana (AUC total) com a dose máxima recomendada humana (MRHD) de 750 mg/dia para o metabolito ativo LP-778902.

Num estudo de 26 semanas de toxicidade de dose repetida em ratos, foi determinado um nível sem efeito adverso observado (NOAEL) de 50 mg/kg/dia. Isto é aproximadamente 0,4 vezes a exposição humana (AUC total) com a MRHD de 750 mg/dia para o metabolito ativo LP-778902. Em doses de 200 e 500 mg/kg/dia, observou-se degeneração/necrose das porções não glandulares e/ou glandulares do estômago e/ou aumento das gotículas de proteína nas porções glandulares. As alterações microscópicas do trato gastrointestinal reverteram num período de recuperação de 4 semanas. A relevância destes resultados gastrointestinais para o ser humano é desconhecida.

Em cães, foram observadas diminuições dos níveis de 5-HT e de 5-HIAA com uma dose de 200 mg/kg/dia e de 30 mg/kg/dia de etiprato de telotristate per os, respetivamente. Isto é aproximadamente 21 vezes a exposição humana (AUC total) com a MRHD de 750 mg/dia para o metabolito ativo LP-778902. Não houve diminuição nos níveis de 5-HT e 5-HIAA no cérebro após a aplicação intravenosa do metabolito ativo. O significado clínico da diminuição do 5-HIAA cerebral com ou sem diminuição concomitante do 5 HT cerebral é desconhecido.

Num estudo de toxicidade de dose repetida de 39 semanas em cães, foi determinado um NOAEL de 300 mg/kg/dia. Os sinais clínicos limitaram-se a um aumento da frequência de fezes líquidas com todas as doses. Isto é aproximadamente 20 vezes a exposição humana (AUC total) com a MRHD de 750 mg/dia para o metabolito ativo LP-778902.

O potencial carcinogénico do etiprato de telotristate foi estudado em ratinhos (26 semanas) e ratos transgénicos (104 semanas). Estes estudos confirmaram que o telotristate não aumentou a incidência de tumores em ambas as espécies e sexos, em doses correspondentes a uma exposição de aproximadamente 10 a 15 vezes e 2 a 4,5 vezes a exposição humana ao metabolito ativo com a MRHD em ratinhos e ratos, respetivamente.

Em ratos, não houve efeitos adversos sobre a fertilidade masculina e feminina. O desenvolvimento pré-natal em ratos e coelhos foi afetado pelo aumento da letalidade pré-natal (aumento das reabsorções precoces e tardias), mas não foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento pós-natal em ratos. O NOAEL para toxicidade parental / materna / pré-natal e pós-natal é de 500 mg/kg/dia em ratos, o que corresponde a 3 a 4 vezes a exposição humana estimada ($AUC_{0-24}$) do metabolito ativo LP 778902 com a MRHD. Em coelhos, o NOAEL para toxicidade materna e pré-natal é de 125 mg/kg/d,

o que corresponde a 1,5 a 4 vezes a exposição humana estimada ($AUC_{0-24}$) do metabolito ativo LP 778902 com a MRHD.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose
Hidroxipropilcelulose
Croscarmelose de sódio
Estearato de magnésio
Sílica anidra coloidal

Película de revestimento

Poli (alcool vinílico) (E1203)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talco (E553b)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer condições especiais de armazenamento.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/PVC/Al
Os blisters são acondicionados numa embalagem.

Embalagens de 90 e 180 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
França

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2017
Data da última renovação: 14 de junho de 2022

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

# ANEXO II

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
França

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Os Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.
Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xermelo 250 mg comprimidos revestidos por película
telotristate de etilo

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém etiprato de telotristate equivalente a 250 mg de telotristate de etilo.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido

90 comprimidos revestidos por película
180 comprimidos revestidos por película

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
França

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

xermelo

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTER**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Xermelo 250 mg comprimidos revestidos por película
telotristate de etilo

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SERB SAS

## 3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lote

## 5. OUTROS

## B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo: Informação para o doente**

**Xermelo 250 mg comprimidos revestidos por película**
telotristate de etilo

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

**O que contém este folheto:**


1. O que é Xermelo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Xermelo
3. Como tomar Xermelo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Xermelo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Xermelo e para que é utilizado

**O que é Xermelo**
Este medicamento contém a substância ativa telotristate de etilo.

**Para que é utilizado Xermelo**
Este medicamento é utilizado em adultos com uma doença chamada "síndrome carcinoide". Esta condição ocorre quando um tumor, chamado de "tumor neuroendócrino", liberta uma substância chamada serotonina na corrente sanguínea.

