

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xermelo 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει telotristat etiprate που ισοδυναμεί με 250 mg telotristat ethyl.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 168 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λευκού έως υπόλευκου χρώματος, οβάλ σχήματος (μήκους περίπου 17 χιλιοστών και πλάτους περίπου 7.5 χιλιοστών) με χαραγμένη την ένδειξη «T-E» στη μία πλευρά και την ένδειξη «250» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xermelo ενδείκνυται για τη θεραπεία της διάρροιας του καρκινοειδούς συνδρόμου σε συνδυασμό με θεραπεία με ανάλογο σωματοστατίνης (SSA) σε ενήλικους ασθενείς οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με θεραπεία με SSA.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 250 mg τρεις φορές την ημέρα (tid).

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Συνιστάται επαναξιολόγηση του οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας σε έναν ασθενή που δεν έχει παρουσιάσει ανταπόκριση εντός αυτής της χρονικής περιόδου.

Με βάση την υψηλή μεταβλητότητα που παρατηρείται μεταξύ των ασθενών, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συσσώρευση σε ένα υποσύνολο ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο. Συνεπώς, δεν συνιστάται η λήψη υψηλότερων δόσεων (βλ. Παράγραφο 5.2).

#### Παράλειψη δόσεων

Σε περίπτωση παράλειψης μίας δόσης, οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση τους στο επόμενο προγραμματισμένο χρονικό σημείο. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να πάρουν διπλή δόση για να αναπληρώσουν μία δόση που παρέλειψαν.

*Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές συστάσεις δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται αλλαγή στην δόση σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν χρήζουν αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2). Ως προληπτικό μέτρο, συνιστάται οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία να παρακολουθούνται για σημεία μειωμένης ανεκτικότητας.

Η χρήση του Xermelo δεν συνιστάται σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που χρήζουν αιμοκάθαρσης (eGFR <15 mL / min απαιτούμενη αιμοκάθαρση), επειδή η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Xermelo σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A κατά Child Pugh), μπορεί να είναι απαραίτητη μία μείωση της δόσης σε 250 mg δύο φορές την ημέρα σύμφωνα με την ανεκτικότητα. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία B κατά Child Pugh), μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δόση στα 250 mg μία φορά την ημέρα, σύμφωνα με την ανεκτικότητα. Η χρήση του telotristat δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του telotristat στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του καρκινοειδούς συνδρόμου.

#### Τρόπος χορήγησης

Χορήγηση από του στόματος

Το Xermelo θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων

Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται εργαστηριακή παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με telotristat, ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, συνιστάται η συνεχής παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις ηπατικών ενζύμων και η χορήγηση του telotristat θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης. Η θεραπεία με telotristat δεν θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου, εκτός εάν η ηπατική βλάβη μπορεί να επεξηγηθεί με βάση κάποια άλλη αιτία.

#### Δυσκοιλιότητα

Το telotristat μειώνει τη συχνότητα των κενώσεων. Δυσκοιλιότητα αναφέρθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν υψηλότερη δόση (500 mg). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα δυσκοιλιότητας. Εάν αναπτυχθεί δυσκοιλιότητα, η χρήση του telotristat και άλλων συγχρηγούμενων θεραπειών που επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.

#### Καταθλιπτικές διαταραχές

Κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση και μειωμένο ενδιαφέρον έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με telotristat (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε σύμπτωμα κατάθλιψης, καταθλιπτικής διάθεσης και μειωμένου ενδιαφέροντος στους γιατρούς τους.

## Έκδοχα

### *Λακτόζη*

Το Xermelo περιέχει λακτόζη . Οι ασθενείς με σπάνιες κληρονομικές διαταραχές δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια της λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### *Νάτριο*

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Xermelo

#### *Οκτρεοτίδη βραχείας δράσης*

Η ταυτόχρονη χορήγηση οκτρεοτίδης βραχείας δράσης με το Xermelo μείωσε σημαντικά τη συστηματική έκθεση του telotristat ethyl και του telotristat, του ενεργού μεταβολίτη (βλ. Παράγραφο 5.2). Η οκτρεοτίδη βραχείας δράσης θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του Xermelo εάν απαιτείται θεραπεία με οκτρεοτίδη βραχείας δράσης σε συνδυασμό με το Xermelo.

#### *Αναστολείς καρβοξυλεστεράσης 2 (CES2)*

Το IC<sub>50</sub> της αναστολής της λοπεραμίδης στον μεταβολισμό του telotristat ethyl από CES2 ήταν 5,2 μM (βλ. Παράγραφο 5.2). Στις κλινικές δοκιμές φάσης 3, το telotristat συνδυάστηκε συστηματικά με τη λοπεραμίδα χωρίς ενδείξεις ανησυχιών για την ασφάλεια.

### Επίδραση του Xermelo σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### *Υποστρώματα του CYP2B6*

Το telotristat προκαλεί επαγωγή του CYP2B6 *in vitro* (βλ. Παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση του Xermelo μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βαλπροϊκό οξύ, βουπροπιόνη, σετραλίνη) μέσω της μείωσης της συστηματικής έκθεσής τους. Συνιστάται παρακολούθηση για υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα.

#### *Υποστρώματα του CYP3A4*

Η συγχορήγηση του Xermelo μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, εβερόλιμους, σουνιτινίμη, σιμβαστατίνη, αιθινυλοιστραδιόλη, αμιλοδιπίνη, κυκλοσπορίνη...) μέσω της μείωσης της συστηματικής έκθεσής τους (βλ. Παράγραφο 5.2). Συνιστάται παρακολούθηση για υποβέλτιστη αποτελεσματικότητα.

#### *Υποστρώματα καρβοξυλεστεράσης 2 (CES2)*

Η συγχορήγηση του Xermelo μπορεί να μεταβάλει την έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα CES2 (π.χ. πρασουγρέλη, ιρινοτεκάνη, καπεσιταβίνη και φλουταμίδα) (βλέπε παράγραφο 5.2). Εάν η συγχορήγηση είναι αναπόφευκτη, παρακολουθήστε για υποβέλιστα συμβάντα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά την διάρκεια της θεραπείας με το telotristat.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση telotristat σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Xermelo δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

#### Θηλασμός

Είναι άγνωστο το κατά πόσον το telotristat ethyl και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη κινδύνου για τα νεογέννητα/βρέφη. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το telotristat.

#### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση του telotristat στην ανθρώπινη γονιμότητα. Το telotristat δεν είχε επιδράσεις στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το telotristat έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να παρουσιαστεί κόπωση μετά τη χορήγηση του telotristat (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με telotristat ήταν κοιλιακός πόνος (26%), αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (11%) και κόπωση (10%). Ήταν γενικά ήπιας ή μέτριας έντασης. Η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε διακοπή του telotristat ήταν ο κοιλιακός πόνος στο 7,1% των ασθενών (5/70).

#### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ένα συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων ασφαλείας 70 ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο που λάμβαναν telotristat ethyl 250 mg τρεις φορές την ημέρα σε συνδυασμό με θεραπεία με SSA σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες αναφέρονται στον Πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και άγνωστης συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί η συχνότητα από τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας

**Πίνακας 1 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xermelo**

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Οχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Πονοκέφαλος	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακός πόνος <sup>a</sup> , ναυτία	Διάταση κοιλίας, Δυσκοιλιότητα, Μετεωρισμός	Κοπρόλιθοι <sup>γ</sup> , εντερική απόφραξη

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση <sup>β</sup>	Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος (ALP)	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Περιφερικό οίδημα, Πυρεξία	

<sup>α</sup> Κοιλιακός πόνος (συμπεριλαμβανομένου πόνου στην άνω και κάτω κοιλιακή χώρα)

<sup>β</sup> Αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (συμπεριλαμβανομένων προτιμώμενων όρων αυξημένης γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης, γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης και μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας / αυξημένων ηπατικών ενζύμων για τα οποία παρατηρήθηκε αυξημένη γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση).

<sup>γ</sup> Κοπρόλιθοι έχουν παρατηρηθεί μόνον σε κλινική μελέτη με δόση 500 mg τρεις φορές την ημέρα (διπλάσια τη συνιστώμενης δόσης).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Αυξήσεις ηπατικών ενζύμων*

Αυξήσεις της ALT >3 φορές το άνω όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) ή της ALP >2 φορές το ULN έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με telotristat, με τα περισσότερα περιστατικά να έχουν αναφερθεί με υψηλότερη δόση (500 mg). Αυτές δεν σχετίστηκαν με ταυτόχρονες αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης ορού. Οι αυξήσεις ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμες με τη διακοπή ή τη μείωση της δόσης ή υποχώρησαν με διατήρηση της θεραπείας στην ίδια δόση. Για την κλινική αντιμετώπιση των αυξημένων ηπατικών ενζύμων, βλ. παράγραφο 4.4.

##### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Η συχνότερα αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λάμβαναν telotristat ethyl 250 mg τρεις φορές ημερησίως ήταν ο κοιλιακός πόνος (25,7%, 18/70) έναντι του εικονικού φαρμάκου (19,7%, 14/71). Κοιλιακή διάταση αναφέρθηκε στο 7,1% των ασθενών (5/70) που έλαβαν telotristat ethyl 250 mg τρεις φορές ημερησίως, έναντι 4,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (3/71). Μετεωρισμός παρατηρήθηκε στο 5,7% των ασθενών (4/70) και στο 1,4% (1/71) στις ομάδες 250 mg telotristat ethyl και στις ομάδες εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριες βαρύτητας και δεν περιόρισαν τη θεραπεία της μελέτης. Δυσκοιλιότητα αναφέρθηκε στο 5,7% των ασθενών (4/70) στην ομάδα του telotristat ethyl 250 mg και στο 4,2% των ασθενών (3/71) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σοβαρή δυσκοιλιότητα παρατηρήθηκε σε 3 ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με υψηλότερη δόση (500 mg) στον συνολικό πληθυσμό ασφαλείας (239 ασθενείς).

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

### Συμπτώματα

Η κλινική πείρα σχετικά με την υπερδοσολογία με telotristat στους ανθρώπους είναι περιορισμένη. Διαταραχές του γαστρεντερικού, συμπεριλαμβανομένων ναυτίας, διάρροιας, κοιλιακού πόνου και εμέτου έχουν αναφερθεί σε υγιή άτομα που λάμβαναν εφάπαξ δόση 1.500 mg σε μία μελέτη φάσης 1.

### Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση μίας υπερδοσολογίας θα πρέπει να περιλαμβάνει γενική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, Διάφορα προϊόντα πεπτικής οδού και μεταβολισμού, κωδικός ATC: A16AX15

#### Μηχανισμός δράσης

Τόσο το προφάρμακο (telotristat ethyl) όσο και ο δραστικός μεταβολίτης του (telotristat) είναι αναστολείς των υδροξυλασών της L-τρυπτοφάνης (TPH1 και TPH2, τα περιοριστικά του ρυθμού βήματα στη βιοσύνθεση της σεροτονίνης). Η σεροτονίνη διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση διάφορων μειζόνων φυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της έκκρισης, της κινητικότητας, της φλεγμονής και της αίσθησης της γαστρεντερικής οδού, και υπερεκκρίνεται σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο. Μέσω της αναστολής της περιφερικής TPH1, το telotristat μειώνει την παραγωγή της σεροτονίνης, παρέχοντας έτσι ανακούφιση από τα συμπτώματα που σχετίζονται με το καρκινοειδές σύνδρομο.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις μελέτες Φάσης 1, η χορήγηση του telotristat ethyl σε υγιή άτομα (δοσολογικό εύρος: 100 mg μία φορά την ημέρα έως 500 mg τρεις φορές την ημέρα) παρείχε στατιστικά σημαντικές μειώσεις από τα αρχικά επίπεδα στη σεροτονίνη πλήρους αίματος και στο 5-υδροξυινδολεξικό οξύ ούρων 24ώρου (u5-HIAA) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Στους ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο, το telotristat είχε ως αποτέλεσμα μειώσεις του u5-HIAA (ανατρέξτε στον Πίνακα 3 για τη μελέτη TELESTAR και τις πληροφορίες που έχουν παρασχεθεί για τη μελέτη TELECAST). Στατιστικά σημαντικές μειώσεις του u5-HIAA παρατηρήθηκαν για το telotristat ethyl 250 mg τρεις φορές την ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες Φάσης 3.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του telotristat για τη θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου σε ασθενείς με μεταστατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους που λάμβαναν θεραπεία με SSA εδραιώθηκαν σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 διάρκειας 12 εβδομάδων σε ενηλίκους ασθενείς, η οποία περιλάμβανε μία επέκταση 36 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ανοιχτή θεραπεία με telotristat (Μελέτη TELESTAR).

Συνολικά 135 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. Η μέση ηλικία ήταν 64 έτη (εύρος: 37 έως 88 έτη), το 52% ήταν άνδρες και το 90% ήταν λευκά άτομα. Όλοι οι ασθενείς είχαν καλά διαφοροποιημένους μεταστατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους και καρκινοειδές σύνδρομο. Λάμβαναν θεραπεία με SSA και είχαν  $\geq 4$  κενώσεις ανά ημέρα.

Η μελέτη περιλάμβανε μία περίοδο διπλά τυφλής θεραπείας (DBT) 12 εβδομάδων, κατά την οποία οι ασθενείς λάμβαναν αρχικά εικονικό φάρμακο (n=45), telotristat ethyl 250 mg (n=45) ή υψηλότερη δόση (telotristat ethyl 500 mg, n=45) τρεις φορές την ημέρα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να χρησιμοποιούν φαρμακευτική αγωγή διάσωσης (θεραπεία με SSA βραχείας δράσης) και αντιδιαρροϊκά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, αλλά έπρεπε να λαμβάνουν θεραπεία σταθερής δόσης με SSA μακράς δράσης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου DBT. Η λήψη του Xermelo γινόταν εντός 15 λεπτών πριν από ή εντός 1 ώρας μετά την τροφή.

**Πίνακας 2: Ανταπόκριση ως προς τις κενώσεις (μελέτη TELESTAR)**

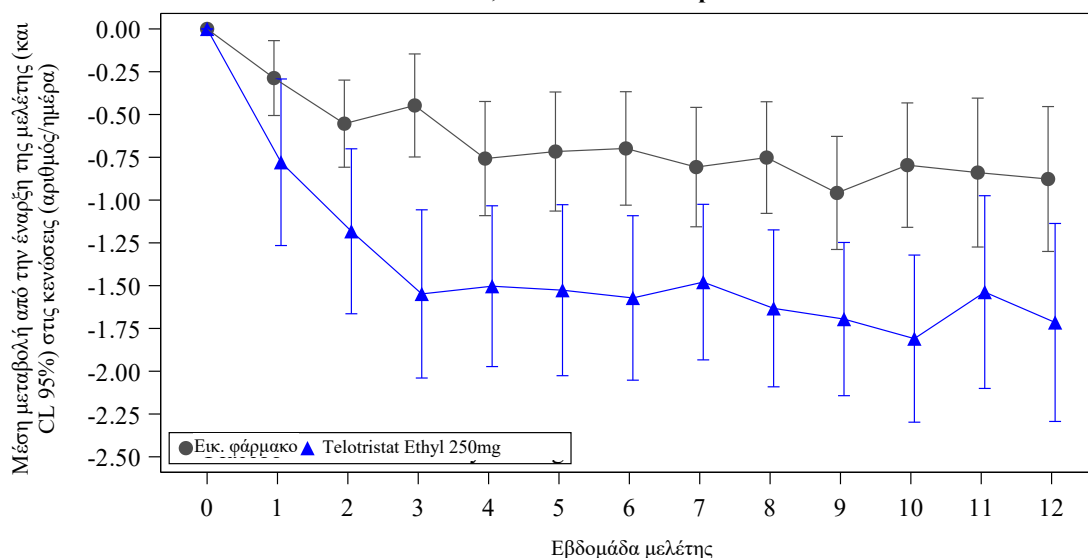
	Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο	Telotristat ethyl 250 mg tid
<b>Κενώσεις/ημέρα κατά την έναρξη της μελέτης</b>	Αριθμός ασθενών	45	45
	Μέσος αριθμός κατά την έναρξη της μελέτης (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
<b>Κόριο τελικό σημείο: μεταβολή των κενώσεων/ημέρα (μέσος αριθμός σε διάστημα 12 εβδομάδων) από την έναρξη της μελέτης</b>	Αριθμός ασθενών	45	45
	Μέση μεταβολή σε διάστημα 12 εβδομάδων: μέση τιμή (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
<b>ANCOVA<sup>a</sup></b>	Διαφορά μέσης τιμής ελάχιστων τετραγώνων	---	-0,6
	Όρια εμπιστοσύνης 97,5% για τη διαφορά	---	-1,16, -0,06
	τιμή p	---	0,01
<b>Ποσοστό ασθενών με ανθεκτική ανταπόκριση<sup>b</sup></b>	Αριθμός ασθενών	45	45
	Ανταποκριθέντες, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) <sup>γ</sup>
tid = τρεις φορές την ημέρα, SD = τυπική απόκλιση.			
a. Ανάλυση συνδιακύμανσης που περιλαμβάνει την ομάδα θεραπείας και τη διαστρωμάτωση ως προς το 5-HIAA ούρων κατά την τυχαιοποίηση ως σταθερές επιδράσεις και τον αριθμό κενώσεων κατά την έναρξη της μελέτης ως σταθερή συμμεταβλητή.			
b. Ορίζεται ως το ποσοστό ανταποκριθέντων με μείωση κατά $\geq 30\%$ του ημερήσιου αριθμού κενώσεων για $\geq 50\%$ του χρόνου κατά τη διάρκεια της περιόδου διπλά τυφλής θεραπείας.			
c. $p=0,01$			

Όταν παρατηρείται η πλήρης επίδραση του telotristat (κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 εβδομάδων της περιόδου DBT), το ποσοστό ανταποκριθέντων με μείωση των κενώσεων κατά τουλάχιστον 30% ήταν 51% (23/45) στην ομάδα της δόσης 250 mg έναντι 22% (10/45) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (*post-hoc* ανάλυση).

Στην περίοδο DBT 12 εβδομάδων της μελέτης, μέσες εβδομαδιαίες μειώσεις της συχνότητας κενώσεων με το telotristat παρατηρήθηκαν ήδη από τις 3 εβδομάδες, με τις μεγαλύτερες μειώσεις να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 εβδομάδων της περιόδου DBT, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (ανατρέξτε στην Εικόνα 1).



**Εικόνα 1 – Μέση μεταβολή των κενώσεων από την έναρξη της μελέτης ανά εβδομάδα της μελέτης κατά τη διάρκεια της περιόδου διπλά τυφλής θεραπείας, Πληθυσμός Πρόθεσης-προς-Θεραπεία**



Σημείωση: Σε αυτό το γράφημα παρουσιάζεται η αριθμητική μέση τιμή και τα όρια εμπιστοσύνης 95% (CL) (με βάση κανονική προσέγγιση) για τη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον μέσο αριθμό των ημερήσιων κενώσεων (αριθμός/ημέρα) κάθε εβδομάδα.

Τα ποσοστά ασθενών που ανέφεραν μειώσεις από την αρχική τιμή στην ημερήσια συχνότητα κενώσεων (κατά μέσο όρο σε 12 εβδομάδες) ήταν:

- Μείωση τουλάχιστον 1 κένωση ανά ημέρα: 66,7% των ασθενών (telotristat ethyl 250 mg) και 31,1% των ασθενών (εικονικό φάρμακο).
- Μείωση τουλάχιστον 1,5 κενώσεις ημερησίως: 46,7% των ασθενών (telotristat ethyl 250 mg) και 20,0% των ασθενών (εικονικό φάρμακο).
- Μείωση τουλάχιστον 2 κενώσεις ανά ημέρα: 33,3% των ασθενών (telotristat ethyl 250 mg) και 4,4% των ασθενών (εικονικό φάρμακο).

**Πίνακας 3: Απέκκριση u5-HIAA κατά την έναρξη της μελέτης και κατά την εβδομάδα 12 (Μελέτη TELESTAR)**

	Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο	Telotristat ethyl 250 mg tid
<b>Απέκκριση u5-HIAA (mg/24 ώρες) κατά την έναρξη της μελέτης</b>	Αριθμός Ασθενών	44	42
	Μέση Τιμή Κατά την Έναρξη της Μελέτης <sup>α</sup> (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
<b>Εκατοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην απέκκριση u5-HIAA (mg/24 ώρες) κατά την εβδομάδα 12</b>	Αριθμός Ασθενών	28	32
	Εκατοστιαία Μεταβολή Κατά την Εβδομάδα 12: Μέση Τιμή (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Εκτίμηση Θεραπευτικής Διαφοράς (95% CL) <sup>β</sup>	---	-53,4 <sup>γ</sup> (-69,32, -38,79)

CL = όριο εμπιστοσύνης, tid = τρεις φορές την ημέρα, SD = τυπική απόκλιση, u5-HIAA = 5-υδροξυινδολεοξικό οξύ ούρων.

α. Δεδομένα κατά την έναρξη της μελέτης με βάση όλους τους ασθενείς που είχαν δεδομένα κατά την έναρξη της μελέτης.

β. Οι στατιστικοί έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου Άθροισης Βαθμών του Wilcoxon 2 δειγμάτων με ομαδοποίηση του πληθυσμού (έλεγχος van Elteren), διαστρωματωμένη με βάση τα επίπεδα u5-HIAA κατά την τυχαιοποίηση. Τα CL βασίστηκαν στην εκτιμήτρια συνάρτηση των Hodges-Lehmann για τη διάμεση διαφορά μεταξύ ζευγών.