O seu médico irá prescrever este medicamento se a sua diarreia não estiver bem controlada com injeções de outros medicamentos chamados "análogos de somatostatina" (lanreotida ou octreotido). Deve continuar com as injeções destes outros medicamentos ao tomar Xermelo.

**Como funciona o Xermelo**
Quando o tumor liberta demasiada serotonina na corrente sanguínea, pode provocar-lhe diarreia. Este medicamento funciona reduzindo a quantidade de serotonina libertada pelo tumor, o que vai reduzir a diarreia.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Xermelo

**Não tome Xermelo**
- se tem alergia ao telotristate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

**Advertências e precauções**
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Xermelo:
- se tem problemas no fígado, porque este medicamento não está recomendado para doentes com problemas de fígado graves. O seu médico poderá decidir diminuir a dose diária de Xermelo caso

os seus problemas de fígado forem considerados ligeiros ou moderados. O médico irá também vigiar o seu fígado.

***Atenção aos efeitos secundários***
Informe o seu médico imediatamente se detetar algum dos seguintes sinais e sintomas que sugerem que o seu fígado poderá não estar a funcionar corretamente:
- se se sentir ou se estiver doente (náuseas ou vómitos sem explicação), urina anormalmente escura, pele ou olhos amarelos, dor na parte superior direita da barriga.

O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue para verificar o fígado e decidirá se deve continuar a tomar este medicamento.

Informe o seu médico ou farmacêutico:
- se se sentir desanimado, deprimido ou se sentir que não tem interesse ou prazer em fazer as suas atividades normais enquanto toma este medicamento, já que foi reportado depressão, humor depressivo e perda de interesse em doentes tratados com telotristate.
- se tem sinais de prisão de centre, uma vez que o telotristate reduz o número de movimentos intestinais.

***Análises***
- O seu médico poderá realizar análises ao sangue antes de começar a tomar este medicamento e enquanto o estiver a tomar. Estas análises são para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente.

**Crianças e adolescentes**
Este medicamento não é recomendado em doentes com menos de 18 anos de idade, porque não foi estudado nesta faixa etária.

**Outros medicamentos e Xermelo**
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque o Xermelo pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam, ou outros medicamentos podem afetar a forma de funcionar do Xermelo. Isso pode significar que o seu médico precisará de mudar a(s) dose(s) que toma. Deve informar o seu médico sobre todos os medicamentos. Isto inclui:
- medicamentos para a diarreia. Xermelo e estes medicamentos reduzem o número de movimentos intestinais e se tomados juntos podem causar prisão de ventre grave. O seu médico poderá ter que alterar a dose de seus medicamentos.
- medicamentos utilizados para tratar a epilepsia, como o ácido valpróico.
- medicamentos utilizados para tratar o tumor neuroendócrino, como o sunitinib ou o everolímus.
- medicamentos para tratar a depressão, como a bupropiona ou a sertralina.
- medicamentos utilizados para evitar a rejeição de transplante, como a ciclosporina.
- medicamentos usados para reduzir os níveis de colesterol, como a sinvastatina.
- contracetivos orais, como o etinilestradiol.
- medicamentos utilizados para tratar a hipertensão arterial, como a amlodipina.
- medicamentos usados para tratar alguns tipos de cancro, tais como irinotecano, capecitabina e flutamida.
- medicamentos usados para reduzir a possibilidade de formação de coágulos sanguíneos, tais como prasugrel.
- o octreotido. Se necessitar de tratamento com injeções subcutâneas de octreotido, deve levar as injeções pelo menos 30 minutos após tomar o Xermelo.

**Gravidez e amamentação**
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.
Não deve tomar este medicamento se estiver grávida ou pensa em engravidar. Não se sabe como o telotristate pode afetar o bebé.