γ. p<0,001

Δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας για τα τελικά σημεία της ερυθρότητας και του κοιλιακού πόνου.

Μία *post-hoc* ανάλυση κατέδειξε ότι ο μέσος αριθμός ημερήσιων ενέσεων SSA βραχείας δράσης που χρησιμοποιήθηκαν για θεραπεία διάσωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου DBT 12 εβδομάδων ήταν 0,3 και 0,7 στην ομάδα του telotristat ethyl 250 mg και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Μία προκαθορισμένη υπομελέτη με συνεντεύξεις των ασθενών κατά την έξοδο από τη μελέτη πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η σχέση και η κλινική σημασία της βελτίωσης των συμπτωμάτων σε 35 ασθενείς. Τέθηκαν ερωτήσεις σε τυφλοποιημένους συμμετέχοντες για να χαρακτηριστεί περαιτέρω ο βαθμός μεταβολής που εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δώδεκα ασθενείς ήταν «πολύ ικανοποιημένοι» και όλοι εξ αυτών λάμβαναν θεραπεία με telotristat. Τα ποσοστά των ασθενών που ήταν «πολύ ικανοποιημένοι» ήταν 0/9 (0%) που έπαιρναν εικονικό φάρμακο, 5/9 (56%) που έπαιρναν telotristat ethyl 250 mg τρεις φορές την ημέρα και 7/15 (47%) που έπαιρναν υψηλότερη δόση του telotristat ethyl.

Συνολικά, 18 ασθενείς (13,2%) διέκοψαν πρόωρα από τη μελέτη κατά τη διάρκεια της περιόδου διπλά τυφλής θεραπείας, 7 ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, 3 στην ομάδα 250 mg telotristat ethyl και 8 στην ομάδα υψηλότερης δόσης.

Κατά την ολοκλήρωση της περιόδου DBT 12 εβδομάδων, 115 ασθενείς (85,2%) εισήλθαν στην περίοδο επέκτασης ανοιχτής αγωγής 36 εβδομάδων, όπου όλοι οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν για να λαμβάνουν υψηλότερη δόση του telotristat ethyl (500 mg) τρεις φορές την ημέρα.

Σε μία μελέτη φάσης 3 παρόμοιου σχεδιασμού (TELECAST), συνολικά 76 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη (εύρος: 35 έως 84 έτη), το 55% ήταν άνδρες και το 97% ήταν λευκοί.

Όλοι οι ασθενείς είχαν καλά διαφοροποιημένους μεταστατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους με καρκινοειδές σύνδρομο. Οι περισσότεροι ασθενείς (92,1%) είχαν λιγότερες από 4 κενώσεις ανά ημέρα και όλοι, εκτός από 9, λάμβαναν θεραπεία με SSA.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η εκατοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στα επίπεδα u5-HIAA κατά την Εβδομάδα 12. Η μέση απέκκριση u5-HIAA κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 69,1 mg/24 ώρες στην ομάδα της δόσης 250 mg (n=17) και 84,8 mg/24 ώρες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=22). Η εκατοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στην απέκκριση u5-HIAA κατά την εβδομάδα 12 ήταν +97,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι -33,2% στην ομάδα της δόσης 250 mg.

Ο μέσος αριθμός ημερήσιων κενώσεων κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 2,2 και 2,5, αντίστοιχα, στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n=25) και στην ομάδα της δόσης των 250 mg (n=25). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στις ημερήσιες κενώσεις σε διάστημα 12 εβδομάδων ήταν +0,1 και -0,5 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στην ομάδα της δόσης των 250 mg, αντίστοιχα. Το telotristat ethyl 250 mg κατέδειξε ότι η σύσταση των κοπράνων, όπως μετριέται με βάση την Κλίμακα Αξιολόγησης Σύστασης Κοπράνων κατά Bristol, βελτιώθηκε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το 40% των ασθενών (10/25) παρουσίασαν διατηρήσιμη ανταπόκριση (όπως ορίζεται στον Πίνακα 2) στην ομάδα telotristat ethyl 250 mg, έναντι 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0/26) (p=0,001).

Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και ανεκτικότητα του telotristat αξιολογήθηκε σε μια μη πιλοτική (μη τυχαιοποιημένη), φάσης 3, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μακροχρόνια μελέτη επέκτασης. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε οποιαδήποτε μελέτη καρκινοειδούς συνδρόμου φάσης 2 ή φάσης 3 του Xermeλο ήταν επιλέξιμοι να εισέλθουν στη μελέτη στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο και δοσολογία όπως προσδιορίστηκε στην αρχική τους μελέτη, για τουλάχιστον 84 εβδομάδες θεραπείας. Δεν εντοπίστηκαν νέα σημαντικά σήματα ασφαλείας.

Ο δευτερεύων στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν οι αλλαγές στην ποιότητα ζωής των ασθενών (QOL) μέχρι την Εβδομάδα 84. Το QOL ήταν γενικά σταθερό κατά τη διάρκεια της μελέτης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το telotristat σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινοειδούς συνδρόμου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του telotristat ethyl και του δραστικού μεταβολίτη του έχει χαρακτηριστεί σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο.

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, το telotristat ethyl απορροφήθηκε ταχέως και μετατράπηκε σχεδόν πλήρως στον δραστικό μεταβολίτη του. Τα μέγιστα επίπεδα του telotristat ethyl στο πλάσμα επιτεύχθηκαν σε 0,53 έως 2,00 ώρες και εκείνα του δραστικού μεταβολίτη σε 1,50 έως 3,00 ώρες μετά από του στόματος χορήγηση. Μετά από τη χορήγηση μίας μόνο δόσης 500 mg telotristat ethyl (δύο φορές τη συνιστώμενη δόση) υπό συνθήκες νηστείας σε υγιή άτομα, η μέση τιμή  $C_{max}$  και  $AUC_{0-inf}$  ήταν 4,4 ng / mL και 6,23 ng • hr / mL αντίστοιχα για το telotristat ethyl. Η μέση τιμή  $C_{max}$  και  $AUC_{0-inf}$  ήταν 610 ng / mL και 2320 ng • hr / mL, αντίστοιχα για το telotristat.

Σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο που λάμβαναν θεραπεία με SSA μακράς δράσης, παρατηρήθηκε επίσης ταχεία μετατροπή του telotristat ethyl στον δραστικό μεταβολίτη του. Παρατηρήθηκε υψηλή διακύμανση (% εύρος CV 18% έως 99%) στις παραμέτρους του telotristat ethyl και του δραστικού μεταβολίτη του εντός της συνολικής ΦΚ. Οι μέσες τιμές των παραμέτρων ΦΚ για το telotristat ethyl και τον δραστικό μεταβολίτη του φάνηκαν αμετάβλητες μεταξύ της εβδομάδας 24 και της εβδομάδας 48, υποδηλώνοντας την επίτευξη συνθηκών σταθερής κατάστασης κατά την εβδομάδα 24 ή νωρίτερα.

### Επίδραση της τροφής

Σε μία μελέτη επίδρασης της τροφής, το telotristat ethyl 500 mg μαζί με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη έκθεση στην αρχική ουσία (η  $C_{max}$ , το  $AUC_{0-last}$  και το  $AUC_{0-inf}$  ήταν υψηλότερα κατά 112%, 272% και 264%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας) και στον δραστικό μεταβολίτη του (η  $C_{max}$ , το  $AUC_{0-last}$  και το  $AUC_{0-inf}$  ήταν υψηλότερα κατά 47%, 32% και 33%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας).

### Κατανομή

Τόσο το telotristat ethyl όσο και ο δραστικός μεταβολίτης του συνδέονται κατά > 99% με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση, το telotristat ethyl υποβάλλεται σε υδρόλυση μέσω καρβοξυλεστερασών στον δραστικό και κύριο μεταβολίτη του. Ο μόνος μεταβολίτης του telotristat (ενεργός μεταβολίτης) που αντιπροσωπεύει σταθερά > 10% του συνολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο πλάσματος ήταν ο οξειδωτικός αποκαρβοξυλωμένος απαμινωμένος μεταβολίτης, LP-951757. Η συστηματική έκθεση στο LP-951757 ήταν περίπου 35% της συστηματικής έκθεσης σε telotristat (ενεργός μεταβολίτης) στη μελέτη ισοζυγίου μάζας. Ο LP-951757 ήταν φαρμακολογικά αδρανής σε TRH1 *in vitro*.

### Αλληλεπιδράσεις

#### Κυτοχρώματα

### CYP2B6

Το *in vitro* telotristat (ενεργός μεταβολίτης) προκάλεσε αυξημένη αύξηση των επιπέδων mRNA του CYP2B6 (> διπλάσια αύξηση και > 20% του θετικού μάρτυρα, με μέγιστο παρατηρούμενο αποτέλεσμα παρόμοιο με τον θετικό έλεγχο), υποδεικνύοντας πιθανή επαγωγή του CYP2B6 (Βλέπε παράγραφο 4.5).

### CYP3A4

Το telotristat ethyl και ο δραστικός μεταβολίτης του δεν αποδείχθηκαν επαγωγείς του CYP3A4 σε συστηματικά σχετικές συγκεντρώσεις, με βάση τα ευρήματα *in vitro*. Το δυναμικό του telotristat ethyl ως επαγωγέας του CYP3A4 δεν αξιολογήθηκε σε συγκεντρώσεις αναμενόμενες στο εντερικό επίπεδο, λόγω της χαμηλής διαλυτότητάς του *in vitro*.

*In vitro* το telotristat ethyl εμπλέκεται σε μια αλλοστερική αλληλεπίδραση με το CYP3A4 με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη μείωση της μετατροπής της μιδαζολάμης σε 1'-OH-MDZ και αυξημένη μετατροπή σε 4-OH-MDZ

Σε μια *in vivo* κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (DDI) με μιδαζολάμη (ένα ευαίσθητο υπόστρωμα CYP3A4), μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων telotristat ethyl, η συστηματική έκθεση στη συγχωρηγούμενη μιδαζολάμη μειώθηκε σημαντικά (βλ. Παράγραφο 4.5). Όταν 3 mg μιδαζολάμης συγχωρηγήθηκαν από το στόμα μετά από θεραπεία 5 ημερών με telotristat ethyl 500 mg tid (διπλάσια από τη συνιστώμενη δόση), η μέση C<sub>max</sub> και η AUC<sub>0-inf</sub> για τη μιδαζολάμη μειώθηκαν κατά 25% και 48%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο της μιδαζολάμης. Η μέση τιμή C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-inf</sub> για τον ενεργό μεταβολίτη, 1'-υδροξυμιδαζολάμη μειώθηκαν επίσης κατά 34% και 48% αντίστοιχα.

### Άλλα CYPs

Με βάση τα *in vitro* ευρήματα, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με άλλα κυτοχρώματα P450.

### Καρβοξυλεστεράσες

Το IC<sub>50</sub> της αναστολής της λοπεραμίδης στον μεταβολισμό του telotristat ethyl από CES2 ήταν 5.2 μM (βλ. Παράγραφο 4.5).

*In vitro*, το telotristat ethyl αναστέλλει το CES2 με IC<sub>50</sub> περίπου 0,56 μM.

### Μεταφορείς

#### P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και Πρωτεΐνη 2 σχετιζόμενη με αντίσταση σε πολλά φάρμακα (MRP-2)

Το telotristat ethyl αναστέλλει *in vitro* την P-gp, αλλά ο δραστικός μεταβολίτης του δεν εμφανίζει κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Το Telotristat ethyl αναστέλλει τη μεσολαβούμενη από MRP2 μεταφορά (αναστολή 98%).

Σε μια ειδική κλινική μελέτη DDI, οι C<sub>max</sub> και AUC της φεξοφεναδίνης (ένα υπόστρωμα της P-gp και της MRP-2) αυξήθηκαν κατά 16% όταν χορηγήθηκε από του στόματος μία δόση 180 mg φεξοφεναδίνης με μια δόση telotristat ethyl 500 mg που χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα (δύο φορές τη συνιστώμενη δόση) για 5 ημέρες. Με βάση τη μικρή αύξηση που παρατηρήθηκε, είναι απίθανες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα υποστρώματα P-gp και MRP-2.

#### Πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP)

Το telotristat ethyl αναστέλλει *in vitro* την BCRP (IC<sub>50</sub> = 20 μM), αλλά ο δραστικός μεταβολίτης telotristat του δεν εμφανίζει οποιαδήποτε σημαντική αναστολή της δραστηριότητας BCRP (IC<sub>50</sub> > 30 μM). Η πιθανότητα για αλληλεπίδραση *in vivo* του φαρμάκου μέσω αναστολής του BCRP θεωρείται χαμηλή.

### Άλλοι μεταφορείς

Με βάση τα ευρήματα *in vitro*, δεν αναμένονται κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις με άλλους μεταφορείς.

### Οκτρεοσίδη βραχείας δράσης

Μία μελέτη που εξέτασε την επίδραση της βραχείας δράσης οκτρεοτίδης (3 δόσεις των 200 mg που χορηγήθηκαν ανά διαστήματα 8 ωρών) στη φαρμακοκινητική μιας δόσης του Xermelo σε φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε μείωση κατά 83% και 81% της C<sub>max</sub> και της AUC του telotristat ethyl και του telotristat, αντίστοιχα (βλ. Παράγραφο 4.5). Μειωμένες εκθέσεις δεν παρατηρήθηκαν σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική κλινική δοκιμή 12 εβδομάδων σε ενήλικους ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο σε θεραπεία με SSA μακράς δράσης.

#### Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική σχέση (-εις)

##### *Αναγωγείς οξέων*

Η ταυτόχρονη χρήση του telotristat etiprate (Xermelo, το ιππουρικό άλας του telotristat ethyl) με αναγωγείς οξέων (ομεπραζόλη και φαμοτιδίνη) έδειξε ότι η AUC του telotristat ethyl αυξήθηκε 2-3 φορές, ενώ η AUC του ενεργού μεταβολίτη (telotristat) δεν άλλαξε. Δεδομένου ότι το telotristat ethyl μετατρέπεται ταχέως στον ενεργό μεταβολίτη του, ο οποίος είναι > 25 φορές πιο δραστηκός από το telotristat ethyl, δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης κατά τη χρήση του Xermelo με αναγωγείς οξέων.