As mulheres devem usar métodos eficazes de contraceção ao tomar este medicamento.
Não deve amamentar se estiver a tomar Xermelo, pois este medicamento pode passar para o seu bebé e prejudicá-lo.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
O Xermelo pode ter um pequeno efeito na sua capacidade de conduzir ou usar qualquer ferramenta ou máquina. Se se sentir cansado, deve esperar até se sentir melhor antes de conduzir ou usar qualquer ferramenta ou máquina.

**Xermelo contém lactose**
Xermelo contém lactose (um tipo de açúcar). Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

**Xermelo contém sódio**
Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

## 3. Como tomar Xermelo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Quanto tomar**
A dose recomendada é um comprimido (250 mg) três vezes ao dia. A dose máxima de Xermelo é de 750 mg em 24 horas.
O seu médico decidirá durante quanto tempo deve tomar Xermelo.
Se tem problemas de fígado, o seu médico pode decidir reduzir a dose diária de Xermelo.
Se tem doença renal terminal ou estiver a fazer diálise, fale com o seu médico porque este medicamento não foi testado em doentes com doença renal terminal que necessitem de diálise.

**Tomar este medicamento**
- Tome este medicamento sempre com uma refeição ou com algum alimento.
- Deve continuar a tomar as injeções de análogos de somatostatina (lanreotida ou octreotido) ao tomar Xermelo.

**Se tomar mais Xermelo do que deveria**
Pode sentir-se enjoado ou ficar enjoado, ter diarreia ou dor de estômago. Fale com um médico e leve o medicamento consigo.

**Caso se tenha esquecido de tomar Xermelo**
Se se esqueceu de tomar uma dose, tome a próxima dose na hora normal, ignorando a dose que faltou. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar utilizar Xermelo**
Não pare de tomar Xermelo sem antes falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes efeitos secundários:**

- se estiver ou se se sentir doente, urina anormalmente escura, pele ou olhos amarelos, dor na parte superior direita da barriga. Estes podem ser sinais de que o seu fígado não está a funcionar corretamente. Isso também pode ser visto por alterações nos resultados das análises ao sangue, como o aumento das enzimas do fígado: a gama-glutamiltransferase (muito frequente, pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas), as transaminases e a fosfatase alcalina no sangue (frequente, pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).

**Outros efeitos secundários**
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

**Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 pessoa em cada 10):**

- Dor de barriga (abdominal)
- Sentir-se cansado ou fraco (fadiga)
- Sentir-se enjoado (náuseas)

**Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10):**

- Gases
- Febre
- Dor de cabeça
- Prisão de ventre
- Estômago inchado
- Diminuição do apetite
- Inchaço (acumulação de líquidos no corpo)
- Depressão, pode sentir diminuição da auto-estima, falta de motivação, tristeza ou mau humor

**Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):**

- Fezes impactadas (obstrução intestinal, fecaloma), pode apresentar obstipação, diarreia aquosa, pele pálida (anemia), náuseas, vómitos, perda de peso, dor nas costas ou de estômago principalmente depois de comer ou diminuição das vezes que urina.

  **Informe o seu médico imediatamente** se apresentar algum dos seguintes efeitos secundários:
- Problemas em respirar, batimentos do coração rápidos, febre, incontinência (descontrolo em urinar), confusão, tonturas ou agitação.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar algum dos efeitos secundários listados acima.

**Comunicação de efeitos secundários**
Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Xermelo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Xermelo**

- A substância ativa é telotristate de etilo. Cada comprimido revestido por película contém etiprato de telotristate equivalente a 250 mg de telotristate de etilo.
- Os outros componentes são:
  Núcleo do comprimido: lactose (ver secção 2 em "Xermelo contém lactose"), hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e sílica coloidal anidra.
  Película de revestimento: poli (álcool vinílico) (E1203), dióxido de titânio (E171), macrogol 3350 (E1521) e talco (E553b).

**Qual o aspeto de X e conteúdo da embalagem**
Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, revestidos por película e de forma oval. Cada comprimido tem cerca de 17 mm de comprimento e 7,5 mm de largura, com ‘T-E’ gravado num lado e ‘250’ gravado no outro lado. Os comprimidos são embalados num blister de PVC/PCTFE/PVC/Al. Os blisters são acondicionados numa embalagem.

Embalagens de 90 e 180 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**
SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
França

**Fabricante**
Creapharm Industry
29 Rue Leon Faucher
51100 Reims
França

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Os Países Baixos

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/ . Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.