#### Αποβολή

Μετά από μία δόση 500 mg από το στόμα του <sup>14</sup>C-telotristat ethyl, ανακτήθηκε περίπου 93% της δόσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό αποβλήθηκε στα κόπρανα

Το telotristat ethyl και το telotristat έχουν χαμηλή νεφρική απέκκριση μετά από του στόματος χορήγηση (λιγότερο από 1% της δόσης που ανακτήθηκε από τα ούρα).

Μετά από μια εφάπαξ δόση από το στόμα 250 mg telotristat ethyl σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις ούρων του telotristat ethyl ήταν κοντά ή κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (<0,1 ng / mL). Η νεφρική κάθαρση του telotristat ήταν 0,126 L / h.

Ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής του telotristat ethyl σε φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές μετά από μία μόνο δόση 500 mg <sup>14</sup>C-telotristat ethyl από το στόμα ήταν περίπου 0,6 ώρες και αυτός του δραστηκού μεταβολίτη ήταν 5 ώρες. Μετά τη χορήγηση 500 mg tid, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 11 ώρες.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία 250 mg τρεις φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε μικρή συσσώρευση των επιπέδων telotristat με μέση αναλογία συσσώρευσης με βάση την AUC<sub>0-4h</sub> 1,55 [ελάχιστο, 0,25; μέγιστο, 5,00; N = 11; εβδομάδα 12], με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων (% CV = 72%). Σε ασθενείς που έλαβαν 500 mg tid (διπλάσια από τη συνιστώμενη δόση), παρατηρήθηκε μέσος λόγος συσσώρευσης με βάση την AUC<sub>0-4h</sub> 1.095 (ελάχιστο, 0.274, μέγιστο, 11.46, n = 16, εβδομάδα 24) με υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων (% CV = 141,8%).

Με βάση την υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συσσώρευση σε ένα υποσύνολο ασθενών με CS.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του telotristat ethyl και του ενεργού μεταβολίτη του δεν έχει εκτιμηθεί οριστικά. Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μια μελέτη διεξήχθη για τη διερεύνηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική μίας εφάπαξ δόσης telotristat ethyl 250 mg. Οκτώ άτομα με σοβαρή έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που δεν έχρηζαν αιμοκάθαρση [eGFR ≤ 33 ml / min κατά τη διαλογή και ≤40 ml / min την ημέρα πριν από τη χορήγηση της δόσης] και οκτώ υγιή με έως ήπια δυσλειτουργία άτομα [eGFR ≥88 ml / ≥83 mL / min την ημέρα πριν από τη χορήγηση της δόσης] συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αυτή.

Στα άτομα με σοβαρή έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία παρατηρήθηκε αύξηση (1,3 φορές) της μέγιστης έκθεσης C<sub>max</sub> του telotristat ethyl και μια αύξηση (<1,52 φορές) στην έκθεση στο πλάσμα

(AUC) και τη  $C_{max}$  του ενεργού μεταβολίτη telotristat σε σύγκριση με υγιή έως ήπια δυσλειτουργία άτομα.

Η μεταβλητότητα των κύριων παραμέτρων πλάσματος PK LP-778902 ήταν υψηλότερη σε άτομα με σοβαρή έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, με CV% να κυμαίνεται από 53,3% για  $C_{max}$  έως 77,3% για AUC συγκριτικά με 45,4% για  $C_{max}$  και 39,7% για AUC σε υγιή με έως ήπια δυσλειτουργία άτομα, αντίστοιχα.

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης των 250 mg ήταν καλά ανεκτή σε άτομα με σοβαρή έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Συνολικά, η σοβαρή έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αλλαγή στο προφίλ PK ή στην ασφάλεια του telotristat ethyl και του μεταβολίτη telotristat. Επομένως, η προσαρμογή της δόσης δεν φαίνεται απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι δεν χρήζουν αιμοκάθαρσης. Δεδομένης της υψηλής μεταβλητότητας που παρατηρήθηκε, συνιστάται ως προληπτικό μέτρο οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία να παρακολουθούνται για ενδείξεις μειωμένης ανεκτικότητας.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που χρήζουν αιμοκάθαρσης (eGFR <15 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup> απαιτούμενη αιμοκάθαρση) δεν έχει τεκμηριωθεί.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μία μελέτη ηπατικής δυσλειτουργίας πραγματοποιήθηκε σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Σε εφάπαξ δόση 500 mg, οι εκθέσεις στην αρχική ουσία και τον δραστικό μεταβολίτη της (με βάση το  $AUC_{0-last}$ ) ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (2,3 και 2,4 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα) και σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (3,2 και 3,5 φορές υψηλότερες, αντίστοιχα) σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης 500 mg ήταν καλά ανεκτή. Μείωση της δόσης ενδέχεται να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία A και B κατά Child Pugh, αντίστοιχα), βάσει ανεκτικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Μία επιπλέον μελέτη ηπατικής δυσλειτουργίας πραγματοποιήθηκε σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Σε εφάπαξ δόση 250 mg, η έκθεση στην αρχική ουσία ( $AUC_t$  και  $C_{max}$ ) αυξήθηκε κατά 317,0% και 529,5%, αντίστοιχα και στο δραστικό μεταβολίτη ( $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , και  $C_{max}$ ) κατά 497%, 500%, και 217%, αντίστοιχα σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, έναντι ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Επιπλέον, ο χρόνος ημίσειας ζωής του δραστικού μεταβολίτη αυξήθηκε, δηλ. ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 16,0 ώρες σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία έναντι 5,47 ώρες στα υγιή άτομα. Βάσει αυτών των δεδομένων, η χρήση του telotristat etiprate δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία C κατά Child Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε αρουραίους, μείωση των επιπέδων σεροτονίνης (5-HT) στον εγκέφαλο παρατηρήθηκε σε δόσεις  $\geq$  1000 mg/kg/ημέρα του telotristat etiprate από του στόματος. Τα επίπεδα 5-HIAA στον εγκέφαλο παρέμειναν αμετάβλητα σε όλες τις δόσεις του telotristat ethyl που εξετάστηκαν. Αυτή η έκθεση αντιστοιχεί περίπου σε 14 φορές την ανθρώπινη έκθεση (συνολικό AUC) στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 750 mg/ημέρα για τον δραστικό μεταβολίτη LP-778902.

Σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων 26 εβδομάδων σε αρουραίους, προσδιορίστηκε ένα δοσολογικό επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) 50 mg/kg/ημέρα. Αυτή η έκθεση αντιστοιχεί περίπου σε 0,4 φορές την ανθρώπινη έκθεση (συνολικό AUC) στην MRHD των 750 mg/ημέρα για τον δραστικό μεταβολίτη LP-778902. Σε δόσεις των 200 mg/kg/ημέρα και 500 mg/kg/ημέρα, παρατηρήθηκαν εκφύλιση/νέκρωση των μη αδενικών

ή/και αδενικών τμημάτων του στομάχου ή/και αυξημένα πρωτεϊνικά σταγονίδια στα αδενικά τμήματα. Οι μικροσκοπικές μεταβολές στην γαστρεντερική οδό υποχώρησαν, με μία περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων. Η σημασία αυτών των γαστρεντερικών ευρημάτων για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Σε σκύλους, μείωση των επιπέδων 5-HT και 5-HIAA στον εγκέφαλο παρατηρήθηκε σε δόση 200 mg/kg/ημέρα και 30 mg/kg/ημέρα του telotristat etiprate από του στόματος, αντίστοιχα. Αυτή η έκθεση αντιστοιχεί περίπου σε 21 φορές την ανθρώπινη έκθεση (συνολικό AUC) στην MRHD των 750 mg/ημέρα για τον δραστικό μεταβολίτη LP-778902. Δεν παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων 5-HT και 5-HIAA στον εγκέφαλο μετά από ενδοφλέβια εφαρμογή του δραστικού μεταβολίτη. Η κλινική σημασία της μείωσης των επιπέδων 5-HIAA στον εγκέφαλο με ή χωρίς ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων 5-HT στον εγκέφαλο είναι άγνωστη.

Σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων 39 εβδομάδων σε σκύλους, προσδιορίστηκε NOAEL 300 mg/kg/ημέρα. Τα κλινικά σημεία ήταν περιορισμένα στην αύξηση της συχνότητας υδαρών κοπράνων σε όλες τις δόσεις. Αυτή η έκθεση αντιστοιχεί περίπου σε 20 φορές την ανθρώπινη έκθεση (συνολικό AUC) στην MRHD των 750 mg/ημέρα για τον δραστικό μεταβολίτη LP-778902.

Το ενδεχόμενο καρκινογόνου δράσης του telotristat etiprate μελετήθηκε σε διαγονιδιακά ποντίκια (26 εβδομάδες) και αρουραίους (104 εβδομάδες). Οι μελέτες αυτές επιβεβαίωσαν ότι το telotristat δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων τόσο στα είδη όσο και στα φύλα, σε δόσεις που αντιστοιχούν σε έκθεση περίπου 10- έως 15-φορές και 2- έως 4,5- φορές της ανθρώπινης έκθεσης στον ενεργό μεταβολίτη στο MRHD σε ποντίκια και αρουραίους, αντίστοιχα.

Σε αρουραίους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα των ανδρών και των γυναικών. Η προγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια επηρεάστηκε από αυξημένη προγεννητική θνησιμότητα (αυξημένη πρώιμη και καθυστερημένη υποστροφή), ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους. Το NOAEL για γονική / μητρική / προγεννητική και μεταγεννητική τοξικότητα είναι 500 mg / kg / ημέρα σε αρουραίους που αντιστοιχούν σε 3 έως 4 φορές την εκτιμώμενη ανθρώπινη έκθεση (AUC<sub>0-24</sub>) του ενεργού μεταβολίτη LP 778902 στο MRHD. Σε κουνέλια το NOAEL για μητρική και προγεννητική τοξικότητα είναι 125 mg / kg / d που αντιστοιχεί σε 1,5 έως 4 φορές την εκτιμώμενη έκθεση του ανθρώπου (AUC<sub>0-24</sub>) στον ενεργό μεταβολίτη LP 778902 στο MRHD.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη

Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Στεατικό μαγνήσιο

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Τάλκης (E553b)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης (blister) PVC/PCTFE/PVC/Al  
Οι συσκευασίες κυψέλης είναι τοποθετημένες μέσα σε κουτί.

Μεγέθη συσκευασίας 90 και 180 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων  
BEAUFOR IPSEN INDUSTRIE  
RUE ETHE VIRTON  
DREUX  
28100  
France

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xermelo 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
telotristat ethyl

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει telotristat etiprate που ισοδυναμεί με 250 mg telotristat ethyl.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από του στόματος χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xermelo

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Η ΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Xermelo 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
telotristat ethyl

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Ipsen Pharma

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Xermelo 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία telotristat ethyl

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Xermelo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xermelo
3. Πώς να πάρετε το Xermelo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xermelo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Xermelo και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Xermelo

Το φάρμακο αυτό περιέχει τη δραστική ουσία telotristat ethyl.

##### Ποια είναι η χρήση του Xermelo

Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε ενήλικες σε μία πάθηση που ονομάζεται «καρκινοειδές σύνδρομο». Αυτή η πάθηση προκαλείται όταν ένας όγκος, ο οποίος ονομάζεται «νευροενδοκρινικός όγκος», απελευθερώνει μία ουσία που ονομάζεται σεροτονίνη στην κυκλοφορία του αίματός σας.

Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αυτό το φάρμακο εάν η διάρροιά σας δεν ελέγχεται καλά με ενέσεις άλλων φαρμάκων που ονομάζονται «ανάλογα σωματοστατίνης» (λανρεοτίδη ή οκτρεοτίδη). Θα πρέπει να συνεχίσετε να κάνετε ενέσεις αυτών των άλλων φαρμάκων όταν θα παίρνετε το Xermelo.

##### Ποιος είναι ο τρόπος δράσης του Xermelo

Όταν ο όγκος απελευθερώνει υπερβολικά μεγάλη ποσότητα σεροτονίνης στην αιματική ροή σας, μπορεί να εμφανίσετε διάρροια.

Το φάρμακο αυτό δρα μέσω της μείωσης της ποσότητας σεροτονίνης που παράγεται από τον όγκο. Θα μειώσει τη διάρροιά σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Xermelo

## **Μην πάρετε το Xermelo**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο telotristat ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Xermelo:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα. Αυτό οφείλεται στο ότι το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει την ημερήσια δόση του Xermelo, σε περιπτώσεις όπου τα ηπατικά προβλήματά σας θεωρούνται ήπια ή μέτρια. Επίσης, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το συκώτι σας.
- εάν έχετε νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή εάν είστε σε αιμοκάθαρση. Αυτό οφείλεται στο ότι το φάρμακο αυτό δεν έχει δοκιμαστεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, που χρήζουν αιμοκάθαρσης

## **Προσέχετε για ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ότι το ήπαρ σας μπορεί να μη λειτουργεί σωστά:

- αδιαθεσία ή έμετος (ανεξήγητη ναυτία ή έμετος), μη φυσιολογικά σκουρόχρωμα ούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα.

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ σας και θα αποφασίσει κατά πόσον θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν αισθάνεστε ότι είστε σε κακή διάθεση ή σε κατάθλιψη ή εάν αισθάνεστε ότι δεν έχετε ενδιαφέρον ή δεν σας ευχαριστεί να κάνετε τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας, κατά το διάστημα που παίρνετε αυτό το φάρμακο
- εάν εμφανίσετε σημεία δυσκοιλιότητας, καθώς το telotristat μειώνει τον αριθμό των κενώσεων.

## **Εξετάσεις**

- Ο γιατρός σας μπορεί να σας υποβάλει σε αιματολογικές εξετάσεις πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και κατά το διάστημα που παίρνετε αυτό το φάρμακο. Με αυτόν τον τρόπο θα ελέγχει εάν το ήπαρ σας λειτουργεί φυσιολογικά.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο ότι το φάρμακο δεν έχει ελεγχθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

## **Άλλα φάρμακα και Xermelo**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ο λόγος είναι ότι το Xermelo μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης κάποιων άλλων φαρμάκων, ή άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Xermelo. Αυτό θα μπορούσε να σημαίνει ότι ο γιατρός σας θα πρέπει να αλλάξει τη(τις) δόση(-εις) που παίρνετε. Θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας για κάθε φάρμακο που παίρνετε. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- φάρμακα για τη διάρροια. Το Xermelo και αυτά τα φάρμακα μειώνουν τον αριθμό των κενώσεών σας και εάν τα παίρνετε ταυτόχρονα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή δυσκοιλιότητα. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση των φαρμάκων σας.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, όπως το βαλπροϊκό οξύ.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του νευροενδοκρινικού όγκου σας, όπως η σουνιτινίμη ή το εβερόλιμους.
- φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης, όπως η βουπροπιόνη ή η σερτραλίνη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποφυγή της απόρριψης μωσχεύματος, όπως η κυκλοσπορίνη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, όπως η σιμβαστατίνη.
- από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά, όπως η αιθινυλοιστραδιόλη.

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όπως η αμλοδιπίνη.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου, όπως η ιρινοτεκάνη, η καπεσιταβίνη και η φλουταμίδα.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πιθανότητας σχηματισμού θρόμβων αίματος, όπως η πρασουγρέλη.
- οκτρεοτίδη. Εάν χρειάζεστε θεραπεία με υποδόριες ενέσεις octreotide, θα πρέπει να κάνετε την ένεση 30 λεπτά μετά τη λήψη του Xermelo.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή μπορεί να μείνετε έγκυος. Δεν είναι γνωστό ποιες μπορεί να είναι οι επιδράσεις του telotristat στο βρέφος.

Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα που παίρνουν αυτό το φάρμακο.

Δεν θα πρέπει να θηλάζετε εάν παίρνετε το Xermelo, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο βρέφος σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Xermelo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε εργαλείο ή μηχανήμα. Εάν νιώσετε κούραση, θα πρέπει να περιμένετε έως ότου αισθανθείτε καλύτερα πριν οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε εργαλείο ή μηχανήμα.

### **Το Xermelo περιέχει λακτόζη**

Το Xermelo περιέχει λακτόζη (ένας τύπος σακχάρου). Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το Xermelo περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Xermelo**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο να παίρνετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο (250 mg) τρεις φορές την ημέρα. Η μέγιστη δόση του Xermelo είναι 750 mg σε 24 ώρες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει το χρονικό διάστημα που θα πρέπει να παίρνετε το Xermelo.

Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει την ημερήσια δόση του Xermelo.

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό μαζί με ένα γεύμα ή λίγη τροφή.
- Θα πρέπει να συνεχίσετε να κάνετε ενέσεις με ανάλογα σωματοστατίνης (λανρεοτίδη ή οκτρεοτίδη) όταν θα παίρνετε το Xermelo.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xermelo από την κανονική**

Μπορεί να αισθανθείτε ναυτία ή να κάνετε έμετο, να έχετε διάρροια ή στομαχόπονο. Απευθυνθείτε σε έναν γιατρό. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xermelo**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση σας όταν πρέπει, παραλείποντας τη δόση που ξεχάσατε.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Xermelo**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Xermelo χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- αδιαθεσία ή έμετος, μη φυσιολογικά σκουρόχρωμα ούρα, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ότι το ήπαρ σας δεν λειτουργεί σωστά. Αυτό μπορεί επίσης να φανεί από μεταβολές στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεών σας, όπως μία αύξηση των ηπατικών ενζύμων: γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (πολύ συχνή, μπορεί να εμφανιστεί σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), τρανσαμινάσες και αλκαλική φωσφατάση αίματος (συχνές, μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα).

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- Κοιλιακός πόνος
- Αίσθημα κούρασης ή αδυναμίας (κόπωση)
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- Αέρια
- Πυρετός
- Πονοκέφαλος
- Δυσκοιλιότητα Πρήξιμο στο στομάχι
- Μειωμένη όρεξη
- Πρήξιμο (συσσώρευση υγρού στο σώμα)
- Κατάθλιψη, μπορεί να αντιμετωπίσετε μειωμένη αυτοεκτίμηση, έλλειψη κινήτρων, θλίψη ή χαμηλή διάθεση

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):**

- Συμπιεσμένα κόπρανα (εντερική απόφραξη, κοπρόλιθοι), μπορεί να εμφανίσετε δυσκοιλιότητα, υδαρή διάρροια, χλωμό δέρμα (αναιμία), ναυτία, έμετο, απώλεια βάρους, πόνο στην πλάτη ή στομαχικούς πόνους ιδιαίτερα μετά το φαγητό ή μείωση στην απομάκρυνση του νερού (ούρηση).

#### **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

- Αναπνευστικά προβλήματα, γρήγορος καρδιακός παλμός, πυρετός, ακράτεια (ανεξέλεγκτη ούρηση), σύγχυση, ζάλη ή διέγερση

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο πάνω.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Xermelo**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης (blister) μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Xermelo**

- Η δραστική ουσία είναι το telotristat ethyl. Κάθε δισκίο περιέχει telotristat etiprate ισοδύναμο με 250 mg telotristat ethyl.
- Τα άλλα συστατικά είναι: λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 κάτω από «Το Xermelo περιέχει λακτόζη»), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521) και τάλκης (E553b).

#### **Εμφάνιση του Xermelo και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα δισκία είναι λευκού έως υπόλευκου χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο και οβάλ σχήματος. Κάθε δισκίο είναι μήκους περίπου 17 χιλιοστών και πλάτους περίπου 7.5 χιλιοστών με χαραγμένη την ένδειξη «T-E» στη μία πλευρά και την ένδειξη «250» στην άλλη. Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε συσκευασίες κυψέλης (blister) PVC/PCTFE/PVC/Al. Οι συσκευασίες κυψέλης είναι τοποθετημένες μέσα σε κουτί.

Κουτιά των 90 και 180 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Γαλλία

#### **Παρασκευαστής**

Beaufour Ipsen Industrie  
Rue Ethé Virton  
28100 Dreux  
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien,  
Luxembourg/Luxemburg**  
Ipsen NV  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

**Italia**  
Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

**България**  
Pharmaswiss EOOD  
Тел.: + 359 28952 110

**Latvija**  
Ipsen Pharma pārstāvniecība Latvijā  
Tel: + 371 67622233

**Česká republika**  
Ipsen Pharma, s.r.o.  
Tel: + 420 242 481 821

**Lietuva**  
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel: + 370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,  
Ísland**  
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: + 46 8 451 60 00

**Magyarország**  
IPSEN Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 555 5930

**Deutschland, Österreich**  
Ipsen Pharma GmbH  
Deutschland  
Tel.: + 49 89 262043289

**Nederland**  
Ipsen Farmaceutica B.V.  
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

**Eesti**  
CentralPharma Communications OÜ  
Tel: + 372 6015540

**Polska**  
Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 653 68 00

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**  
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 984 3324

**Portugal**  
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Tel: + 351 21 412 3550

**España**  
Ipsen Pharma, S.A.  
Tel: + 34 936 858 100

**România**  
Ipsen Pharma România SRL  
Tel: + 40 21 231 27 20

**France, Hrvatska**  
Ipsen Pharma  
France  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Slovenija**  
Pharmaswiss d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**  
Ipsen Pharmaceuticals Limited  
Ireland  
Tel: + 44 (0)1753 627777

**Slovenská republika**  
Ipsen Pharma, organizačná zložka  
Tel: + 420 242 481 821

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.